



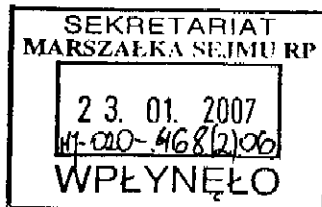
Do druku nr 1152

PREZES RADY MINISTRÓW
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

Warszawa, dnia 22 stycznia 2007 r.

Jarosław Kaczyński

RM 10-116-06



Pan Mark JUREK
Marszałek Sejmu
Rzeczypospolitej Polskiej

W ślad za pismem z dnia 23 listopada 2006 r., przy którym przesłano Sejmowi Rzeczypospolitej Polskiej projekt ustawy

o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz
o zmianie niektórych innych ustaw,

przekazuję dodatkowe projekty podstawowych aktów wykonawczych.

Jarosław Kaczyński

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie szczegółowego zakresu danych i informacji zawartych we wnioskach
o wydanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego**

Na podstawie art. 9 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. 1. Rozporządzenie określa szczegółowy zakres danych i informacji, jakie powinny być zawarte we wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego :

- 1) na podstawie art. 7 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”;
- 2) w ramach procedury zdecentralizowanej;
- 3) w ramach procedury wzajemnego uznania.

2. Rozporządzenie nie dotyczy produktów leczniczych określonych w art. 20 ust. 1 i art. 20a ust. 1 oraz art. 21 ust. 1 ustawy.

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

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

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej- zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, 2005r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr , poz. .

1. RODZAJ WNIOSKU

Uwaga: Należy wypełnić w odpowiedniej części.

1.1. PROCEDURA KTÓREJ DOTYCZY WNIOSK:

1.1.1. PROCEDURA CENTRALNA (zgodnie z rozporządzeniem KE Nr 726/2004)

NIE DOTYCZY

1.1.2. PROCEDURA WZAJEMNEGO UZNANIA

- Państwo referencyjne:
- data dopuszczenia do obrotu: (rrrr-mm-dd):
- Nr pozwolenia:
(należy dołączyć kopię pozwolenia – patrz punkt 5.2)
- Nr procedury:

Pierwsze zastosowanie

- Należy zaznaczyć państwo/ -stwa członkowskie, którego/ -ych dotyczy:

:

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

Proponowana Data Wspólnego Przedłużenia:

Proszę podać czy wnioskowano o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych w związku z datą pierwszej rejestracji substancji czynnej:

Powtórne zastosowanie po raz pierwszy (należy wypełnić także punkt 5.2)

- Należy zaznaczyć państwo/ -stwa członkowskie, którego/ -ych dotyczy:

W przypadku kolejnych procedur, należy skopiować poniższe pola

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

Uzgodniona Data Wspólnego Przedłużenia:

1.1.3. PROCEDURA ZDECENTRALIZOWANA

- Państwo Referencyjne:
- Nr procedury:
- należy zaznaczyć państwo/ -stwa członkowskie, którego/ -ych dotyczy:

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

Proszę podać czy wnioskowano o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych w związku z datą pierwszej rejestracji substancji czynnej:

1.1.4. PROCEDURA NARODOWA

- Państwo członkowskie:
- Nr wniosku, jeżeli dostępny:

Proszę podać czy wnioskowano o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych w związku z datą pierwszej rejestracji substancji czynnej:

Data (rrrr-mm-dd):

1.2. CZY WNIOSEK DOTYCZY ZMIANY W DOTYCHCZASOWYM POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ZGODNIE Z ZAŁĄCZNIKIEM II DO ROZPORZĄDZENIA NR 1084/2003 LUB 1085/2003, LUB ZGODNIE Z PRZEPISAMI USTAWY, JEŻELI MA TO ZASTOSOWANIE

Nie (należy wypełnić punkty 1.3 i 1.4.)

Tak (należy wypełnić części poniżej oraz punkt 1.4)

Należy podać:

- zmiana biodostępności
- zmiana w zakresie farmakoekonomiki
- zmiana lub dodanie nowej mocy /dawki
- zmiana lub dodanie nowej postaci farmaceutycznej
- zmiana lub dodanie nowej drogi podania
- Zmiana o charakterze jakościowym w substancji czynnej nie określanej jako nowa substancja czynna

Uwaga: patrz definicja w Wytycznych, tom 6A, rozdział 1.

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

zmiana lub dodanie nowego gatunku docelowego, którego tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia

Uwaga:

. wnioskodawca musi być tożsamy podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

. punkt 1.3.1 (rozszerzenie) lub punkt 1.3.2 (brak rozszerzenia) należy wypełnić bez uszczerbku dla przepisów art. 7 ust. 1 i 2, art. 7a, art. 7b, art. 10 ust. 2a i 2b, art. 15a, art. 11 ust. 2 -4, art. 8 ust. 1a-1c ustawy.

● **Dla dopuszczenia do obrotu terytorium państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek:**

- Podmiot odpowiedzialny:
- Nazwa, moc, postać farmaceutyczna produktu:
- nr pozwolenia/-eń:

1.3. NINIEJSZY WNIOSEK JEST SKŁADANY ZGODNIE Z NASTĘPUJĄCYMI PRZEPISAMI USTAWY

Uwaga: niniejszą część należy wypełnić w przypadku każdego wniosku, w tym wniosku z części 1.2 . więcej szczegółów – patrz wytyczne, tom 6A, rozdział 1.

1.3.1. Art. 10 ust. 2a i 2b ustawy – wniosek zawierający pełną dokumentację administracyjną, jakościową, bezpieczeństwa i skuteczności *

Nowa substancja czynna

Uwaga: składnik produktu leczniczego, który nie został jeszcze dopuszczony do obrotu

Znana substancja czynna

Uwaga: składnik produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu ten sam lub inny podmiot odpowiedzialny

*we wniosku o rozszerzenie złożonym na podstawie pełnej dokumentacji odniesienia mogą być robione do części przedklinicznej i klinicznej badań skuteczności

1.3.2 art. 15a ust. 1 ustawy – wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego

Uwaga: wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego zgodnie z definicją zawartą w art. 15a ust. 11 ustawy należy dołączyć dokumentację administracyjną i jakościową, natomiast dokumentację dotyczącą bezpieczeństwa i pozostałości, jeżeli dotyczy patrz- Wytyczne, tom 6a, Rozdział 1

■ Referencyjny produkt leczniczy weterynaryjny dopuszczony do obrotu nie której niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

▪ Nazwa, moc i postać farmaceutyczna produktu:

▪ Podmiot odpowiedzialny:

▪ Pierwsze dopuszczenie do obrotu:

Data (rrrr-mm-dd)

Państwo członkowskie:

■ Referencyjny produkt leczniczy weterynaryjny dopuszczony do obrotu na terytorium państwa członkowskiego:

▪ Nazwa, moc i postać farmaceutyczna produktu:

▪ Podmiot odpowiedzialny:

▪ Nr pozwolenia/-eń:

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

▪ Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:

▪ Podmiot odpowiedzialny:

▪ Państwo członkowskie, z którego pochodzi produkt użyty w badaniach:

1.3.3 Art. 15a ust. 6 ustawy – wniosek odnoszący się do produktu zbliżonego do referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego

Uwaga: . Wniosek dotyczący produktu leczniczego zbliżonego do referencyjnego produktu leczniczego, dopuszczonego do obrotu na terytorium państwa członkowskiego (np. inna postać farmaceutyczna, inne wskazanie do stosowania) Należy dołączyć dokumentację administracyjną i jakościową oraz odpowiednią dokumentację dotyczącą bezpieczeństwa i pozostałości patrz – Wytyczne, tom 6A, rozdział 1

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

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Pierwsze pozwolenie:
Data (rrrr-mm-dd)
Państwo członkowskie:

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

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

■ Produkt leczniczy weterynaryjny użyty w badaniu biorównoważności, jeżeli dotyczy:

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

■ Różnica/ różnice w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym weterynaryjnym:

- Różnice dotyczące substancji czynnej/ -ych
- Różnice dotyczące wskazań do stosowania
- Różnice dotyczące postaci farmaceutycznej
- Różnice dotyczące mocy (ilościowe różnice dotyczące substancji czynnej/ -ych)
- Zmiany dotyczące drogi podania
- Biorównoważność nie może zostać wykazana za pomocą badań biodostępności

1.3.4 **Art. 15a ust. 7 ustawy – wniosek odnoszący się do biologicznego produktu leczniczego weterynaryjnego, który jest podobny do referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego ale nie spełnia wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego**

Uwaga: Wniosek dotyczy produktu biologicznego odnoszącego się do referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego należy dołączyć dokumentację administracyjną i jakościową oraz odpowiednią dokumentację dotyczącą bezpieczeństwa i pozostałości szczegóły – patrz Wytyczne, tom 6A, Rozdział 1

■ Referencyjny produkt leczniczy weterynaryjny dopuszczony do obrotu nie której niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Pierwsze pozwolenie:
Data (rrrr-mm-dd)
Państwo członkowskie:

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

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

■ Produkt leczniczy weterynaryjny użyty w badaniu biorównoważności, jeżeli dotyczy:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:

- Podmiot odpowiedzialny:
- Państwo członkowskie, z którego pochodzi produkt użyty w badaniach:

1.3.5 Art. 16a ust. 1 ustawy – wniosek odnoszący się do ugruntowanej skuteczności

Uwaga: szczegóły – patrz Wytyczne, tom 2A, Rozdział 1 w przypadku rozszerzenia odnoszącego się do produktu uprzednio dopuszczonego do obrotu na podstawie wniosku opartego o piśmiennictwo, dopuszcza się jedynie odwołanie do dokumentacji w części przedklinicznej i klinicznej

1.3.6 Art. 16a ust. 4 ustawy - wniosek odnoszący się do produktu leczniczego weterynaryjnego zawierającego mieszaninę substancji czynnych mieszaniny substancji czynnych

Uwaga: należy dołączyć dokumentację administracyjną i jakościową oraz dokumentację dotyczącą bezpieczeństwa i pozostałości w zakresie mieszaniny w przypadku rozszerzenia asortymentu produktu uprzednio dopuszczonego do obrotu na podstawie wniosku dotyczącego stalej mieszaniny substancji czynnych, dopuszcza się jedynie odwołanie do dokumentacji w części bezpieczeństwa i pozostałości

1.3.7 Art. 16a ust. 3 ustawy – wniosek oparty na zgodzie innego podmiotu na wykorzystanie dokumentacji

Uwaga: .Wniosek dotyczący produktu posiadającego ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tą samą postać farmaceutyczną co produkt leczniczy weterynaryjny dopuszczony do obrotu dla którego podmiot odpowiedzialny wydał zgodę na wykorzystanie dokumentacji należy dołączyć dokumentację administracyjną oraz udostępnioną dokumentację farmaceutyczną, dotyczącą bezpieczeństwa i pozostałości podmiot składający wniosek i podmiot który zezwolił na użycie jego dokumentacji mogą być tym samym lub innym podmiotem odpowiedzialnym

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

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Nr pozwolenia / -eń:
- Należy dołączyć zgodę podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji (załącznik 5.2)

1.3.8 Art. 16a ust. 5 ustawy – immunologiczny weterynaryjny produkt leczniczy dla którego rezultaty określonych badań w odniesieniu do docelowych gatunków nie zostały przedłożone

1.4 status MLP (tylko gatunki których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia)

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

Maksymalne Limity Pozostałości (MLP) zgodnie z rozporządzeniem Rady Nr 2377/90

Substancja/-je	załącznik	gatunek	Docelowa/-e tkanka/-ki	uwagi	Data publikacji

Wniosek o ustalenie MLP został złożony w EMEA:

Substancja/-je	Data złożenia wniosku	Gatunek	uwagi

¹wszystkie substancje zawarte w produkcie są przedmiotem niniejszego wymogu, jeżeli są farmakologicznie aktywne w dawce podawanej zwierzęciu. Substancje nie zawarte w żadnym z załączników do rozporządzenia Rady Nr 2377/90 należy także wskazać wraz z uzasadnieniem.

1.5 ROZPATRZENIE WNIOSKU TAKŻE NA PODSTAWIE NASTĘPUJĄCYCH PRZEPISÓW USTAWY

1.5.1 “Wyjątkowe okoliczności”

Uwaga: Art. 23b ust. 1 ustawy

Nie dotyczy

1.5.2 Art. 15a ust. 8-10 ustawy (1 rok wyłączności danych w przypadku rozszerzenia na inne gatunki zwierząt, których tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia, w ciągu 5 lat od pierwszego dopuszczenia do obrotu)

2. DANE SZCZEGÓŁOWE

2.1. Nazwa/ -wy i kod ATCvet

2.1.1 Proponowana nazwa produktu leczniczego weterynaryjnego na terytorium państwa członkowskiego:

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

2.1.2 Nazwa substancji czynnej/-ych:

Uwaga: należy podać tylko jedną nazwę kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa, nazwa z Farmakopei Europejskiej, nazwa z Farmakopei Polskiej, nazwa powszechnie stosowana, nazwa naukowa;*

** należy wskazać nazwę międzynarodową substancji czynnej oraz określenie soli lub stopnia uwodnienia, jeśli dotyczy (szczegóły – patrz Wytyczne dotyczące ChPLW)*

2.1.3 Grupa farmakoterapeutyczna (należy podać aktualny kod ATCvet):

kod ATCvet:

Grupa:

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

2.1.4 Gatunki docelowe:

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

2.2.1 Moc i postać farmaceutyczna (należy użyć terminologii z Farmakopei Europejskiej)

*Postać
farmaceutyczna:
Substancja/-je
aktywna/-ne:
Moc/-ce:*

2.2.2 Droga/-gi podania (należy użyć terminologii z Farmakopei Europejskiej)

2.2.3 Opakowanie bezpośrednie, sposób zamknięcia i urządzenie/ - nia służące do podania produktu, w tym opis materiału z którego jest / są wykonana/ -ne (należy użyć terminologii z Farmakopei Europejskiej)

Należy podać dla każdego rodzaju opakowania:

2.2.3.1 Wielkość/-ci opakowania:

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

2.2.3.2 Proponowany okres ważności:

2.2.3.3 Proponowany okres ważności (po pierwszym otwarciu):

2.2.3.4 Proponowany okres ważności (po rekonstytucji lub rozcieńczeniu):

2.2.3.5 Proponowane warunki przechowywania:

2.2.3.6 Proponowane warunki przechowywania po pierwszym otwarciu:

Należy dołączyć wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy (patrz - Wytyczne, tom 6A, rozdział 7) (załącznik 5.17).

2.3 Kategoria dostępności

2.3.1 Proponowane stosowanie:

- wyłącznie przez lekarza weterynarii
 przez lekarza weterynarii lub na jego odpowiedzialność
 inne

2.3.2 Proponowana kategoria dostępności

- z przepisu lekarza
 bez przepisu lekarza
 inna
należy wskazać:

2.3.3 Dotyczy produktów leczniczych weterynaryjnych na receptę:

- produkt leczniczy weterynaryjny na receptę, której ważność może być przedłużona (jeżeli dotyczy)
 produkt leczniczy weterynaryjny na receptę, której ważność nie może być przedłużona (jeżeli dotyczy)
 produkt leczniczy weterynaryjny na receptę specjalna
 produkt leczniczy weterynaryjny na receptę zastrzeżoną

(nie wszystkie wymienione opcje są dostępne we wszystkich państwach członkowskich).

Wnioskodawca powinien wskazać, o którą opcję się ubiega, ale państwo członkowskie zastrzega sobie prawo do zastosowania tylko opcji zgodnej z prawem danego państwa członkowskiego.

2.3.4 Dotyczy produktów leczniczych weterynaryjnych bez przepisu lekarza:

- obrót detaliczny tylko w aptece
- obrót detaliczny nie tylko w aptekach (jeżeli dotyczy)
- obrót/ podanie tylko przez lekarzy weterynarii
- obrót detaliczny w aptekach lub przez lekarzy weterynarii (dla zwierząt będących pod ich opieką)
- obrót detaliczny przez wyłączonego dystrybutora
- powszechnie dostępne

2.3.5 Działania promocyjne produktów leczniczych weterynaryjnych bez przepisu lekarza

- skierowane tylko do przedstawicieli zawodów medycznych
- skierowane nie tylko do przedstawicieli zawodów medycznych

2.4. Podmiot odpowiedzialny/Przedsiębiorca

2.4.1 Proponowany podmiot odpowiedzialny /osoba odpowiedzialna za produkt leczniczy weterynaryjny na terytorium poszczególnych państw członkowskich:

Imię i nazwisko/ Nazwa:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Należy dołączyć potwierdzenie, że siedziba wnioskodawcy znajduje się na terytorium państw członkowskich (załącznik 5.3)

2.4.2 Osoba upoważniona do kontaktów w imieniu wnioskodawcy w trakcie postępowania w danym państwie członkowskim:

Imię i nazwisko/ nazwa:

Przedsiębiorstwo:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Jeżeli inna osoba niż w części 2.4.1, należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 5.4)

2.4.3 Osoba upoważniona do kontaktów pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a organem właściwym po uzyskaniu pozwolenia, jeżeli inna niż w części 2.4.2, we Wspólnocie / państwie członkowskim:

Imię i nazwisko / nazwa:
Przedsiębiorstwo:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

Jeżeli inna osoba niż w części 2.4.1, należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 5.4)

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

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

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

2.5 Wytwórcy

2.5.1 Wytwórca/-cy (lub importer) odpowiedzialni za zwolnienie serii na terytorium państwa członkowskiego zgodnie z art. 48 ust. 1 pkt 2 i art. 39 ust. 1 pkt 4 i ust. 1a pkt 4 ustawy (zgodnie z informacją zamieszczoną w ulotce oraz, jeżeli dotyczy, na opakowaniu):

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

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

Dotyczy szczepionek:

Dane dotyczące jednostki badawczo – rozwojowej lub laboratorium kontroli jakości leków odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Nazwa:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:

Nr faksu:
E-mail:

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

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

2.5.1.2 Kontrola / badanie serii:

Ośrodek/-ki na terytorium państwa członkowskiego lub państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji w którym następuje kontrola/ badanie serii (jeżeli inne niż w części 2.5.1) zgodnie z art. 38 ust. 4 i art. 48 ustawy:

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

Krótki opis kontroli/ badania wykonywanego przez ww. ośrodek:

2.5.2 Wytwórca/-cy produktu leczniczego weterynaryjnego oraz miejsce/-sca wytwarzania:

(Uwaga: w tym miejsce/-sca wytwarzania każdego rozcieńczalnika/ rozpuszczalnika, jeżeli znajduje się w oddzielnym opakowaniu, ale stanowi składnik produktu leczniczego weterynaryjnego)

Imię i nazwisko:
Nazwa przedsiębiorcy:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

Krótki opis czynności podejmowanych przez wytwórcę w kolejnych etapach wytwarzania:

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

- Dotyczy miejsca wytwarzania na terytorium państw członkowskiego,
- Nr zezwolenia na wytwarzanie

Należy załączyć zezwolenie na wytwarzanie (Załącznik 5.6)

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

• Dotyczy miejsca wytwarzania poza terytorium państw członkowskiego

- w państwie będącym stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień (należy załączyć odpowiednik zezwolenia na wytwarzanie) (załącznik 5.6)

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

nie tak

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

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

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

nie tak

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

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

2.5.3 Wytwórca/-cy substancji czynnej/-ych i miejsce/-ca wytwarzania

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

Substancja:

Nazwa:

Adres:

Państwo:

N tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis etapów wytwarzania przeprowadzanych w miejscu wytwarzania:

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

jako

Należy załączyć, dla każdej substancji czynnej, oświadczenie osoby wykwalifikowanej podmiotu odpowiedzialnego z punktu 2.5.1 i 2.5.2 gdzie substancja czynna używana jest materiał wyjściowy (załącznik 5.19), że wytwórca/-cy substancji czynnej wskazani w części 2.5.3 działają zgodnie z wymaganiami GMP w zakresie materiałów wyjściowych

- Czy dla substancji czynnej/-ych wydano certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską ?:
 nie tak

Jeżeli tak,

- substancja:

- nazwa wytwórcy:

- nr referencyjny:

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

Należy załączyć kopię w załączniku 5.10

- Czy *European Drug Master File-(EDMF)* ma zastosowanie do substancji czynnej/-ych referencyjnej/-ych lub oryginalnej/-ych?

nie

tak

Jeżeli tak,

- substancja:

- nazwa Wytwórcy:

- Nr referencyjny EMEA / organu właściwego:

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

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

- należy załączyć upoważnienie do wglądu Wspólnoty Europejskiej/ organu właściwego państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek (patrz - "europejska procedura DMF dla substancji czynnych (załącznik 5.10)

- należy załączyć kopię pisemnego potwierdzenia przez wytwórcę substancji czynnej, że zobowiązuje się do poinformowania wnioskodawcę w przypadku zmiany procesu wytwarzania lub specyfikacji zgodnie z Załącznikiem I do dyrektywy 2001/82/WE (załącznik 5.11)

2.5.4 Podmioty, z którymi zawarto umowę w zakresie prowadzenia badania/-ań klinicznych dotyczących biodostępności lub biorównoważności

Dla każdego podmiotu należy wskazać miejsce wykonywania badań analitycznych oraz gromadzenia i udostępniania danych pozostałości:

Nazwa przedsiębiorcy:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Zakres obowiązków (zgodnie z umową):

Nazwa i państwo pochodzenia referencyjnego produktu/oryginalnego

2.6 Skład jakościowy i ilościowy

2.6.1 Jakościowy i ilościowy skład w zakresie substancji czynnej/-ych i pomocniczej/-ych:

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

Wykaz – substancja/-e czynna/-e oraz pomocnicza/-e:

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

Itd.

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

etc.

*Uwaga: * należy podać tylko jedną nazwę kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa**, nazwa z Farmakopei Europejskiej, nazwa z Farmakopei Polskiej, nazwa powszechnie stosowana, nazwa naukowa*
*** należy podać nazwę międzynarodową substancji czynnej, wraz z określeniem soli lub stopnia uwodnienia, jeżeli dotyczy (więcej szczegółów – patrz Wytyczne dotyczące ChPLW)*

Dane dotyczące nadmiarów należy wskazać poniżej:

- substancja/-je aktywna/-e:

- substancja/-je pomocnicza/-e:

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

BRAK

Nazwa	Funkcja*			Poch. Zwierz. podatny na TSE**	Innego zwierzęcego	certyfikat zgodności TSE
	AS	EX	R			
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Itd.

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

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

Jeżeli dostępny jest certyfikat Farmakopei Europejskiej zgodności dla TSE zgodnie z Rezolucją AP/CSP (99)4 Rady Europy (załącznik 5.12)

2.6.3 Czy produkt leczniczy weterynaryjny zawiera w swoim składzie organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO) w rozumieniu dyrektywy 2001/18/WE ?

Nie Tak

Jeżeli tak, czy produkt spełnia warunki określone w dyrektywie 2001/18/WE ?

Nie Tak

Należy załączyć kopię zezwolenia na zmkniete użycie lub zamierzone uwalnianie świadome uwolnienie do środowiska GMO, jeżeli ma to związek z pracami badawczo – rozwojowymi, zgodnie z częścią B ww. dyrektywy (załącznik 5.13)

3. DORADZTWO NAUKOWE

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

Nie Tak

Jeżeli tak,

Data (rrrr-mm-dd):

Sygnatura pisma zawierającego poradę naukową:

Należy załączyć kopię ww. pisma (załącznik 5.14)

3.2.

Czy zostały udzielone rekomendacje naukowe przez państwo/-stwa członkowskie w odniesieniu do niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego?

Nie tak

Jeżeli tak,

Państwo/-stwa członkowskie: Data/-ty (rrrr-mm-dd):

4. INNE WNIOSKI O DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4.1 W PRZYPADKU WNIOSKÓW ZŁOŻONYCH JEDYNIEM W RAMACH PROCEDURY NARODOWEJ, NALEŻY WYPEŁNIĆ NASTĘPUJĄCE DANE

4.1.1 Czy postępowanie o dopuszczenie do obrotu dotyczące tego samego* produktu leczniczego weterynaryjnego jest w toku w innym/-ych państwie/-stwach członkowskim/-skich?

tak nie

Jeżeli tak, należy wypełnić część 5.2.

4.1.2 Czy w innym/-ych państwie/-stwach członkowskim/-wskich wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego samego* produktu leczniczego weterynaryjnego?

tak nie

Jeżeli tak, należy wypełnić część 5.2 oraz dołączyć kopię pozwolenia

Czy istnieją jakiegokolwiek różnice dotyczące wskazań do stosowania między produktem objętym niniejszym wnioskiem a wnioskami/pozwoleńiami dotyczącymi tego samego produktu leczniczego złożonymi/uzyskanymi w innym państwie członkowskim (w przypadku wniosków składanych w procedurze narodowej)

tak nie

Jeżeli tak, należy wskazać:

* Uwaga: zgodnie z przepisem art. 18a ust. 8 ustawy

4.1.3 Czy w jakimś państwie członkowskich odmówiono/ zawieszono/ cofnięto pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego weterynaryjnego*?

tak

nie

Jeżeli tak, należy wypełnić część 5.2

4.2.

Wnioski o dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego na terytorium państwa członkowskiego (produkt posiadający ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnej/-ych oraz tą samą postać farmaceutyczną, dla którego wnioskodawcy należą do tego samego podmiotu – matki lub grupy podmiotów lub są ich licencjobiorcami.) Uwaga: zgodnie z Komunikatem Komisji 98/C229/03

Dopuszczony do obrotu

Państwo:

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

Proponowana nazwa:

Nr pozwolenia:

Należy załączyć pozwolenie (załącznik 5.15)

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (rrrr-mm-dd):

Odmowa dopuszczenia do obrotu

Państwo:

Data odmowy (rrrr-mm-dd):

Wycofanie (przez wnioskodawcę przed dopuszczeniem do obrotu)

Państwo:

Data wycofania (rrrr-mm-dd):

Proponowana nazwa:

Powód wycofania:

Wycofanie (przez wnioskodawcę po dopuszczeniu do obrotu)

Państwo:

Data wycofania (rrrr-mm-dd):

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Proponowana nazwa:

Zawieszenie/ cofnięcie pozwolenia (przez organ właściwy)

Państwo:

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

Powód zawieszenia/ cofnięcia:

Proponowana nazwa:

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

Więcej niż jeden wniosek:

Nazwa innego produktu/-ów:

Data złożenia wniosku/-ów (rrrr-mm-dd):

Wnioskodawca/-cy:

4.4. Wnioski dotyczące tego samego produktu leczniczego złożone poza terytorium państwa członkowskiego (*produkt posiadający ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnej/-ych oraz tą samą postać farmaceutyczną, dla którego wnioskodawcy należą do tego samego podmiotu – matki lub grupy podmiotów lub są ich licencjobiorcami*)

Dopuszczenie do obrotu

Państwo:

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

Proponowana nazwa:

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (rrrr-mm-dd):

Odmowa dopuszczenia do obrotu

Państwo:

Data odmowy (rrrr-mm-dd):

Wycofanie (przez wnioskodawcę przed dopuszczeniem do obrotu)

Państwo:

Data wycofania:

Proponowana nazwa:

Powód wycofania (rrrr-mm-dd):

Wycofanie (przez wnioskodawcę po dopuszczeniu do obrotu)

Państwo:

data wycofania (rrrr-mm-dd):

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Proponowana nazwa:

Zawieszenie/ cofnięcie dopuszczenia do obrotu (przez organ właściwy)

Państwo:

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

powód zawieszenia/ cofnięcia:

nazwa własna:

5. ZAŁĄCZNIKI (JEŻELI DOTYCZY)

- 5.1 Potwierdzenie wniesienia opłaty za złożenie wniosku
- 5.2 Zgodna podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji.
- 5.3 Potwierdzenie posiadania siedziby na terytorium państw członkowskiego
- 5.4 Pełnomocnictwo do kontaktowania się w imieniu wnioskodawcy/podmiotu odpowiedzialnego
- 5.5 Życiorys osoby odpowiedzialnej za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
- 5.6 Zezwolenie na wytwarzanie (lub równoważnego dokumentu państwa spoza terytorium państwa członkowskiego, z którym zawarto porozumienie o wzajemnym uznaniu – MRA lub inne porozumienie Wspólnotowe) odniesienia do EudraGMP jeżeli będą dostępne
- 5.7 Uzasadnienie, w przypadku, gdy więcej niż jeden wytwórca jest odpowiedzialny za zwalnienie serii na terytorium państwa członkowskiego.
- 5.8 Schemat wskazujący wszystkie miejsca kolejnych etapów wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego lub aktywnych substancji (w tym miejsca w których pobierane są próbki i dokonywana jest analiza przy zwolnieniu serii produktu pochodzącego z krajów trzecich) uwaga: należy dla wszystkich wytwórców i miejsc kontroli występujący w całej dokumentacji podać dokładną nazwę, szczegółowy adres i zakres działalności.
- 5.9 Oświadczenie (lub certyfikat GMP wydany przez inspektorów z państw członkowskich, jeśli dostępny) od kompetentnych władz przeprowadzających inspekcję miejsca wytwarzania (nie starszy niż 3 lata). Odniesienia do EudraGMO, jeśli będą dostępne. Jeśli właściwe podsumowanie innych inspekcji GMP przeprowadzonych w ostatnich 2 latach).
- 5.10 Upoważnienie do wglądu do Active Substance Master File(s) (Drug Master File(s)) lub kopia Certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską
- 5.11 Kopia pisemnego oświadczenia wytwórcy substancji czynnej, że zobowiązuje się do poinformowania wnioskodawcy w przypadku zmiany procesu wytwarzania lub zmian specyfikacji zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/82/EC.
- 5.12 Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską z zakresie bezpieczeństwa TSE
- 5.13 Kopia zezwolenia na zamknięte użycie lub zamierzone uwalnianie do środowiska GMO
- 5.14 Doradztwo naukowe udzielone przez CHMP
- 5.15 Kopia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w EOG i równoważnego dokumentu z państw trzecich, o ile wymagane (wystarczająca jest fotokopia stron, na których podano numer pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, data jego wydania i strona z podpisem przedstawiciela kompetentnych władz)
- 5.16 Korespondencja z Komisją Europejską w przypadku, gdy więcej niż jeden wniosek dotyczy tego samego produktu.
- 5.17 Wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy razem z (patrz Wytyczne NTA tom 6A, rozdział 7)
- 5.18 Wykaz proponowanych nazw i podmiotów odpowiedzialnych w państwach zainteresowanych.
- 5.19 Posiadacz zezwolenia na wytwarzanie (wytwórca) jest zobowiązany do używania jako materiały wyjściowe substancji czynnych wytwarzanych zgodnie z GMP. Każdy wytwórca powinien przedstawić deklaracje o używaniu takich substancji czynnych jako materiały wyjściowe. Dodatkowo, osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za zwalnienie serii jest odpowiedzialna za każdą serię, deklaracja jest także wymagana, jeśli zwalnienie serii odbywa się w innym miejscu niż wytwarzanie produktu gotowego.

W wielu przypadkach tylko jeden wytwórca jest odpowiedzialny za wytwarzanie

gotowego produktu, więc tylko jedna deklaracja będzie wymagana. Jednakże kiedy jest zaangażowany więcej niż jeden wytwórca powinno być przedstawionych kilka deklaracji, ale jest akceptowane pojedyncza deklaracja podpisana przez osobę wykwalifikowaną. Taka sytuacja będzie akceptowana gdy:

- deklaracja wyraźnie stwierdza, że podpisana została w imieniu wszystkich osób wykwalifikowanych wytwórców włączonych w proces wytwarzania,
- umowa jest podparta przez techniczne porozumienie zgodnie rozdziale 7 wytycznych dotyczących GMP i osoba wykwalifikowana przedstawiająca deklarację jest wymieniona w umowie do podejmowania konkretnej odpowiedzialności za zgodność z GMP wytwórców substancji czynnych.

Uwaga: Ta umowa jest przedmiotem inspekcji przez właściwe władze.

Przypomina się wnioskodawcy, że osoba wykwalifikowana jest do dyspozycji wytwórcy zgodnie z art. 41(50) dyrektywy 2001/83(82)/EC i ma miejsce zamieszkania na terytorium państwa członkowskiego. Dlatego deklaracja od personelu zatrudnionego przez wytwórców z krajów trzecich, włączając kraje tworzące MRA nie są akceptowane.

Zgodnie z art. 50a(1) dyrektywy 2001/82 proces wywarzania obejmuje pełne lub częściowe wytwarzania, import, podział, pakowanie prowadzące do wytworzenia gotowego produktu leczniczego, włączając w to przepakowywanie i ponowne etykietowane prowadzone przez dystrybutora.

- 5.20** Szczegółowy opis systemu monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii i jeśli właściwe opis systemu zarządzania ryzykiem, który będzie wdrożony przez wnioskodawcę.

Zastosowane terminy i skróty

1. **ChPL** - Charakterystyka Produktu Leczniczego
2. **EMA** - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
3. **GMP** - Dobra Praktyka Wytwarzania (Good Manufacturing Practice)
4. **Kod ATC** - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna według WHO (Światowa Organizacja Zdrowia)
5. **Lek sierocy** (orphan drug zgodnie z Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament on orphan medicinal products)
6. **MZ** - Minister Zdrowia
7. **NTA** - Wytyczne dla wnioskodawców w UE (Notice to Applicants)
8. **PAŃSTWO CZŁONKOWSKIE** - państwo członkowskie Unii Europejskiej lub państwo członkowskie Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strona umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym
9. **PROCEDURA SCENTRALIZOWANA dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego w państwach Unii Europejskiej** (wymieniona w art. 3 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 726/2004
10. **PROCEDURA WZAJEMNEGO UZNAWANIA** (zgodnie z art. 28 dyrektywy 2001/83/EC) wymieniona w art. 19 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
11. **PROCEDURA ZDECENTRALIZOWANA** (zgodnie z art. 28 dyrektywy 2001/83/EC) wymieniona w art. 18a ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
12. **USTAWA** - ustawa z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

§ 3. 1. Wnioski, o których mowa w § 2, składa się w wersji pisemnej i elektronicznej, w formacie ".doc".

2. Wnioski o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w ramach procedury wzajemnego uznania oraz procedury zdecentralizowanej składa się również w języku angielskim.

§ 4. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. w sprawie wzorów wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 48, poz. 407).

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

MINISTER ZDROWIA

Uzasadnienie

Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie w sprawie szczegółowego zakresu danych i informacji zawartych we wnioskach o wydanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stanowi wykonanie upoważnienia wynikającego z art. 9 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r.– Prawo farmaceutyczne.

Projekt rozporządzenia zastępuje dotychczas obowiązujące rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. w sprawie wzorów wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 48, poz. 407).

Zgodnie z ustawą z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, do obrotu dopuszczane są produkty lecznicze, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego występuje podmiot odpowiedzialny, który jest zobowiązany przedstawić w nim informacje i dokumenty wskazane w art. 10 ustawy. Wniosek powinien zawierać w szczególności: nazwę produktu leczniczego, nazwę i adres podmiotu odpowiedzialnego, wytwórcy lub importera, u którego następuje zwolnienie serii produktu leczniczego, miejsca wytwarzania, szczegółowe dane ilościowe i jakościowe, postać farmaceutyczną, moc i drogę podania, okres ważności produktu leczniczego. Do wniosku dołącza się m.in. opis wytwarzania produktu leczniczego, opis metod kontroli stosowanych w procesie wytwarzania, wyniki oraz sprawozdania z badań farmaceutycznych, nieklinicznych i klinicznych, opis systemu monitorowania działań niepożądanych.

Wzór wniosku, stanowiący załącznik nr 1 do rozporządzenia, został opracowany w oparciu o „Wytyczne dla wnioskodawców, tom 2B Sposób przedstawiania i zawartość dokumentacji – część 1 Streszczenie dokumentacji część 1A lub moduł 1: Informacje administracyjne, wzór wniosku wydane przez Komisję Europejską. Wzór wniosku, stanowiący załącznik nr 2 do rozporządzenia, został opracowany na podstawie „Wytycznych dla wnioskodawców, tom 6B Sposób przedstawiania i zawartość dokumentacji – część 1 Streszczenie dokumentacji część 1A: Informacje administracyjne, wzór wniosku” wydane przez Komisję Europejską.

Projekt rozporządzenia jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Projekt rozporządzenia nie zawiera przepisów technicznych w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie funkcjonowania

krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 oraz z 2004 r. Nr 65, poz. 597) i w związku z tym nie podlega przedmiotowej notyfikacji.

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Projekt rozporządzenia oddziałuje na podmioty odpowiedzialne, czyli podmioty, które wnioskuje lub uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

2. Konsultacje społeczne

Rozporządzenie zostało przygotowane przez Ministerstwo Zdrowia we współpracy z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W procesie konsultacji społecznych uwzględnione zostaną w szczególności takie podmioty jak: Naczelna Izba Lekarska, Naczelna Izba Aptekarska, Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych, Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Sprzętu Medycznego „POLFARMED”, Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”, Izba Gospodarcza „Apteka Polska”, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia, Stowarzyszenie Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Stowarzyszenie Techników Farmaceutycznych RP, Polskie Stowarzyszenie Producentów Leków bez Recepty PASMI, Polskie Stowarzyszenie Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych, Unia Farmaceutów Właścicieli Aptek, Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych oraz Federacja Związków Pracodawców Zakładów Opieki Zdrowotnej.

Projekt rozporządzenia zostanie także umieszczony na stronie internetowej Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na dochody i wydatki sektora finansów publicznych.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie powyższego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało żadnego wpływu na sytuację i rozwój regionów.

CZĘŚĆ A

WZÓR
WNIOSEK O WYDANIE POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU
LECZNICZEGO

OŚWIADCZENIE I PODPIS

Nazwa produktu leczniczego:

Moc:

Postać farmaceutyczna:

Substancja czynna/ substancje czynne:

Wnioskodawca:

**Osoba upoważniona przez wnioskodawcę
do kontaktów*:**

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

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

W imieniu wnioskodawcy

Podpis

Imię i nazwisko*

Stanowisko

Miejsce

Data

* Uwaga: należy dołączyć pełnomocnictwo do kontaktowania się oraz podpisywania dokumentów w imieniu wnioskodawcy (załącznik 6.4)

1. RODZAJ WNIOSKU

Uwaga: Należy wypełnić w odpowiedniej części.

1.1. PROCEDURA KTÓREJ DOTYCZY WNIOSK:

- 1.1.1. Procedura centralna (zgodnie z Rozporządzeniem Nr 726/2004)

NIE DOTYCZY

- 1.1.2. PROCEDURA WZAJEMNEGO UZNANIA

- Państwo Referencyjne:
- Data dopuszczenia do obrotu: (rrrr-mm-dd):
- Nr pozwolenia:
(należy dołączyć kopię pozwolenia – patrz punkt 5.2)
- Nr procedury:

Pierwsze zastosowanie

- Należy zaznaczyć państwo/ -stwa członkowskie, którego/ -ych dotyczy:

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

Proponowana Data Wspólnego Przedłużenia:

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

- Powtórne zastosowanie po raz pierwszy (należy wypełnić także punkt 5.2)

- Należy zaznaczyć państwo/ -stwa członkowskie, którego/ -ych dotyczy:

W przypadku kolejnych procedur, należy skopiować poniższe pola

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

Uzgodniona Data Wspólnego Przedłużenia:

- 1.1.3. PROCEDURA ZDECENTRALIZOWANA

- Państwo Referencyjne:
- Nr procedury:

- należy zaznaczyć państwo/ -stwa członkowskie, którego/ -ych dotyczy:

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

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

○ **1.1.4. PROCEDURA NARODOWA**

- Państwo członkowskie:
- Nr wniosku, jeżeli dostępny:
- Należy wskazać, czy wnioskowano o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych w związku z datą pierwszej rejestracji substancji czynnej:

1.2. INFORMACJE DOTYCZĄCE SIEROCEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1.2.1. CZY WNIOSKOWANO O NADANIE STATUSU PRODUKTU SIEROCEGO DLA PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY WNIOSEK ?

○ Nie

○ Tak Nr procedury:

○ postępowanie w toku

○ decyzja pozytywna

Data (rrrr-mm-dd) :

Oparte na kryterium "znacząca korzyść ":

○ Tak

○ Nie

Nr we Wspólnotowym Rejestrze Produktów Sierocych:

należy dołączyć kopię decyzji (załącznik 6.18)

○ decyzja negatywna

Data (rrrr-mm-dd) :

Nr referencyjny decyzji:

○ cofnięcie decyzji

Data (rrrr-mm-dd):

1.2.2. INFORMACJE DOTYCZĄCE WYŁĄCZNOŚCI RYNKOWEJ PRODUKTU SIEROCEGO

Czy jakikolwiek produkt leczniczy uzyskał status produktu sierocego pod warunkiem odnoszącym się do wskazań zawartych w niniejszym wniosku ?

○ Nie

○ Tak

Nr nadania statusu produktu sierocego:

Jeśli tak, czy któryś z produktów leczniczych, które uzyskały status produktu sierocego został dopuszczony do obrotu na terytorium UE?

○ Nie

○ Tak

Należy podać:

- Nazwę, moc, postać farmaceutyczną produktu:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Nr pozwolenia:
- Data wydania pozwolenia:

Jeśli tak, czy produkt leczniczy, którego dotyczy niniejszy wniosek jest odpowiednikiem dopuszczonego/-ych do obrotu produktu/-ów sierocego/-ych (zgodnie z definicją zawartą w art. 3 Rozporządzenia KE Nr 847/2000)?

- Nie
- Tak

1.3. CZY WNIOSEK DOTYCZY ZMIANY W POZWOLENIU WYMAGAJĄCEJ ZŁOŻENIA WNIOSKU O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO ZGODNIE Z ZAŁĄCZNIKIEM II DO ROZPORZĄDZENIA NR 1084/2003 LUB 1085/2003, LUB ZGODNIE Z PRZEPISAMI USTAWY ?

- Nie (należy wypełnić punkt 1.4.)
- Tak (należy wypełnić części poniżej oraz punkt 1.4.)

Należy podać:

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

Uwaga:

.Wnioskodawca tego wniosku musi być tożsamy z podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

. niniejszą część należy wypełnić bez uszczerbku dla przepisów art. 8 ust. 1 ,art. 8 ust. 1c, art. 10 ust. 1 i 2 , art. 15 ust. 1, art. 16 ust. 1, ust. 3 i ust. 5, art. 23 ust. 2 i art. 34 ustawy.

● Dla dopuszczenia do obrotu w państwie członkowskim, w którym składany jest wniosek:

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

1.4. NINIEJSZY WNIOSEK JEST SKŁADANY ZGODNIE Z NASTĘPUJĄCYMI PRZEPISAMI USTAWY

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

. więcej szczegółów w Wytycznych NtA, tom 2A, Rozdział 1

1.4.1 ○ Art. 10 ust. 1 i 2 ustawy – wniosek zawierający dane administracyjne, dokumentację dotyczącą jakości, niekliniczną i kliniczną*

○ Nowa substancja czynna

Uwaga: składnik produktu leczniczego, który jeszcze nie został dopuszczony do obrotu

○ Znana substancja czynna

Uwaga: .składnik produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu

. ten sam lub inny podmiot odpowiedzialny

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

1.4.2 ○ Art. 15 ust. 1 ustawy – wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego

*uwaga: .wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego, należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości, natomiast niekliniczną i kliniczną, jeśli dotyczy
szczegóły – patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 1*

■ Referencyjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Pierwsze pozwolenie:
Data (rrrr-mm-dd)
Państwo członkowskie:

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

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

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

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

1.4.3 ○ Art. 15 ust. 3 ustawy – wniosek odnoszący się do produktu niespełniającego wymagań dla odpowiednika produktu leczniczego referencyjnego (wniosek „hybrydowy”)

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

*Należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości oraz odpowiednią dokumentację niekliniczną i kliniczną
szczegóły – patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 1*

■ Referencyjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Pierwsze pozwolenie:
Data (rrrr-mm-dd)
Państwo członkowskie:

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

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

■ Produkt leczniczy użyty w badaniu biorównoważności, jeżeli dotyczy:

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

■ Różnica/ różnice w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym:

- Różnice dotyczące substancji czynnej/ -ych
- Różnice dotyczące wskazań terapeutycznych
- Różnice dotyczące postaci farmaceutycznej
- Różnice dotyczące mocy (ilościowe różnice dotyczące substancji czynnej/ -ych)
- Zmiany dotyczące drogi podania
- Biorównoważność nie może zostać wykazana za pomocą badań biodostępności

1.4.4 ○ Art. 15 ust. 4 ustawy – wniosek odnoszący się do biologicznego produktu leczniczego, który jest podobny do referencyjnego produktu leczniczego ale nie spełnia wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego.

*Uwaga: Wniosek dotyczy produktu odnoszącego się do referencyjnego biologicznego produktu leczniczego, należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości oraz odpowiednią dokumentację niekliniczną i kliniczną
szczegóły – patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 1*

■ Referencyjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Pierwsze pozwolenie:
Data (rrrr-mm-dd)
Państwo członkowskie:

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

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

■ Produkt leczniczy użyty w badaniu biorównoważności, jeżeli dotyczy:

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

1.4.5 ○ Art. 16 ust. 1 ustawy – wniosek odnoszący się do ugruntowanego zastosowania medycznego

Uwaga: szczegóły – patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 1 w przypadku wniosku o dokonanie zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, odnoszącego się do produktu uprzednio dopuszczonego do obrotu na podstawie wniosku opartego o piśmiennictwo naukowe, dopuszcza się wyłącznie odniesienie do dokumentacji w części nieklinicznej i klinicznej

1.4.6 ○ Art. 16 ust. 3 ustawy – wniosek odnoszący się do produktu leczniczego zawierającego mieszaninę znanych substancji czynnych

Uwaga: należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości oraz dokumentację niekliniczną i kliniczną tylko w odniesieniu do produktu leczniczego złożonego w przypadku wniosku o dokonanie zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego uprzednio dopuszczonego do obrotu i zawierającego mieszaninę znanych substancji czynnych, dopuszcza się wyłącznie odniesienie do dokumentacji w części nieklinicznej i klinicznej

1.4.7. ○ Art. 16 ust. 5 ustawy – wniosek oparty na zgodzie innego podmiotu na wykorzystanie dokumentacji

*Uwaga: Wniosek dotyczący produktu posiadającego ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tą samą postać farmaceutyczną co produkt leczniczy dopuszczony do obrotu dla którego podmiot odpowiedzialny wydał zgodę na wykorzystanie dokumentacji
– należy dołączyć dokumentację administracyjną oraz zgodę na wykorzystanie w celu oceny wniosku dokumentacji farmaceutycznej, nieklinicznej i klinicznej
– podmiot składający wniosek i podmiot, który zezwolił na wykorzystanie jego dokumentacji, mogą być tym samym lub innym podmiotem odpowiedzialnym*

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

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

Należy dołączyć zgodę podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji (załącznik 6.2)

1.5. ROZPATRZENIE WNIOSKU TAKŻE NA PODSTAWIE NASTĘPUJĄCYCH PRZEPISÓW USTAWY

1.5.1 ○ Nie dotyczy

1.5.2 ○ “Wyjątkowe okoliczności”

Uwaga: zgodnie z art. 23 b ust. 1 ustawy

1.5.3 Nie dotyczy

2. DANE SZCZEGÓŁOWE

2.1. Nazwa/ -wy i kod ATC

2.1.1 Proponowana nazwa produktu leczniczego na terytorium państwa członkowskiego:

Jeżeli w ramach procedury wzajemnego uznania lub zdecentralizowanej proponuje się inne nazwy w poszczególnych państwach członkowskich, należy je wymienić w załączniku 6.19

2.1.2 Nazwa substancji czynnej / -ych:

Uwaga: należy podać tylko jedną nazwę kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa, nazwa z Farmakopei Europejskiej, nazwa z Farmakopei Polskiej, nazwa zwyczajowa, nazwa naukowa;*

** należy wskazać nazwę międzynarodową substancji czynnej oraz określenie soli lub stopnia uwodnienia, jeśli dotyczy (szczegóły – patrz Wytyczne dotyczące ChPL)*

2.1.3 Grupa farmakoterapeutyczna (należy podać aktualny kod ATC):

kod ATC:

Grupa:

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

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

2.2.1 Moc i postać farmaceutyczna (należy użyć terminologii z Farmakopei Europejskiej)

Postać farmaceutyczna:

Substancja/-cje czynna/-nne:

Moc/ - e:

2.2.2 Droga/ - gi podania (należy użyć terminologii z Farmakopei Europejskiej):

2.2.3 Opakowanie bezpośrednie, sposób zamknięcia i urządzenie/ - nia służące do podania produktu leczniczego, w tym opis materiału z którego jest / są wykonana/ -ne (należy użyć terminologii z Farmakopei Europejskiej)

Należy podać dla każdego rodzaju opakowania:

2.2.3.1 Wielkość/-ci opakowania:

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

2.2.3.2 Proponowany okres ważności:

2.2.3.3 Proponowany okres ważności (po pierwszym otwarciu):

2.2.3.4 Proponowany okres ważności (po rekonstytucji lub rozcieńczeniu):

2.2.3.5 Proponowane warunki przechowywania:

2.2.3.6 Proponowane warunki przechowywania po pierwszym otwarciu:

Należy dołączyć wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy (patrz – Wytyczne NtA, tom 2A, rozdział 7) (załącznik 6.17).

2.3 Kategoria dostępności

2.3.1 Proponowana kategoria dostępności

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

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

2.3.2 Dotyczy produktów leczniczych wydawanych z przepisu lekarza:

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

2.3.3 Dotyczy produktów leczniczych wydawanych bez przepisu lekarza:

- obrót detaliczny tylko w aptekach
- obrót detaliczny nie tylko w aptekach (jeśli dotyczy)

2.3.4 Działania promocyjne produktów leczniczych wydawanych bez przepisu lekarza:

- skierowane tylko do przedstawicieli zawodów medycznych
- skierowane nie tylko do przedstawicieli zawodów medycznych

2.4. Podmiot odpowiedzialny/ Przedsiębiorca

2.4.1 Proponowany podmiot odpowiedzialny/osoba odpowiedzialna za produkt leczniczy na terytorium poszczególnych państw członkowskich:

(Nazwa firmy) Nazwisko:

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

Należy dołączyć potwierdzenie siedziby na terytorium państwa członkowskiego (załącznik 6.3)

2.4.2 Osoba upoważniona do kontaktów w imieniu wnioskodawcy w trakcie postępowania w państwie członkowskim:

Imię i nazwisko:
Nazwa firmy:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

Jeżeli inna osoba niż w punkcie 2.4.1,
należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 6.4)

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

Imię i nazwisko:
Nazwa firmy:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

Jeżeli inna osoba niż w punkcie 2.4.1,
należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 6.4)

2.4.4 Osoba odpowiedzialna za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

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

Należy dołączyć życiorys (załącznik 6.5)

2.4.5 Informacja medyczna podmiotu odpowiedzialnego, o której mowa w art. 60 ust. 2-4 ustawy

Imię i nazwisko osoby kontaktowej:
Nazwa firmy:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:

Nr faksu:
E-mail:

2.5 Wytwórcy

2.5.1 Wytwórca/-cy (lub importer/-rzy) odpowiedzialni za zwolnienie serii na terytorium państwa członkowskiego zgodnie z art. 38, 48 ustawy.(zgodnie z informacją zamieszczoną w ulotce oraz, jeżeli dotyczy, na opakowaniu): /

Nazwa firmy:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

▪ Nr zezwolenia na wytwarzanie:

▪ Należy załączyć kopię zezwolenia/-eń na wytwarzanie (załącznik 6.6)

▪ Należy załączyć uzasadnienie, jeżeli proponuje się by więcej niż jeden wytwórca był odpowiedzialny za zwolnienie serii (załącznik 6.7)

Dotyczy produktów krwiopochodnych i szczepionek:

Dane dotyczące jednostki badawczo – rozwojowej lub laboratorium kontroli jakości leków odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Nazwa:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

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

Imię i nazwisko:

Adres:

Państwo:

Nr tel. (24-godzinny):

Nr faksu:

E-mail:

2.5.1.2 Kontrola / badanie serii:

Ośrodek/-ki terytorium państwa członkowskiego lub państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji, w którym następuje kontrola/ badanie serii (jeżeli inne niż w części 2.5.1) zgodnie z art. 38 ust. 4 i art. 48 ustawy

Nazwa firmy:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

2.5.2 Wytwórca/-cy produktu leczniczego oraz miejsce/-sca wytwarzania:

(Uwaga: w tym miejsce/-sca wytwarzania każdego rozcieńczalnika/ rozpuszczalnika, jeżeli znajduje się w oddzielnym opakowaniu, ale stanowi składnik produktu leczniczego)

Imię i nazwisko:

Nazwa firmy:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis czynności podejmowanych przez wytwórcę w kolejnych etapach wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych Wytwórców w procesie wytwarzania (załącznik 6.8)

• Dotyczy miejsca wytwarzania na terytorium państwa członkowskiego,

- Nr pozwolenia na wytwarzanie

(zgodnie z art. 40 Dyrektywy 2001/83/WE):

Należy załączyć zezwolenie na wytwarzanie zgodnie z wymaganiami art. 40 dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 6.6)

- Imię i nazwisko osoby wykwalifikowanej:

(jeżeli nie została wskazana w zezwoleniu na wytwarzanie)

• Dotyczy miejsca wytwarzania poza terytorium państwa członkowskiego

- w państwie będącym stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień (należy załączyć odpowiednik zezwolenia na wytwarzanie) (załącznik 6.6)

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

nie

tak

Jeżeli tak, w załączniku 6.9 należy dla każdego miejsca wytwarzania załączyć oświadczenie organu inspekcji (maksymalnie sprzed 3 lat), zawierające:

- datę ostatniej inspekcji w zakresie spełniania wymogów (GMP)

- nazwę organu inspekcji

- kategorię produktów i czynności podlegające inspekcji

- wynik: zgodność z wymogami GMP: nie tak

- Czy miejsce wytwarzania było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymogów Dobrej Praktyki Wytwarzania, przeprowadzonej przez inne władze?

nie

tak

Jeżeli tak, należy załączyć opis w załączniku 6.9, zawierający:

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

2.5.3 Wytwórca/-cy substancji czynnej/-ych i miejsce/-ca wytwarzania

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

Substancja:

Nazwa:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis etapów wytwarzania przeprowadzanych w miejscu wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy wskazujący etapy i czynności poszczególnych miejsc wytwarzania, w tym w zakresie kontroli serii (załącznik 6.8)

Należy załączyć, dla każdej substancji czynnej, oświadczenie osoby wykwalifikowanej podmiotu odpowiedzialnego z punktu 2.5.1 i 2.5.2 gdzie substancja czynna używana jest jako materiał wyjściowy (załącznik 6.22), że wytwórca/-cy substancji czynnej wskazani w punkcie 2.5.3 działają zgodnie z wymaganiami (GMP) w zakresie materiałów wyjściowych

- Czy dla substancji czynnej/-ych wydano certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską ?:
 nie tak

Jeżeli tak,

- substancja:

- nazwa wytwórcy:

- nr referencyjny:

- data ostatniej aktualizacji (rrrr-mm-dd):

Należy załączyć kopię w załączniku 6.10

- Czy *European Drug Master File (EDMF)* ma zastosowanie do substancji czynnej/-ych referencyjnej/-ych lub oryginalnej/-ych?

nie tak

Jeżeli tak,

- substancja:

- nazwa Wytwórcy:

- Nr referencyjny EMEA / organu właściwego:

- data wydania (rrrr-mm-dd):

- data ostatniej aktualizacji (*rrrr-mm-dd*):
- należy załączyć upoważnienie do wglądu Wspólnoty Europejskiej/ organu właściwego państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek (patrz - "Europejska procedura DMF dla substancji czynnych) (załącznik 6.10)
- należy załączyć kopię pisemnego potwierdzenia przez wytwórcę substancji czynnej, że zobowiązuje się do poinformowania wnioskodawcy w przypadku zmiany procesu wytwarzania lub specyfikacji zgodnie z Załącznikiem I do Dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 6.11)

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

- nie tak

Jeżeli tak,

- nazwa substancji:
- nazwa posiadacza certyfikatu VAMF / wnioskodawcy o VAMF:
- nr referencyjny wniosku / certyfikatu:
- data złożenia (jeżeli w toku) (*rrrr-mm-dd*):
- data zatwierdzenia lub ostatniej aktualizacji (*rrrr-mm-dd*):

Należy załączyć kopię w załączniku 6.20

(niniejszą część należy skopiować dla każdego VAMF)

Czy wytwórca substancji czynnej podlegał inspekcji przez władze państwa z terytorium państwa członkowskiego:

dla każdego miejsca należy wskazać następujące dane w załączniku 6.9

- data ostatniej inspekcji (*rrrr-mm-dd*)
- nazwa organu inspekcji
- rodzaj inspekcji (*uprzednia/następcza/specjalna/powtórna*)
- kategorie związków i czynności podlegających inspekcji
- wynik: *pozytywny* *negatywny*

2.5.4 Zleceniobiorcy wykorzystani do przeprowadzenia badań klinicznych lub biorównoważności lub wykorzystani do walidacji procesu wytwarzania produktu krwiopochodnego. Dla każdego zleceniobiorcy należy wskazać miejsce wykonywania badań analitycznych oraz gromadzenia i udostępniania danych klinicznych i podać:

Tytuł badania:

Kod protokołu:

Nr EudraCT:

Nazwa firmy:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Zakres obowiązków (zgodnie z umową):

2.6 Skład jakościowy i ilościowy

2.6.1 Skład jakościowy i ilościowy w zakresie substancji czynnej/-ych oraz pomocniczej/-ych:

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

Wykaz – substancja/-e czynna/-e oraz pomocnicza/-e:

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

itd.

Nazwa substancji pomocniczej/ -ych*	ilość	jednostka	Odniesienie/Monografia
--	-------	-----------	------------------------

itd.

*uwaga: * należy podać tylko jedną nazwę kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa**, nazwa z Farmakopei Europejskiej, nazwa z Farmakopei Polskiej, nazwa zwyczajowa, nazwa naukowa*
*** należy podać nazwę międzynarodową substancji czynnej, wraz z określeniem soli lub stopnia uwodnienia, jeżeli dotyczy (więcej szczegółów – patrz Wytyczne dotyczące ChPL)*

Dane dotyczące nadmiarów należy wskazać poniżej:

- substancja/-je aktywna/-e:
- substancja/-je pomocnicza/-e:

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

BRAK

Nazwa	Funkcja*			Pochodzenia zwierzęcego podatny na TSE**	Innego zwierzęcego	Ludzkiego	Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE
	AS	EX	R				
1.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4.



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

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

Jeżeli dostępny jest certyfikat Farmakopei Europejskiej zgodności dla TSE zgodnie z Rezolucją AP/CSP (99)4 Rady Europy (załącznik 6.12)

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

no tak

Jeżeli tak,,

- Substancja odnosząca się do PMF:
funkcja*

AS EX R

- nazwa posiadacza certyfikatu PMF / wnioskodawca o PMF:

- nr referencyjny certyfikatu / wniosku:

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

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

Należy dołączyć kopię w załączniku **6.21**

* AS= substancja czynna, EX=substancja pomocnicza (w tym materiały wyjściowe użyte do wytworzenia substancji czynnej/ pomocniczej),

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

(niniejszą część należy powtórzyć dla każdego certyfikatu)

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

Nie tak

Jeżeli tak, czy produkt spełnia warunki określone w dyrektywie 2001/18/WE ?

Nie tak

Należy załączyć kopię pisemnego upoważnienia organu właściwego zezwalającego na świadome uwolnienie do środowiska GMO, jeżeli ma to związek z pracami badawczo – rozwojowymi, zgodnie z częścią B ww. dyrektywy (załącznik 6.13)

3. DORADZTWO NAUKOWE

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

Nie tak

Jeżeli tak,

Data (*rrrr-mm-dd*):

Sygnatura pisma zawierającego poradę naukową:

Należy załączyć kopię ww. pisma (załącznik 6.14)

3.2. Czy zostały udzielone rekomendacje naukowe przez państwo/-stwa członkowskie w odniesieniu do niniejszego produktu leczniczego?

Nie tak

Jeżeli tak,

Państwo/-stwa członkowskie:

Data/-ty (*rrrr-mm-dd*):

4. PROGRAM BADAN PEDIATRYCZNYCH

4.1. Czy istnieje program badań pediatrycznych odnoszący się do niniejszego produktu leczniczego?

Nie

tak

Należy oznaczyć odpowiednie części w dokumentacji, jeżeli załączono:

5.1 W PRZYPADKU WNIOSKÓW ZŁOŻONYCH JEDYNIEM W RAMACH PROCEDURY NARODOWEJ, NALEŻY WYPEŁNIĆ PONIŻSZE DANE ZGODNIE Z ART. 10 UST. 2 PKT 11-13 I PKT 15 USTAWY

5.1.1 Czy postępowanie o dopuszczenie do obrotu dotyczące tego samego* produktu leczniczego jest w toku w innym/-ych państwie/-ach członkowskim/-ich?

Tak

Nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 5.2.

5.1.2 Czy w innym/-ych państwie/-ach członkowskim/-ich wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego samego* produktu leczniczego ?

Tak

Nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 5.2 oraz dołączyć kopię pozwolenia

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

Tak

Nie

Jeżeli tak, należy wskazać:

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

Tak

Nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 5.2

**Uwaga: "ten sam produkt leczniczy" oznacza produkt posiadający ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnej/-ych oraz tą samą postać farmaceutyczną, dla którego wnioskodawcy należą do tego samego podmiotu – matki lub grupy podmiotów lub są ich licencjobiorcami.*

5.2. Wnioski o dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego na terytorium państwa członkowskiego (produkt posiadający ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnej/-ych oraz tą samą postać farmaceutyczną, dla którego wnioskodawcy należą do tego samego podmiotu – matki lub grupy podmiotów lub są ich licencjobiorcami) Uwaga: zgodnie z Komunikatem Komisji 98/C229/03

Dopuszczony do obrotu

Państwo:

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

Proponowana nazwa:

Nr pozwolenia:

Należy załączyć pozwolenie (załącznik 6.15)

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (rrrr-mm-dd):

Odmowa dopuszczenia do obrotu

Państwo:

Data odmowy(rrrr-mm-dd):

Wycofanie (przez wnioskodawcę przez dopuszczeniem do obrotu)

Państwo:

Data wycofania (rrrr-mm-dd):

Proponowana nazwa:

Powód wycofania:

Wycofanie (przez wnioskodawcę po dopuszczeniu do obrotu)

Państwo:

Data wycofania (rrrr-mm-dd):

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Proponowana nazwa:

Zawieszenie/ cofnięcie pozwolenia (przez organ właściwy)

Państwo:

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

Powód zawieszenia/ cofnięcia:

Proponowana nazwa:

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

Więcej niż jeden wniosek:

Nazwa innego produktu/-ów:

Data złożenia wniosku/-ów (rrrr-mm-dd):

Wnioskodawca/-cy:

5.4. Wnioski dotyczące tego samego produktu leczniczego złożone poza terytorium państwa członkowskiego (produkt posiadający ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnej/-ych oraz tą samą postać farmaceutyczną, dla którego wnioskodawcy należą do tego samego podmiotu – matki lub grupy podmiotów lub są ich licencjodawcami)

Dopuszczenie do obrotu

Państwo:

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

Proponowana nazwa:

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (rrrr-mm-dd):

Odmowa dopuszczenia do obrotu

Państwo:

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

Wycofanie (przez wnioskodawcę przed dopuszczeniem do obrotu)

Państwo:

Data wycofania:

Proponowana nazwa:

Powód wycofania (*rrrr-mm-dd*):

Wycofanie (przez wnioskodawcę po dopuszczeniu do obrotu)

Państwo:

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

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Proponowana nazwa:

Zawieszenie/ cofnięcie dopuszczenia do obrotu (przez organ właściwy)

Państwo:

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

powód zawieszenia/ cofnięcia:

nazwa własna:

6. ZAŁĄCZNIKI (JEŻELI DOTYCZY)

- 6.1 Potwierdzenie wniesienia opłaty za złożenie wniosku
- 6.2 Zgoda podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji.
- 6.3 Potwierdzenie posiadania siedziby na terytorium państwa członkowskiego.
- 6.4 Pełnomocnictwo do komunikowania się w imieniu wnioskodawcy/ podmiotu odpowiedzialnego
- 6.5 Życiorys osoby odpowiedzialnej za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
- 6.6 Zezwolenie na wytwarzanie (lub odpowiednik, spoza państwa członkowskiego gdzie ma zastosowanie porozumienie o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub inne wspólnotowe porozumienia). Odniesienie do EudraGMP uważa się za wystarczające, jeżeli dotyczy.
- 6.7 Uzasadnienie, w przypadku, gdy więcej niż jeden wytwórca jest odpowiedzialny za zwolnienie serii w państwie członkowskim.
- 6.8 Schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych wytwórców w procesie wytwarzania produktu leczniczego lub substancji czynnej
- 6.9 Oświadczenie (lub certyfikat w zakresie Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) wydany przez inspektorat państwa członkowskiego, jeżeli dotyczy) właściwych władz, które przeprowadziły inspekcję miejsc wytwarzania (wydane w ciągu ostatnich 3 lat).

Odniesienie do EudraGMP uznaje się za wystarczające, jeżeli dotyczy. Jeżeli dotyczy – podsumowanie innej inspekcji w zakresie DPW przeprowadzone nie później niż w ciągu ostatnich 2 lat.
- 6.10 Upoważnienie do wglądu do *Active Substance Master File(s)* (*Drug Master File(s)*) lub kopia Certyfikatu/-ów zgodności Farmakopei Europejskiej
- 6.11 Kopia pisemnego oświadczenia wytwórcy substancji czynnej, że zobowiązuje się on do poinformowania wnioskodawcy w przypadku zmiany procesu wytwarzania lub specyfikacji zgodnie z Załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE.
- 6.12 Certyfikat/-ty zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE
- 6.13 Kopia zezwolenia na zamknięte użycie lub zamierzone uwalnianie do środowiska GMO
- 6.14 Doradztwo naukowe udzielone przez CHMP
- 6.15 Kopia pozwolenia/-eń na dopuszczenie do obrotu na terytorium państwa członkowskiego oraz na żądanie w państwie trzecim (wystarczająca jest kopia stron zawierających nr pozwolenia/-eń, daty/-at dopuszczenia do obrotu oraz podpis organu właściwego).
- 6.16 Korespondencja z Komisją Europejską dotycząca przypadku, gdy więcej niż jeden wniosek dotyczy tego samego produktu leczniczego.
- 6.17 Wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy (patrz Wytoczne NtA, tom 2A, Rozdział 7)
- 6.18 Kopia nominacji na lek sierocy.
- 6.19 Wykaz proponowanych nazw i podmiotów odpowiedzialnych w państwach członkowskich
- 6.20 Kopia certyfikatu wydanego przez EMEA dla VAMF

- 6.21** Kopia certyfikatu wydanego przez EMEA dla PMF
- 6.22** Dla każdej z substancji czynnych należy dołączyć oświadczenie osoby wykwalifikowanej podmiotu posiadającego zezwolenie na wytwarzanie wymienionego w punkcie 2.5.1 oraz od osoby wykwalifikowanej każdego z podmiotów posiadających zezwolenie na wytwarzanie (np. z obszaru państwa członkowskiego) wymienionych w punkcie 2.5.2, u których substancja czynna jest stosowana jako materiał wyjściowy, że wytwórcy substancji czynnej(ych) wymienieni w punkcie 2.5.3 działają w zgodzie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) dla materiałów wyjściowych. Punkt ten nie dotyczy krwi i składników krwi.

Zastosowane terminy i skróty

1. **ChPL** - Charakterystyka Produktu Leczniczego
2. **EMA** - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
3. **GMP** - Dobra Praktyka Wytwarzania (Good Manufacturing Practice)
4. **Kod ATC** - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna według WHO (Światowa Organizacja Zdrowia)
5. **Lek sierocy** (orphan drug zgodnie z Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament on orphan medicinal products)
6. **MZ** - Minister Zdrowia
7. **NTA** - Wytyczne dla wnioskodawców w UE (Notice to Applicants)
8. **PAŃSTWO CZŁONKOWSKIE** - państwo członkowskie Unii Europejskiej lub państwo członkowskie Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym
9. **PROCEDURA SCENTRALIZOWANA dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego w państwach Unii Europejskiej** (wymieniona w art. 3 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 726/2004
10. **PROCEDURA WZAJEMNEGO UZNAWANIA** (zgodnie z art. 28 dyrektywy 2001/83/EC) wymieniona w art. 19 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
11. **PROCEDURA ZDECENTRALIZOWANA** (zgodnie z art. 28 dyrektywy 2001/83/EC) wymieniona w art. 18a ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
12. **USTAWA** - ustawa z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

Table of contents

Declaration and signature

1. TYPE OF APPLICATION

- 1.1 This application concerns
- 1.2 Orphan medicinal product designation
- 1.3 Referring to Annex II of Regulations (EC) N° 1084/2003 or 1085/2003¹
- 1.4 According to Directive 2001/83/EC²
- 1.5 Consideration of this application is also requested under the following Article 10(5), Article 22 and Article 74(a) of Directive 2001/83/EC or Article 14(7), Article 14(8) and Article 14(9) of Regulation (EC) N° 726/2004³

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS

- 2.1 Name(s) and ATC code
- 2.2 Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes
- 2.3 Legal status
- 2.4 Marketing authorisation holder, Contact persons, Company
- 2.5 Manufacturers
- 2.6 Qualitative and quantitative composition

3. SCIENTIFIC ADVICE

4. PAEDIATRIC DEVELOPMENT PROGRAMME

5. OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

6. APPENDED DOCUMENTS

¹ OJ L 159 27/06/2003, p. 1 – 23 and OJ L 159 27/06/2003, p.24 - 45

² Amended by Directive 2004/27/EC OJ L - 136, 30/04/2004, p. 34 – 57 and Directive 2004/24/EC OJ L – 136, 30/04/2004, p. 85 - 90

³ OJ L 136 30/04/2004, p.1 - 33

1. TYPE OF APPLICATION

Note: The following sections should be completed where appropriate.

1.1. THIS APPLICATION CONCERNS:

1.1.1. A CENTRALISED PROCEDURE (according to Regulation (EC) No 726/2004)

« Mandatory scope » (Article 3(1))

Annex (1) (Biotech medicinal product)

Annex (3) (New active substance for mandatory indications)

Annex (4) (Orphan designated medicinal product)

Date of acceptance by CHMP:
(yyyy-mm-dd)

« Optional scope » (Article 3(2))

Article 3(2)(a) (New active substance)

Article 3(2)(b) (Significant innovation or interest of patients at Community level)

Date of acceptance by CHMP:
(yyyy-mm-dd)

« Generic of a Centrally Authorised Medicinal Product » (Article 3(3))

λ Rapporteur:
(Name of CHMP Member)

λ Co-rapporteur:
(Name of CHMP Member)

1.1.2. A MUTUAL RECOGNITION PROCEDURE (according to Article 28(2) of Directive 2001/83/EC)

▪ Reference Member State:

▪ Date of authorisation: (yyyy-mm-dd):

▪ Marketing authorisation number:

(a copy of the authorisation should be provided - see section 5.2)

▪ Procedure number:

First use

▪ Concerned Member State(s) (specify):

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

Proposed Common Renewal Date:

If a waiver or amendment of PSUR-cycle is applied for, to harmonise with a substance birthdate, please specify:

Repeat Use 1st Wave (please also complete section 5.2)

▪ Concerned Member State(s) (specify):

For subsequent procedures copy the boxes above

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

Agreed Common Renewal Date :

○ **1.1.3. A DECENTRALISED PROCEDURE** (according to Article 28(3) of Directive 2001/83/EC)

- Reference Member State:
- Procedure number:

- Concerned Member State(s) (specify):

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

- If a waiver or amendment of PSUR-cycle is applied for, to harmonise with a substance birthdate, please specify:

○ **1.1.4. A NATIONAL PROCEDURE**

- Member State:
- If available, application number:
- If a waiver or amendment of PSUR-cycle is applied for, to harmonise with a substance birthdate, please specify:

1.2. ORPHAN MEDICINAL PRODUCT INFORMATION

1.2.1. HAS ORPHAN DESIGNATION BEEN APPLIED FOR FOR THIS MEDICINAL PRODUCT?

○ No

○ Yes Orphan Designation Procedure Number:

○ Pending

○ Orphan Designation Granted

Date (yyyy-mm-dd) :

Based on the criterion of "significant benefit": ○ Yes

○ No

Number in the Community Register of Orphan Medicinal Products:

Attach copy of the Designation Decision (Annex 6.18)

○ Orphan Designation Refused

Date (yyyy-mm-dd) :

Commission Decision Reference Number:

○ Orphan Designation Withdrawn

Date (yyyy-mm-dd):

1.2.2. INFORMATION RELATING TO ORPHAN MARKET EXCLUSIVITY

Has any medicinal product been designated as an Orphan medicinal product for a condition relating to the indication proposed in this application?

- No
- Yes

Please specify the EU Orphan Designation Number(s):

If yes, has any of the designated Orphan medicinal product(s) been granted a marketing authorisation in the EU?

- No
- Yes

Please specify:

- Name, strength, pharmaceutical form of the authorised product:
- Name of the marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):
- Date of authorisation:

If yes, is the medicinal product, subject of this application, considered as “similar” to any of the authorised Orphan medicinal product(s)? *(as defined in Article 3 of Commission Regulation (EC) No 847/2000)*

- No (module 1.7.1 to be completed)
- Yes (modules 1.7.1 and 1.7.2 to be completed)

1.3. IS THIS AN APPLICATION FOR A CHANGE TO YOUR EXISTING MARKETING AUTHORISATION LEADING TO AN EXTENSION AS REFERRED TO IN ANNEX II OF REGULATIONS (EC) NO 1084/2003 OR 1085/2003, OR ANY NATIONAL LEGISLATION, WHERE APPLICABLE ?

- No** (complete section 1.4. only)
- Yes** (complete sections below and also complete section 1.4.)
Please specify:

- qualitative change in declared active substance not defined as a new active substance
- replacement by a different salt/ester, complex/derivative (same therapeutic moiety)
 - replacement by a different isomer, mixture of isomers, of a mixture by an isolated isomer
 - replacement of a biological substance or product of biotechnology
 - new ligand or coupling mechanism for a radiopharmaceutical
 - change to the extraction solvent or the ratio of herbal drug to herbal drug preparation
- change of bioavailability
- change of pharmacokinetics
- change or addition of a new strength / potency
- change or addition of a new pharmaceutical form
- change or addition of a new route of administration

Note:

. the applicant of the present application must be the same as the marketing authorisation holder of the existing marketing authorisation

. this section should be completed without prejudice to the provisions of Articles 8(3), 10.1, 10a, 10b, 10c, and 21 of Directive 2001/83/EC

● For existing marketing authorisation in the Community / Member State where the application is made:

- Name of the marketing authorisation holder:
- Name, strength, pharmaceutical form of the existing product:
- Marketing authorisation number(s):

1.4. THIS APPLICATION IS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/83/EC

Note: . section to be completed for any application, including applications referred to in section 1.3
. for further details, refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

1.4.1. Article 8(3) application, (i.e. dossier with administrative, quality, pre-clinical and clinical data*)

- New active substance

Note: constituent of a product not yet authorised by a competent authority or by the Community (for centralised procedure)

- Known active substance

*Note: . constituent of a product already authorised by a competent authority or the Community
. same or different marketing authorisation holder*

. * for extensions of complete applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data

1.4.2 ○ **Article 10(1) generic application**

Note: . application for a generic medicinal product as defined in Article 10(2)(b) referring to a so-called reference medicinal product with a Marketing authorisation granted in a Member State or in the Community.

. complete administrative and quality data, appropriate pre-clinical and clinical data when applicable

refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

■ Reference medicinal product which is or has been authorised for not less than 6/10 years in the EEA:

- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- First authorisation: Date (yyyy-mm-dd) Member State (EEA)/Community:

■ Reference medicinal product authorised in the Community/Member State where the application is made:

- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):

■ Medicinal Product used for bioequivalence study (where applicable)

- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- Member State of source:

1.4.3 ○ **Article 10(3) hybrid application**

Note: . application for a medicinal product referring to a so-called reference medicinal product with a Marketing Authorisation in a Member State or in the Community (e.g. different pharmaceutical form, different therapeutic use)

. complete administrative and quality data, appropriate preclinical and clinical data
refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

■ Reference medicinal product which is or has been authorised for not less than 6/10 years in the EEA:

- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- First authorisation: Date (yyyy-mm-dd) Member State (EEA)/Community:

■ Reference medicinal product authorised in the Community/Member State where the application is made:

- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):

■ Medicinal product used in bioequivalence studies, where applicable

- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- Member State of source:

Authorised product in the Community / Member State where the application is made:

- Product name, strength, pharmaceutical form
- Marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):
- Attach letter of consent from the marketing authorisation holder of the authorised product (Annex 6.2)

1.4.8 ○ Article 16a Traditional use registration for herbal medicinal product

Note: Complete application

refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

1.5. CONSIDERATION OF THIS APPLICATION IS ALSO REQUESTED UNDER THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/83/EC OR REGULATION (EC) N° 726/2004

1.5.1 ○ Conditional Approval

Note: centralised procedure only according to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004)

1.5.2 ○ Exceptional Circumstances

Note: according to Article 22 of Directive 2001/83/EC and Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004

1.5.3 Accelerated Review

Note: centralised procedure only according to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004)

Date of acceptance by CHMP:
(yyyy-mm-dd)

1.5.4 ○ Article 10(1) of Directive 2001/83/EC (one year of data exclusivity for a new indication)

1.5.5 ○ Article 10(5) of Directive 2001/83/EC (one year of data exclusivity for a new indication)

1.5.6 ○ Article 74(a) of Directive 2001/83/EC (one year of data exclusivity for a change in classification)

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS

2.1. Name(s) and ATC code

2.1.1 Proposed (invented) name of the medicinal product in the Community/ Member State/ Iceland/Lichtenstein/ Norway:

If different (invented) names in different Member States are proposed in a mutual recognition or decentralised procedure, these should be listed in Annex 6.19

2.1.2 Name of the active substance(s):

Note: only one name should be given in the following order of priority: INN, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name;*

** the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant (for further details, consult the Guideline on the SPC)*

2.1.3 Pharmacotherapeutic group (Please use current ATC code):

ATC Code:

Group:

If no ATC code has been assigned, please indicate if an application for ATC code has been made:

2.2. Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes

2.2.1 Strength and Pharmaceutical form (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

Pharmaceutical form:

Active substance(s)

Strength(s)

2.2.2 Route(s) of administration (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

2.2.3 Container, closure and administration device(s), including description of material from which it is constructed. (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

For each type of pack give:

2.2.3.1 Package size(s):

Note: for mutual recognition and decentralised procedures, all package sizes authorised in the Reference Member

State should be listed

2.2.3.2 Proposed shelf life:

2.2.3.3 Proposed shelf life (after first opening container):

2.2.3.4 Proposed shelf life (after reconstitution or dilution):

2.2.3.5 Proposed storage conditions:

2.2.3.6 Proposed storage conditions after first opening:

Attach list of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see Notice to Applicants, volume 2A, chapter 7) (Annex 6.17).

2.3 Legal status

2.3.1 Proposed dispensing/classification

(Classification under Article 1(19) of Directive 2001/83/EC)

- subject to medical prescription
- not subject to medical prescription

2.3.2 For products subject to medical prescription:

- product on prescription which **may** be renewed (if applicable)
- product on prescription which **may not** be renewed (if applicable)
- product on **special** prescription*
- product on **restricted** prescription*

(not all the listed options are applicable in each member state. Applicants are invited to indicate which categories they are requesting, however, the Member States reserve the right to apply only those categories provided for in their national legislation)

**Note: for further information, please refer to Article 71 of Directive 2001/83/EC*

2.3.3 Supply for products not subject to medical prescription

- supply through pharmacies only
- supply through non-pharmacy outlets and pharmacies (if applicable)

2.3.4 Promotion for products not subject to medical prescription

- promotion to health care professionals only
- promotion to the general public and health care professionals

2.4. Marketing authorisation holder / Contact persons / Company

2.4.1 Proposed marketing authorisation holder/person legally responsible for placing the product on the market in the Community / each MS:

(Company) Name:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

Contact person at this address (for centralised procedure only):

Attach proof of establishment of the applicant in the EEA (Annex 6.3)

2.4.2 Person/company authorised for communication on behalf of the applicant during the procedure in the Community/each MS:

Name:

Company name:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

If different to 2.4.1 above,
Attach letter of authorisation (Annex 6.4)

2.4.3 Person/Company authorised for communication between the marketing authorisation holder and the competent authorities after authorisation if different from 2.4.2 in the Community/each MS:

Name: If different to 2.4.1 above,
Company name: Attach letter of authorisation (Annex 6.4)
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

2.4.4 Qualified person in the EEA for Pharmacovigilance

Name:
Company name:
Address:
Country:
24 H Telephone:
Telefax:
E-Mail:

Attach C.V. of qualified person (Annex 6.5)

2.4.5 Scientific service of the MAH in the EEA as referred to in Article 98 of Directive 2001/83/EC (for DCP, MRP and national applications, the contact person in the country where the application is made)

Name of contact person:
Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

2.5 Manufacturers

Note: ALL manufacturing and control sites mentioned throughout the whole dossier MUST be consistent regarding their names, detailed addresses and activities.

2.5.1 Authorised manufacturer(s) (or importer) responsible for batch release in the EEA in accordance with Article 40 and Article 51 of Directive 2001/83/EC (as shown in the package leaflet and where applicable in the labelling or Annex II of the Commission Decision):

Name of Company:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

- Manufacturing Authorisation number:
- Attach copy of manufacturing authorisation(s) (Annex 6.6)
- Attach justification if more than one manufacturer responsible for batch release is proposed (Annex 6.7)

For Blood Products and Vaccines :

Details of the state laboratory or laboratory designated for that purpose (OMCL) where the official batch release takes place (in accordance with Articles 111(1), 113, 114(1)-(2) and 115 of Directive 2001/83/EC as amended)

Name:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

2.5.1.1 Contact person in the EEA for product defects and recalls)

Name:

Address:

Country:

24H contact telephone number:

Telefax:

E-Mail:

2.5.1.2 Batch control/Testing arrangements

Site(s) in EEA or in countries where an MRA or other Community arrangements apply where batch control/testing takes place (if different from 2.5.1) as required by Article 51 of Directive 2001/83/EC:

Name of the Company:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

Brief description of control test carried out by the laboratory (ies) concerned:

2.5.2 Manufacturer(s) of the medicinal product and site(s) of manufacture: (Note: including manufacturing sites of any diluent/solvent presented in a separate container but forming part of the medicinal product)

Name:

Company name:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

Brief description of functions performed by manufacturer of dosage form/assembler, etc.:

Attach flow-chart indicating the sequence and activities of the different sites involved in the manufacturing process, including testing sites (Annex 6.8)

• If the manufacturing site is in the EEA,

- Manufacturing authorisation number

(under Article 40 of Directive 2001/83/EC):

Attach manufacturing authorisations required under Article 40 of Directive 2001/83/EC (Annex 6.6)

- Name of qualified person:

(if not mentioned in manufacturing authorisation)

• If the manufacturing site is outside the EEA,

- Where MRA or other Community arrangements apply, attach equivalent of manufacturing authorisation (Annex 6.6)

- Has the site been inspected for GMP Compliance by an EEA authority or by an authority of countries where MRA or other Community arrangements apply within the terms of the agreement?

no yes

If yes, please provide in Annex 6.9 for each site a statement less than 3 years old from the competent authority which carried out the inspection, including:

- last GMP inspection date

- name of competent authority which carried out the inspection

- category of products and activities inspected

- outcome: GMP compliant: no yes

- Has the site been inspected for GMP Compliance by any other authority including those of countries where MRA or other Community arrangements apply but not within the respective territory?

no yes

If yes, please provide summary information in Annex 6.9

including: - last GMP inspection date (yyyy-mm-dd)

- name of competent authority which carried out the inspection

- categories of products and activities inspected

- outcome: positive negative

2.5.3 Manufacturer(s) of the active substance(s) and site(s) of manufacture

Note: All manufacturing sites involved in the manufacturing process of each source of active substance should be listed. Brokers or supplier details alone are not acceptable. For biotech products include all sites of storage of master and working cell bank and preparation of working cell banks.

Substance:

Name:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

Brief description of manufacturing steps performed by manufacturing site:

Attach flow-chart indicating the sequence and activities of the different sites involved in the manufacturing process, including batch control sites (Annex 6.8)

For each active substance, attach a declaration from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder(s) in Section 2.5.1 and from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder(s) listed in Section 2.5.2 where the active substance is used as a starting material (Annex 6.22) that the active substance manufacturer(s) referred to in Section 2.5.3 operate in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials.

• Has a Ph.Eur. Certificate of suitability been issued for the active substance(s):

no yes

If yes,

- substance:

- name of the manufacturer:

- reference number:

- date of last update (yyyy-mm-dd):

Provide copy in Annex 6.10

• Is a Active Substance Master File (European Drug Master File) to be used for the active substance(s) reference/original?

no yes

If yes,

- substance:

- name of the manufacturer:

- reference number for EMEA / competent authority:

- date of submission (yyyy-mm-dd):

- date of last update (yyyy-mm-dd):

- attach letter of access for Community/Member State authorities where the application is made (see "European DMF procedure for active ingredients) (Annex 6.10)

- attach copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/83/EC (Annex 6.11)

- Is an EMEA certificate for a Vaccine Antigen Master File (VAMF) issued or submitted in accordance with Directive 2001/83/EC Annex I, Part III, being used for this MAA?

no yes

If yes,

- substance name:

- name of the VAMF Certificate Holder/ VAMF Applicant:

- reference number of Application/ Certificate:

- date of submission (if pending) (yyyy-mm-dd):

- date of approval or last update (if approved) (yyyy-mm-dd):

Provide copy in **Annex 6.20**

(Section to be copied as per however many VAMFs may be cross-referenced)

Where an active substance manufacturer has been inspected by an EEA Country:

The following information should be provided in Annex 6.9 for each site

- *last inspection date by an EEA country (yyyy-mm-dd)*

- *name of competent authority which carried out the inspection*

- *type of inspection (pre/post-authorisation/special/re-inspection)*

- *categories of ingredient and activities inspected*

- *outcome:* *positive* *negative*

2.5.4 Contract companies used for clinical trial(s) on bioavailability or bioequivalence or used for the validation of blood product manufacturing processes.

For each contract company, state where analytical tests are performed and where clinical data are collected and give:

Title of the study:
Protocol code:
EudraCT-Number:
Name of the company:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
Email:
Duty performed according to contract:

2.6 Qualitative and quantitative composition

2.6.1 Qualitative and Quantitative composition in terms of the active substance(s) and the excipient(s):

A note should be given as to which quantity the composition refers (e.g. 1 capsule)

List the active substance(s) separately from the excipient(s):

Name of active substance(s)*	Quantity	Unit	Reference/Monograph standard
------------------------------	----------	------	------------------------------

etc.

Name of excipient(s)*	Quantity	Unit	Reference/Monograph standard
-----------------------	----------	------	------------------------------

etc.

*Note: * only one name for each substance should be given in the following order of priority: INN**, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name
** the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant (for further details, consult the Guideline on the SPC)*

Details of any overages should not be included in the formulation columns but stated below:

- active substance(s):
- excipient(s):

2.6.2 List of materials of animal and/or human origin contained or used in the manufacturing process of the medicinal product?

NONE

Name	Function*			Animal origin susceptible to TSE**	Other animal origin	Human origin	Certificate of suitability for TSE (state number)
	AS	EX	R				
1.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. etc.		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* AS= active substance, EX=excipient (incl. starting materials used in the manufacture of the active substance/exipient), R=reagent/culture medium (incl. those used in the preparation of master and working cell banks)

** as defined in section 2 (scope) of the CHMP Note for Guidance

If a Ph. Eur. Certificate of Suitability for TSE is available according to Resolution AP/CSP (99)4 of the Council of Europe attach it in Annex 6.12

2.6.3 Is an EMEA certificate for a Plasma Master File (PMF) issued or submitted in accordance with Directive 2001/83/EC Annex I, Part III, being used for this MAA?

no yes

If yes,

- Substance referring to PMF:

function*

AS EX R

- name of the PMF Certificate Holder/ PMF Applicant:

- reference number of Application/ Certificate:

- date of submission (if pending) (yyyy-mm-dd):

- date of approval or last update (if approved) (yyyy-mm-dd):

Provide copy in Annex 6.21

* AS= active substance, EX=excipient (incl. starting materials used in the manufacture of the active substance/exipient), R=reagent/culture medium (incl. those used in the preparation of master and working cell banks)

(Section to be copied as per however many PMFs may be cross-referenced)

2.6.4 Does the medicinal product contain or consist of Genetically Modified Organisms (GMOs) within the meaning of Directive 2001/18/EC ?

No Yes

If yes, does the product comply with Directive 2001/18/EC ?

No Yes

Attach a copy of any written consent(s) of the competent authorities to the deliberate release into the environment of the GMOs for research and development purposes where provided for by Part B of the above-mentioned Directive (Annex 6.13)

3. SCIENTIFIC ADVICE

3.1. Was there formal scientific advice given by the CHMP for this medicinal product ?

No Yes

If yes,

Date (yyyy-mm-dd):

Reference of the scientific letter:

Attach copy of the scientific letter (Annex 6.14)

3.2. Was there scientific recommendation(s) given by Member State(s) for this medicinal product?

No Yes

If yes,

Member State(s):

Date(s) (yyyy-mm-dd):

4. PAEDIATRIC DEVELOPMENT PROGRAMME

4.1. Is there a paediatric development programme for this medicinal product ?

No

Yes

Please indicate the relevant section(s) in the dossier if included:

5 OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

5.1 FOR NATIONAL APPLICATIONS ONLY, PLEASE COMPLETE THE FOLLOWING IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 8(j)-(l) OF DIRECTIVE 2001/83/EC:

5.1.1 Is there another Member State(s) where an application for the same* product is pending?

yes no
If yes, section 5.2. must be completed

5.1.2 Is there another Member State(s) where an authorisation is granted for the same* product?

yes no
If yes, section 5.2 must be completed and copy of authorisation provided

Are there any differences which have therapeutic implications between this application and the applications/authorisations for the same product in other Member States (for national applications, Article 17 or 18 of Directive 2001/83/EC shall apply).

yes no
If yes, please elaborate:

5.1.3 Is there another Member State(s) where an authorisation was refused/ suspended/ revoked by competent authorities for the same* product?

yes no
If yes, section 5.2 must be completed

**Note: "same product" means same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees".*

5.2. Marketing authorisation applications for the same product in the EEA (same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are “licensees”).

Note: refer to Commission Communication 98/C229/03

Authorised

country:

date of authorisation (yyyy-mm-dd):

invented name:

authorisation number:

Attach marketing authorisation (Annex 6.15)

Pending

country:

date of submission (yyyy-mm-dd):

Refused

country:

date of refusal (yyyy-mm-dd):

Withdrawn (by applicant before authorisation)

country:

date of withdrawal (yyyy-mm-dd):

invented name:

reason for withdrawal:

Withdrawn (by applicant after authorisation)

country:

date of withdrawal (yyyy-mm-dd):

authorisation number:

reason for withdrawal:

invented name:

Suspended/revoked (by competent authority)

country:

date of suspension/revocation (yyyy-mm-dd):

reason for suspension/revocation:

invented name:

5.3 For multiple applications of the same medicinal product:

Multiple applications for:

Name of the other product(s):

Date of application(s) (yyyy-mm-dd):

Applicant(s):

Attach copy of correspondence with the European Commission, for centralised procedures only (Annex 6.16)

5.4. Marketing authorisation applications for the same product outside the EEA (i.e. from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are “licensees”. (Same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form.)

Authorised

country:
date of authorisation (*yyyy-mm-dd*):
invented name:

Pending

country:
date of submission (*yyyy-mm-dd*):

Refused

country:
date of refusal (*yyyy-mm-dd*):

Withdrawn (by applicant before authorisation)

country:
date of withdrawal:
invented name:
reason for withdrawal (*yyyy-mm-dd*):

Withdrawn (by applicant after authorisation)

country:
date of withdrawal (*yyyy-mm-dd*):
authorisation number:
reason for withdrawal:
invented name:

Suspended/revoked (by competent authority)

country:
date of suspension/revocation (*yyyy-mm-dd*):
reason for suspension/revocation:
trade name:

6. ANNEXED DOCUMENTS (WHERE APPROPRIATE)

- 6.1 Proof of payment
- 6.2 Informed consent letter of marketing authorisation holder of authorised medicinal product.
- 6.3 Proof of establishment of the applicant in the EEA.
- 6.4 Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant/MAH
- 6.5 Curriculum Vitae of the Qualified Person for Pharmacovigilance
- 6.6 Manufacturing Authorisation required under Article 40 of Directive 2001/83/EC (or equivalent, outside of the EEA where MRA or other Community arrangements apply). A reference to EudraGMP will suffice when available.
- 6.7 Justification for more than one manufacturer responsible for batch release in the EEA
- 6.8 Flow-chart indicating all sites involved in the manufacturing process of the medicinal product or active substance (including sites involved in sampling and testing for batch release of products manufactured in third countries). *Note: ALL manufacturing and control sites mentioned throughout the whole dossier MUST be consistent regarding their names, detailed addresses and activities.*
- 6.9 Statement (or GMP Certificate issued by an EEA inspectorate, when available) from the competent authority which carried out the inspection of the manufacturing site(s) (not older than 3 years). References to EudraGMP will suffice when available. Where applicable a summary of other GMP inspections performed in the last 2 years
- 6.10 Letter(s) of access to Active Substance Master File(s) or copy of Ph. Eur. Certificate(s) of suitability
- 6.11 Copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/83/EC.
- 6.12 Ph. Eur. Certificate(s) of suitability for TSE
- 6.13 Written consent(s) of the competent authorities regarding GMO release in the environment.
- 6.14 Scientific Advice given by CHMP
- 6.15 Copy of Marketing Authorization(s) required under Article 8(j)-(L) of Directive 2001/83/EC in the EEA and the equivalent in third countries on request (a photocopy of the pages which give the marketing authorization number, the date of authorisation and the page which has been signed by the authorizing competent authority will suffice).
- 6.16 Correspondence with European Commission regarding multiple applications.
- 6.17 List of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see Notice to Applicants, volume 2A, chapter 7)
- 6.18 Copy of the Orphan Designation Decision.
- 6.19 List of proposed (invented) names and marketing authorisation holders in the concerned member states
- 6.20 Copy of EMEA certificate for a Vaccine Antigen Master File (VAMF)
- 6.21 Copy of EMEA certificate for a Plasma Master File (PMF)

- 6.22** For each active substance, attach a declaration from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder in Section 2.5.1 and from the Qualified Person of each of the manufacturing authorisation holders (i.e. located in EEA) listed in Section 2.5.2 where the active substance is used as a starting material that the active substance manufacturer(s) referred to in Section 2.5.3 operate in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials. This does not apply to Blood or blood components.

APPLICATION FORM
SUMMARY OF THE DOSSIER

APPLICATION FORM: ADMINISTRATIVE DATA

The application form is to be used for an application for a marketing authorisation of a medicinal product for veterinary use submitted to (a) the European Medicines Agency under the centralised procedure or (b) a Member State (as well as Iceland, Lichtenstein and Norway) under either a national, mutual recognition procedure or decentralised procedure.

Usually a separate application form for each strength and pharmaceutical form is required.

For centralised procedures a combined application form is acceptable (information on each pharmaceutical form and strength should be provided successively, where appropriate).

DECLARATION and SIGNATURE

Product (invented) name:

Strength(s):

Pharmaceutical form:

Active Substance(s):

Applicant:

**Person authorised for
communication*, on behalf
of the Applicant:**

It is hereby confirmed that all existing data which are relevant to the quality, safety and efficacy of the veterinary medicinal product have been supplied in the dossier, as appropriate.

It is hereby confirmed that fees will be paid/have been paid according to the national/Community rules**.

On behalf of the applicant,

Signature(s)

NAME*

Function

Place

date (yyyy-mm-dd)

* *Note: please attach letter of authorisation for communication/signing on behalf of the applicant in annex 5.4*

** *Note: if fees have been paid, attach proof of payment in Annex 5.1 - see information on fee payments in the Notice to Applicants, Volume 6A, Chapter 7.*

Table of contents

Declaration and signature

1. TYPE OF APPLICATION

- 1.1 This application concerns
- 1.2 Referring to Annex II of Regulations (EC) N° 1084/2003 or 1085/2003
- 1.3 According to Directive 2001/82/EC¹ or Regulation 726/2004
- 1.4 Maximum Residue Limit (MRL status)
- 1.5 Consideration of the application under Article 26(3) of Directive 2001/82/EC, Article 39(7) or Article 39(8) of Regulation 726/2004

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS

- 2.1 Name(s) and ATC vet code
- 2.2 Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes
- 2.3 Legal status
- 2.4 Marketing authorisation holder, Contact persons, Company
- 2.5 Manufacturers
- 2.6 Qualitative and quantitative composition

3. SCIENTIFIC ADVICE

4. OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

5. APPENDED DOCUMENTS

¹ As amended by Directive 2004/28/EC
October 2005

1. TYPE OF APPLICATION

Note: The following sections should be completed where appropriate.

THIS APPLICATION CONCERNS:

1.1.

1.1.1. A CENTRALISED PROCEDURE (according to Regulation (EC) No 726/2004)

« Mandatory scope » (Article 3(1))

Annex (1) (Biotech veterinary medicinal product)
Annex (2) (performance enhancers)

« Optional scope » (Article 3(2))

Article 3(2)(a) (new active substance)

Article 3(2)(b) (significant innovation or interest of animal health at Community level)

Article 3 - Immunological veterinary medicinal products for the treatment of animal diseases subject to Community prophylactic measures

Date of acceptance by CVMP:

(yyyy-mm-dd)

« Generic of a centrally authorised veterinary medicinal product» (Article 3(3))

λ Rapporteur:
(Name of CVMP Member)

λ Co-rapporteur:
(Name of CVMP Member)

1.1.2. A MUTUAL RECOGNITION PROCEDURE (according to Article 32(2) of Directive 2001/82/EC)

■ Reference Member State:

■ Date of authorisation: (yyyy-mm-dd):

■ Marketing authorisation number:

(a copy of the authorisation should be provided - see section 5.2)

■ Procedure number:

O First use

■ Concerned Member State(s) (specify):

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

Proposed Common Renewal Date:

If a waiver or amendment of PSUR-cycle is applied for, to harmonise with a substance birthdate, please specify:

OR Repeat Use 1st Wave (please also complete section 5.2) ■

Concerned Member State(s) (specify):

For subsequent procedures copy the boxes above

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

Agreed Common Renewal Date:

O 1.1.3. A DECENTRALISED PROCEDURE (according to Article 32(3) of Directive 2001/82/EC)

■ Reference Member State:

■ Procedure number:

■ Concerned Member State(s) (specify):

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

If a waiver or amendment of PSUR-cycle is applied for, to harmonise with a substance birthdate, please specify:

O 1.1.4. A NATIONAL PROCEDURE

■ Member State:

■ If available, application number:

■ If a waiver or amendment of PSUR-cycle is applied for, to harmonise with a substance birthdate, please specify:

Date (yyyy-mm-dd):

1.2. IS THIS AN APPLICATION FOR A CHANGE TO YOUR EXISTING MARKETING AUTHORISATION LEADING TO AN EXTENSION AS REFERRED TO IN ANNEX II OF REGULATIONS (EC) NO 1084/2003 OR 1085/2003, OR ANY NATIONAL LEGISLATION, WHERE APPLICABLE ?

O No (complete section 1.4. only)

O Yes (complete sections below and also complete section 1.4.)

Please specify:

change of bioavailability

change of pharmacokinetics

change or addition of a new strength /potency

- change or addition of a new pharmaceutical form change or addition of a new route of administration
- qualitative change in declared active substance not defined as a new active substance *Note: see definition in the Notice to Applicants, Volume 6A, Chapter 1.*
 - replacement by a different salt/ester, complex/derivative (same therapeutic moiety)
 - replacement by a different isomer, mixture of isomers, of a mixture by an isolated isomer
 - replacement of a biological substance or product of biotechnology
 - other change(s), please specify:

Note:

. the applicant of the present application must be the same as the marketing authorisation holder of the existing marketing authorisation

. section 1.3.1 (extension) or section 1.3.2 (not extension) should be completed without prejudice to the provisions of Articles 12, 13, 14 and 25 of Directive 2001/82/EC.

•For existing marketing authorisation in the Community / Member State where the application is made:

- Name of the marketing authorisation holder:
- Name, strength, pharmaceutical form of the existing product:
- Marketing authorisation number(s):

1.3. THIS APPLICATION IS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/82/EC OR REGULATION (EC) No 726/2004

Note: . section to be completed for any application, including applications referred to in section 1.3. for further details, consult the Notice to Applicants, Volume 6A, Chapter 1.

1.3.1 Article 12(3)- application, (i.e. dossier with administrative, quality, safety and efficacy data*)

New active substance

Note: constituent of a product not yet authored by a competent authority or by the Community (for centralised procedure)

Known active substance

Note: . constituent of a product already authorised by a competent authority or the Community . same or different marketing authorisation holder

. for extensions of complete applications, cross references can only be made to pre-efficacy and efficacy data*

1.3.2 Article 13(1) - Generic application

Note: . application for a generic veterinary medicinal product as defined in Article 13(2)(b) referring to a so-called reference veterinary medicinal product with a Marketing authorisation granted in a Member State or in the Community. complete administrative and quality data, appropriate safety and efficacy data when applicable see Chapter 1 of the Notice to Applicants, Volume 6A

- Reference veterinary medicinal product which is or has been authorised for not less than 6/10 years in the EEA:
- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- First authorisation: Date (yyyy-mm-dd) Member State (EEA)/Community:

■ Reference veterinary medicinal product authorised in the Community/Member State where the application is made:

■ Product name, strength, pharmaceutical form:

■ Marketing authorisation holder:

■ Marketing authorisation number(s):

■ Veterinary medicinal product used for bioequivalence study (where applicable)

■ Product name, strength, pharmaceutical form:

■ Marketing authorisation holder:

■ Member State of source:

1.3.3 O **Article 13 (3) - so called “hybrid application”**

Note: . application for a veterinary medicinal product referring to a so-called reference veterinary medicinal product with a Marketing Authorisation in a Member State or in the Community (e.g. different pharmaceutical form, different therapeutic use ...). complete administrative and quality data, appropriate safety and efficacy data refer to Notice to Applicants, Volume 6A, Chapter 1

■ Reference veterinary medicinal product which is or has been authorised for not less than 6/10 years in the EEA:

■ Product name, strength, pharmaceutical form:

■ Marketing authorisation holder:

■ First authorisation: Date (yyyy-mm-dd) Member State (EEA)/Community:

■ Reference veterinary medicinal product authorised in the Community/Member State where the application is made:

■ Product name, strength, pharmaceutical form:

■ Marketing authorisation holder:

■ Marketing authorisation number(s):

■ Veterinary medicinal product used in bioequivalence studies, where applicable

■ Product name, strength, pharmaceutical form:

■ Marketing authorisation holder:

■ Member State of source:

■ Difference(s) compared to the reference veterinary medicinal product:

changes in the active substance(s)

change in therapeutic indications

change in pharmaceutical form

change in strength (quantitative change to the active substance(s))

change in route of administration

bioequivalence cannot be demonstrated through bioavailability studies

1.3.4 O **Article 13(4) - Similar biological application**

Note: . application for a product referring to a reference biological product . complete administrative and quality data , appropriate safety and efficacy data refer to Notice to Applicants, Volume 6A, Chapter 1

■ Reference product which is or has been authorised for not less than 6/10 years in the EEA:

■ Product name, strength, pharmaceutical form:

■ Marketing authorisation holder:

■ First authorisation: Date (yyyy-mm-dd) Member State (EEA)/Community:

■ Reference veterinary medicinal product authorised in the Community/Member State where the application is made:

■ Product name, strength, pharmaceutical form:

■ Marketing authorisation holder:

■ Marketing authorisation number(s):

■ Veterinary medicinal product used in bioequivalence studies, where applicable

■ Product name, strength, pharmaceutical form:

■ Marketing authorisation holder:

■ Member State of source:

1.3.5 O Article 13a - Well established veterinary use

Note: . for further details, consult the Notice to Applicants, Volume 6A, Chapter 1

*. for extensions of bibliographical applications, cross references can only be made to pre-
efficacy and efficacy data*

1.3.6 O Article 13b - Fixed combination:

*Note: . complete administrative and complete quality, pre-
efficacy and efficacy data on the combination only*

*. for extensions of fixed combination applications, cross references can only be made to
pre-
efficacy and efficacy data*

1.3.7 O Article 13c - Informed consent application

*Note: . application for a veterinary medicinal product possessing the same qualitative and
quantitative composition in terms of active substances and the same pharmaceutical
form of an authorised product where consent has been given by the existing marketing
authorisation holder to use their data in support of this application . complete
administrative data should be provided with consent to pharmaceutical, pre-
efficacy and efficacy data*

*. the authorised product and the informed consent application can have the same or
different MAH*

Authorised product in the Community / Member State where the application is made: ■

Product name, strength, pharmaceutical form ■ Marketing authorisation holder:

■ Marketing authorisation number(s):

D Attach letter of consent from the marketing authorisation holder of the authorised product
(Annex 5.2)

1.4 MRL status (only for food producing species)

When the veterinary medicinal product is intended for use in food-producing animals, please provide the following information as available at the time of submission of the application¹.

Maximum Residue Limits (MRL) according to Council Regulation (EEC) No 2377/90 has been published in the Official Journal of the European Communities:

<u>Substance(s)</u>	<u>Annex</u>	<u>Species</u>	<u>Target tissue(s)</u>	<u>Remarks</u>	<u>OJ date of publication</u>
---------------------	--------------	----------------	-------------------------	----------------	-------------------------------

Application for a Maximum Residue Limit has been made to the EMEA:

<u>Substance(s)</u>	<u>Date of submission</u>	<u>Species</u>	<u>Remarks</u>
¹ All substances contained in the product are subject to this requirement if they are pharmacologically active in the dose in which they are administered to the animal. Excipients not included in any of the Annexes of Council Regulation (EEC) No 2377/90 should also be listed and an appropriate justification given.			

1.5 CONSIDERATION OF THIS APPLICATION IS ALSO REQUESTED UNDER THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/82/EC OR REGULATION (EC) NO 726/2004

1.5.1 Exceptional Circumstances

Note: Article 26(3) of Directive 2001/82/EC and Article 39(7) of Regulation (EC) 726/2004

1.5.2 Accelerated Review

Note: centralised procedure only according to Regulation (EC) No 726/2004 Article 39(8)

Date of acceptance by CVMP:

(yyyy-mm-dd)

1.5.3 Article 13(5) of Directive 2001/82/EC (one year of data exclusivity for an extension to another food-producing species within five years of the initial authorisation)

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS

2.1. Name(s) and ATC vet code

2.1.1 Proposed (invented) name of the veterinary medicinal product in the Community/ Member State/ /Iceland/Lichtenstein/ Norway:

If different (invented) names in different Member States are proposed in a mutual recognition or decentralised procedure, these should be listed in Annex 5.15

2.1.2 Name of the active substance(s):

Note: only one name should be given in the following order of priority: INN, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name;*

** the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant (for further details, consult the Guideline on the SPC)*

2.1.3 Pharmacotherapeutic group (Please use current ATC Vet code):

ATC Vet Code:

Group:

Please indicate if the application for the ATC Vet Code is still pending:

2.2. Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes

2.2.1 Strength and Pharmaceutical form (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

Pharmaceutical form:

Active substance(s)

Strength(s)

2.2.2 Route(s) of administration (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

2.2.3 Container, closure and administration device(s), including description of material from which it is constructed. (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

For each type of pack give:

2.2.3.1 Package size(s):

Note: for mutual recognition and decentralised procedures, all package sizes authorised in the Reference Member

State should be listed

2.2.3.2 Proposed shelf life:

2.2.3.3 Proposed shelf life (after first opening container):

2.2.3.4 Proposed shelf life (after reconstitution or dilution):

2.2.3.5 Proposed storage conditions:

2.2.3.6 Proposed storage conditions after first opening:

Attach list of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see Notice to Applicants, Volume 6A, Chapter 7) (Annex 5.17).

2.3 Legal status

2.3.1 Proposed administration:

only by a veterinary surgeon

by a veterinary surgeon or under their direct responsibility
other

2.3.2 Proposed dispensing/classification

subject to medical prescription
not subject to medical prescription
subject to other controls
specify

2.3.3 For veterinary products subject to medical prescription:

veterinary product on prescription which **may** be renewed (if applicable)
veterinary product on prescription which **may not** be renewed (if applicable)
veterinary product on **special** prescription veterinary product on **restricted**
prescription

(Not all the listed options are applicable in each member state. Applicants are invited to indicate which categories they are requesting, however, the member states reserve the right to apply only those categories provided for in their national legislation.)

2.3.4 Supply for products not subject to medical prescription

supply through pharmacies only
supply through non-pharmacy outlets and pharmacies (if applicable)
supply/administration by veterinary surgeons only
supply by pharmacies and/or veterinary surgeons for animals under their care
supply through authorised distributor
general sale

2.3.5 Promotion for products not subject to medical prescription

- promotion to health care professionals only
- promotion to the general public and health care professionals

2.4. Marketing authorisation holder / Contact persons / Company

2.4.1 Proposed marketing authorisation holder/person legally responsible for placing the product on the market in the Community / each MS:

(Company) Name:
Address: Country:
Telephone:

Telefax:
E-Mail:
Contact person at this address (for centralised procedure only)
Attach proof of establishment of the applicant in the EEA (Annex 5.3)

2.4.2 Person/company authorised for communication on behalf of the applicant during the procedure in the Community/each MS:

Name: If different to 2.4.1 above,
Company name: Attach letter of authorisation (Annex 5.4)
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

2.4.3 Person/Company authorised for communication between the marketing authorisation holder and the competent authorities after authorisation if different from 2.4.2 in the Community/each MS:

Name: If different to 2.4.1 above,
Company name: Attach letter of authorisation (Annex 5.4)
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

2.4.4 Qualified person in the EEA for Pharmacovigilance

Name:
Company name:
Address:
Country:
24 H Telephone:
Telefax:
E-Mail:

Attach C.V. of qualified person (Annex 5.5)

2.5 Manufacturers

Note: ALL manufacturing and control sites mentioned throughout the whole dossier MUST be consistent regarding their names, detailed addresses and activities.

2.5.1 Authorised manufacturer(s) (or importer) responsible for batch release in the EEA in accordance with Article 55 and Article 53 of Directive 2001/82/EC (as shown in the package leaflet and where applicable in the labelling or Annex II of the Commission Decision):

Name of Company:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

■ Manufacturing Authorisation number:

■ Attach copy of manufacturing authorisation(s) (Annex 5.6)

■ Attach justification if more than one manufacturer responsible for batch release is proposed (Annex 5.7)

For Vaccines :

Details of the state laboratory or laboratory designated for that purpose (OMCL) where the official batch protocol review (Article 81 of Directive 2001/82/EC) or the official control authority batch release Article 82 of Directive 2001/82/EC) takes place.

Name:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

2.5.1.1 Contact person in the EEA for product defects and recalls)

Name:

Address:

Country:

24H contact telephone number:

Telefax:

E-Mail:

2.5.1.2 Batch control/Testing arrangements

Site(s) in EEA or in countries where an MRA or other Community arrangements apply where batch control/testing takes place (if different from 2.5.1) as required by Article 55 of Directive 2001/82/EC:

Name of the Company:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

Brief description of control test carried out by the laboratory(ies) concerned:

2.5.2 Manufacturer(s) of the veterinary medicinal product and site(s) of manufacture:

(Note: including manufacturing sites of any diluent/solvent presented in a separate container but forming part of the veterinary medicinal product)

Name:

Company name:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

Brief description of functions performed by manufacturer of dosage form/assembler, etc.:

Attach flow-chart indicating the sequence and activities of the different sites and activities involved in the manufacturing process, including testing sites (Annex 5.8)

.If the manufacturing site is in the EEA,

Manufacturing authorisation number (under Article 44 of Directive 2001/82/EC): Attach manufacturing authorisations required under Article 44 of Directive 2001/82/EC (Annex 5.6)

Name of qualified person:

(if not mentioned in manufacturing authorisation)

. If the manufacturing site is outside the EEA,

- Where MRA or other Community arrangements apply, attach equivalent of manufacturing authorisation (Annex 5.6)

Has the site been inspected for GMP Compliance by an EEA authority or by an authority of countries where Mutual Recognition Agreements (MRA) or other Community arrangements apply within the terms of the agreement?

no Oyes

If yes, please provide in Annex 5.9 for each site a statement from the competent authority which carried out the inspection, including:

- last GMP inspection date
- name of competent authority which carried out the inspection
- category of products and activities inspected
- outcome: GMP compliant: no yes

- Has the site been inspected for GMP Compliance by any other authority including those of countries where MRA or other Community arrangements apply but not within the respective territory?

no yes

If yes, please provide summary information in Annex 5.9

including:

- last GMP inspection date (yyyy-mm-dd)
- name of competent authority which carried out the inspection
- categories of products and activities inspected
- outcome: positive negative

2.5.3 Manufacturer(s) of the active substance(s) and site(s) of manufacture

Note: All manufacturing sites involved in the manufacturing process of each source of active substance should be listed. Brokers or supplier details alone are not acceptable. For biotech products include all sites of storage of master and working cell bank and preparation of working cell banks.

Substance:

Name:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

Brief description of manufacturing steps performed by manufacturing site:

Attach flow-chart indicating the sequence and activities of the different sites involved in the manufacturing process, including batch control sites (Annex 5.8)

For each active substance, attach a declaration from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder(s) in Section 2.5.1 and from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder(s) listed in Section 2.5.2 where the active substance is used as a starting material (Annex 5.19) that the active substance manufacturer(s)² referred to in Section 2.5.3 operate in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials.

² According to Article 50a of Directive 2001/82/EC, manufacture includes complete or partial manufacture, import, dividing up, packaging or presentation prior to its incorporation into a veterinary medicinal product, including re packaging or re-labelling as carried out by a distributor.

- Has a Ph.Eur. Certificate of suitability been issued for the active substance(s):

no Oyes

If yes,

- substance:
 - name of the manufacturer:
 - reference number:
 - date of last update (yyyy-mm-dd): **D**
- Provide copy in Annex 5.10

. Is a Active Substance Master File (European Drug Master File) to be used for the active substance(s) reference/original?

Ono Oyes

If yes,

- substance:
- name of the manufacturer:
- reference number for EMEA / competent authority:
- date of submission (yyyy-mm-dd):
- date of last update (yyyy-mm-dd):
- attach letter of access for Community/Member State authorities where the application is made (see "European DMF procedure for active ingredients) (Annex 5.10)
- attach copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/82/EC (Annex 5.11)

2.5.4 Contract companies used for bioavailability or bioequivalence trials

For each contract company, state where analytical tests are performed and where efficacy data are collected and give:

Name:

Address:

Country:

Telephone:

Telefax:

Email:

Duty performed according to contract:

Name and country of origin of the original/reference product:

2.6 Qualitative and quantitative composition

2.6.1 Qualitative and Quantitative composition in terms of the active substance(s) and the excipient(s):

A note should be given as to which quantity the composition refers (e.g. 1 capsule)

List the active substance(s) separately from the excipient(s):

Name of active substance(s)*	Quantity	Unit	Reference/Monograph standard
------------------------------	----------	------	------------------------------

etc.

Name of excipient(s)*	Quantity	Unit	Reference/Monograph standard
-----------------------	----------	------	------------------------------

etc.

*Note: * only one name for each substance should be given in the following order of priority:
INN**, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name*

*** the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant (for further details, consult the Guideline on the SPC)*

Details of any overages should not be included in the formulation columns but stated below:

- active substance(s):
- excipient(s):

2.6.2 List of materials of animal origin contained or used in the manufacturing process of the veterinary medicinal product?

NONE

Name	Function*			Animal origin susceptible to TSE**	Other animal origin	Certificate of suitability for TSE (state number)
	AS	EX	R			
1.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* AS= active substance, EX=excipient (incl. starting materials used in the manufacture of the active substance/excipient), R=reagent/culture medium (incl. those used in the preparation of master and working cell banks)

** as defined in section 2 (scope) of the Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products

If a Ph. Eur. Certificate of Suitability for TSE is available according to Resolution AP/CSP (99)4 of the Council of Europe attach it in Annex 5.12

2.6.3 Does the veterinary medicinal product contain or consist of Genetically Modified Organisms (GMOs) within the meaning of Directive 2001/18/EC ?

No Yes

If yes, does the product comply with Directive 2001/18/EC ?

No Yes

Attach a copy of any written consent(s) of the competent authorities to the deliberate release into the environment of the GMOs for research and development purposes where provided for by Part B of the above-mentioned Directive (Annex 5.13) _____

3. SCIENTIFIC ADVICE

3.1. Was there formal scientific advice given by the CVMP for this veterinary medicinal product?

No Yes

If yes,

Date (yyyy-mm-dd):

Reference of the scientific letter:

Attach copy of the scientific letter (Annex 5.14)

3.2. Was there scientific recommendation(s) given by Member State(s) for this veterinary medicinal product?

No Yes

If yes,

Member State(s):

Date(s) (yyyy-mm-dd):

4 OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

1 FOR NATIONAL APPLICATIONS ONLY, PLEASE COMPLETE THE FOLLOWING IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 12(1) OF DIRECTIVE 2001/82/EC:

4.1.1 Is there another Member State(s) where an application for the same* product is pending?

Yes No

If yes, section 5.2. must be completed

4.1.2 Is there another Member State(s) where an authorisation is granted for the same* product?

Yes No

If yes, section 5.2 must be completed and copy of authorisation provided

Are there any differences which have therapeutic implications between this application and the applications/authorisations for the same product in other Member States (for national applications, Article 21 or 22 of Directive 2001/82/EC shall apply).

Yes No

If yes, please elaborate:

**Note: "same product" means same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies or which are "licensees".*

4.1.3 Is there another Member State(s) where an authorisation was refused/ suspended/ revoked by competent authorities for the same* product?

Oyes

Ono

If yes, section 5.2 must be completed

4.2. Marketing authorisation applications for the same product in the EEA (Same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies or which are “licensees”).

Note: refer to Commission Communication 98/C229/03

Authorised

country:

date of authorisation (yyyy-mm-dd):

invented name: authorisation

number:

Attach marketing authorisation (Annex 5.15)

Pending country: date of submission

(yyyy-mm-dd):

Refused country: date of refusal

(yyyy-mm-dd):

Withdrawn (by applicant before authorisation)

country:

date of withdrawal (yyyy-mm-dd):

invented name: reason for

withdrawal:

Withdrawn (by applicant after authorisation)

country:

date of withdrawal (yyyy-mm-dd):

authorisation number: reason for

withdrawal: invented name:

Suspended/revoked (by competent authority)

country:

date of suspension/revocation (yyyy-mm-dd):

reason for suspension/revocation: invented

name:

4.3 For multiple applications of the same veterinary medicinal product:

Multiple applications for:

Name of the other product(s):

Date of application(s) (yyyy-mm-dd):

Applicant(s):

Attach copy of correspondence with the European Commission, for centralised procedures only (Annex 5.16)

4.4. Marketing authorisation applications for the same product outside the EEA (i.e. from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are “licensees”. (Same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form.) Authorised

country:

date of authorisation (yyyy-mm-dd):

invented name:

Pending country: date of submission
(yyyy-mm-dd):

Refused country: date of refusal
(yyyy-mm-dd):

Withdrawn (by applicant before authorisation)

country:

date of withdrawal: invented name:

reason for withdrawal (yyyy-mm-dd):

Withdrawn (by applicant after authorisation)

country:

date of withdrawal (yyyy-mm-dd):

authorisation number: reason for

withdrawal: invented name:

Suspended/revoked (by competent authority)

country:

date of suspension/revocation (yyyy-mm-dd):

reason for suspension/revocation: trade name:

5. ANNEXED DOCUMENTS (WHERE APPROPRIATE)

- 5.1** Proof of payment
- 5.2** Informed consent letter of marketing authorisation holder of authorised veterinary medicinal product.
- 5.3** Proof of establishment of the applicant in the EEA.
- 5.4** Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant/MAH
- 5.5** Curriculum Vitae of the Qualified Person for Pharmacovigilance
- 5.6** Manufacturing Authorisation required under Article 44 of Directive 2001/82/EC (or equivalent, outside of the EEA where MRA or other Community arrangements apply). A reference to EudraGMP will suffice when available.
- 5.7** Justification for more than one manufacturer responsible for batch release in the EEA
- 5.8** Flow-chart indicating all sites involved in the manufacturing process of the veterinary medicinal product or active substance (including sites involved in sampling and testing for batch release of products manufactured in third countries). Note: ALL manufacturing and control sites mentioned throughout the whole dossier MUST be consistent regarding their names, detailed addresses and activities.
- 5.9** Statement (or GMP Certificate issued by an EEA inspectorate, when available) from the competent authority which carried out the inspection of the manufacturing site(s) (not older than 3 years). References to Eudra GMP will suffice when available. Where applicable a summary of other GMP inspections performed in the last 2 years.
- 5.10** Letter(s) of access to Active Substance Master File(s) (Drug Master File(s)) or copy of Ph. Eur. Certificate(s) of suitability
- 5.11** Copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/82/EC.
- 5.12** Ph. Eur. Certificate(s) of suitability for TSE
- 5.13** Written consent(s) of the competent authorities regarding GMO release in the environment.
- 5.14** Scientific Advice given by CVMP
- 5.15** Copy of Marketing Authorization(s) required under Article 44 of Directive 2001/82/EC in the EEA and the equivalent in third countries on request (a photocopy of the pages which give the marketing authorization number, the date of authorisation and the page which has been signed by the authorizing competent authority will suffice).
- 5.16** Correspondence with European Commission regarding multiple applications.
- 5.17** List of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see Notice to Applicants, Volume 6A, Chapter 7)
- 5.18** List of proposed (invented) names and marketing authorisation holders in the concerned member states

5.19 For each active substance, attach a declaration from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder in Section 2.5.1 and from the Qualified Person of each of the manufacturing authorisation holders (i.e. located in EEA) listed in Section 2.5.2 where the active substance is used as a starting material that the active substance manufacturer(s) referred to in Section 2.5.3 operate in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials.

12/07EP

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego²⁾

Na podstawie art. 10 ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.³⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa szczegółowy sposób przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, z wyłączeniem produktu leczniczego weterynaryjnego, zwanego dalej „wnioskiem”.

§ 2. Dokumentację, o której mowa w § 1, składa się w sposób określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

§ 3. W przypadku, o którym mowa w art. 15 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”, do wniosku dołącza się dokumentację wraz ze zgodą podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie wyników badań nieklinicznych i klinicznych zawartych w dokumentacji referencyjnego produktu leczniczego, a w przypadku, o którym mowa w art. 16 ust. 5 ustawy, dołącza się zgodę podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji, o której mowa w art. 10 ust. 1-4 ustawy, produktu leczniczego o takim samym składzie jakościowym i ilościowym w odniesieniu do substancji czynnych i takiej samej postaci farmaceutycznej,

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Przepisy niniejszego rozporządzenia wdrażają postanowienia dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2004/27/WE z dnia 31 marca 2004 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. WE L 311 z 28.11.2001, str. 67; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69).

³⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005 r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ..., poz.

dopuszczonego wcześniej do obrotu w państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwach członkowskich EFTA – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

§ 4. W przypadku, o którym mowa w art. 15 ust. 1 ustawy, podmiot odpowiedzialny jest obowiązany wykazać w przedstawionej dokumentacji, że produkt leczniczy jest odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego, który jest lub był dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

§ 5. W przypadku, o którym mowa w art. 15 ust. 3 ustawy, dodatkowe dane dołączane do wniosku, określa załącznik nr 2 do rozporządzenia.

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

- 1) zmiany biodostępności,
- 2) zmiany farmakokinetyki (w szczególności zmiana szybkości uwalniania),
- 3) zmiany lub dodania nowej mocy,
- 4) zmiany lub dodania nowej postaci farmaceutycznej,
- 5) zmiany lub dodania nowej drogi podania,
- 6) zmiany jakościowej deklarowanej substancji czynnej lub substancji czynnych, nieprowadzącej do powstania nowej substancji czynnej lub nowych substancji czynnych, o których mowa w ust. 2:
 - a) zastąpienie substancji czynnej (czynnych) inną solą, estrem, kompleksem lub pochodną (o tej samej terapeutycznej części aktywnej cząsteczki), jeżeli skuteczność /bezpieczeństwo nie różnią się w istotny sposób,

- b) zastąpienie innym izomerem, inną mieszaniną izomerów, mieszaniny izolowanym izomerem (np. racematu pojedynczym enancjomerem), jeżeli skuteczność/bezpieczeństwo nie różnią się w istotny sposób,
- c) zastąpienie substancji biologicznej lub substancji otrzymanej na drodze biotechnologicznej produktem o nieznacznie różnej strukturze molekularnej; modyfikacja wektora stosowanego do otrzymania antygeny/materialu źródłowego, włącznie z nowym bankiem komórek macierzystych z innego źródła, jeżeli skuteczność/bezpieczeństwo nie różnią się w istotny sposób,
- d) nowy ligand lub sposób kompleksowania przy radiofarmaceutykach,
- e) zmiana rozpuszczalnika ekstrahującego lub wskaźnika ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (DER), jeżeli skuteczność/ bezpieczeństwo nie różnią się w istotny sposób

- dołącza do wniosku dodatkowe dane, określone w załączniku nr 2 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 lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
- 2) izomer, mieszanina izomerów, kompleks, pochodna lub sól substancji chemicznej, dopuszczonej wcześniej do obrotu w produktach leczniczych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, 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 lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, 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 lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
3. Nową substancją czynną pochodzenia chemicznego, biologicznego lub radiofarmaceutycznego nie jest substancja, która zawiera tę samą część aktywnej cząsteczki i nie różni się skutecznością oraz bezpieczeństwem stosowania od substancji dopuszczonej do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

§ 7. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 maja 2003 r. w sprawie przedstawienia dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 154, poz. 1506).

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

MINISTER ZDROWIA

UZASADNIENIE

Projekt rozporządzenia określa szczegółowy sposób przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Sposób ten stanowi dostosowanie przedstawiania dokumentacji do wymagań określonych w dyrektywie 2004/27/WE. Sposób przedstawiania dokumentacji określony został w załączniku nr 1 niniejszego rozporządzenia. Dodatkowe dane dotyczące wniosku składanego zgodnie z art.15 ust. 3 oraz art. 31 ust 2 pkt 3 określony został w załączniku nr 2 do rozporządzenia. Procedura dopuszczania do obrotu produktów leczniczych ma na celu weryfikację dopuszczanych produktów oraz czuwanie nad ich jakością, skutecznością i bezpieczeństwem. Informacje, jakie musi przedstawić podmiot odpowiedzialny, mają potwierdzić jakość, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczanego do obrotu.

Załączniki nr 1 i 2 do rozporządzenia są na etapie tłumaczenia z języka angielskiego na język polski. Ze względu na obszerność dokumentu stanowiącego wytyczne dla wnioskodawców:

- tom 2B Sposób przedstawiania i format dokumentacji – Wspólny Dokument Techniczny (CTD), wydane przez Komisję Europejską;
 - tom 2A rozdział 1- Dopuszczenia do obrotu, wydane przez Komisję Europejską.
- przedstawienie przedmiotowych załączników na obecnym etapie prac legislacyjnych jest nie możliwe.

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

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Wejście w życie rozporządzenia określi jednakowy dla wszystkich podmiotów odpowiedzialnych sposób przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

2. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

W ramach konsultacji społecznych projekt rozporządzenia zostanie skierowany do w szczególności do: Izby Gospodarczej "Farmacja Polska", Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Związku Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Związku Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych, Naczelnej Rady Aptekarskiej, Naczelnej Rady Lekarskiej.

Projekt rozporządzenia zostanie także umieszczony na stronie internetowej Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Projekt rozporządzenia nie spowoduje żadnych skutków finansowych dla budżetu państwa lub jednostek samorządu terytorialnego polegających na zwiększeniu wydatku lub zmniejszeniu dochodów.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie powyższego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Projekt rozporządzenia pośrednio może mieć pozytywny wpływ na konkurencyjność produktów leczniczych weterynaryjnych. Jakość, skuteczność i bezpieczeństwo ich może wzrosnąć, poprzez ujednoczenie wymagań w zakresie dopuszczania do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Projekt rozporządzenia nie będzie miał wpływu na sytuację i rozwój regionów.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

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

Na podstawie art. 10 ust. 8 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

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

2. Dokumentację, o której mowa w ust. 1, składa się w odniesieniu do:

- 1) produktów leczniczych weterynaryjnych – w sposób określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia;
- 2) produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych – w sposób określony w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

§ 2.1. W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny składa wniosek na podstawie art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne dotyczący w szczególności:

- 1) zmiany lub dodania nowej postaci farmaceutycznej,
- 2) zmiany lub dodania nowej mocy/dawki,
- 3) zmiany lub dodania nowej drogi podania,
- 4) zmiany farmakokinetyki,

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005 r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ..., poz....

- 5) zmiany biodostępności,
- 6) zmiany jakościowej zadeklarowanej substancji czynnej (-ych):
 - a) zastąpienia inną solą/estrem/kompleksem/pochodną (ta sama część terapeutyczna cząsteczki),
 - b) zastąpienia innym izomerem, mieszaniną izomerów, mieszaniny izolowanych izomerów,
 - c) zastąpienia substancji biologicznej lub produktu pochodzącego z biotechnologii,
- 7) innych specyficznych zmian produktów leczniczych weterynaryjnych przeznaczonych dla docelowego lub docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi oraz zmiana lub dodanie docelowego lub docelowych gatunków zwierząt

- dołącza dodatkowo do wniosku, jeżeli to konieczne, badania określone w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

2. Nową substancją czynną pochodzenia chemicznego lub biologicznego jest:

- 1) substancja chemiczna lub biologiczna niedopuszczona wcześniej do obrotu w produktach leczniczych weterynaryjnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
 - 2) izomer, mieszanina izomerów, kompleks, pochodna lub sól substancji chemicznej, dopuszczonej wcześniej do obrotu w produktach leczniczych weterynaryjnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, różniące się od substancji wcześniej dopuszczonej pod względem bezpieczeństwa i skuteczności stosowania;
 - 3) substancja biologiczna, dopuszczona wcześniej do obrotu w produktach leczniczych weterynaryjnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, różniąca się budową cząsteczkową, materiałem wyjściowym lub procesem wytwarzania.
3. Nową substancją czynną pochodzenia chemicznego lub biologicznego 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 lub państwa członkowskiego

Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

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

MINISTER ZDROWIA

Załącznik nr 1

**SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI W PRZYPADKU PRODUKTÓW
LECZNICZYCH WETERYNARYJNYCH**

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 organizm genetycznie zmodyfikowany (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

Część 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

Część IV.II - Dokumentacja kliniczna

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

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 Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego (ChPLW), 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 I C.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) Maksymalny Limit Pozostałości (MRL),
 - 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 Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. 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:

awłaściwości 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 rekonstrukcji 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 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.

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 szczenek, pochodzenie, numer identyfikacyjny, warunki utrzymania i żywienia, podanie, czy zwierzęta użyte w badaniu mają status Specific Pathogens Free (SPF); w przypadku braku któregoś 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, umożliwiając 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: Najwyższe Stężenie Niedziałające (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL), Współczynnik Bezpieczeństwa (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 skrót;
- 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 rozdzielenia 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 - AOELs, 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 fragmenty 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 szczerp, 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, umożliwiając oceniacemu 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, umożliwiające 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 szczerp, 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 osiągnane 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 ChPLW.

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 ChPLW, 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 ChPLW, 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, uwzględniając 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 użytych 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.

**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 organizm genetycznie zmodyfikowany (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 Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego (ChPLW), 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 produkcji;

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 bezpośrednio, 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 antygeny 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 ChPLW 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 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 pasażu 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 Dobrą Praktyką Wytwarzania, 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 weterynaryjnego 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. Świadczenia Dobrej Praktyki Laboratoryjnej 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 umożliwiającą 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 wnikających.
 - 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 wnikających.

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.

WYKAZ DODATKOWYCH BADAŃ

1.	Inna sól/ester/kompleks/pochodna (ta sama terapeutyczna cząsteczka)	Dowód braku zmian w farmakokinetyce, farmakodynamice lub toksyczności cząsteczki, które mogłyby zmieniać profil bezpieczeństwa/skuteczności (w innym przypadku cząsteczka uważana jest za nową substancję czynną)
2.	<p>Inna droga podania/postać farmaceutyczna (w przypadku podania parenteralnego należy rozróżnić pomiędzy podaniem dotętniczym, dożylnym, domięśniowym, podskórnym i innymi drogami podania)</p> <p>1) nowa droga podania</p> <p>2) nowa postać farmaceutyczna (ta sama droga podania) – niezmodyfikowana oraz zmodyfikowana</p>	Testy bezpieczeństwa i pozostałości, dane przedkliniczne i kliniczne (bezpieczeństwo/skuteczność), farmakokinetyka, jeśli uzasadnione
3.	Inna moc/ta sama droga podania/ta sama postać farmaceutyczna/ten sam schemat dawkowania	Biodostępność
4.	<p>Produkty lecznicze weterynaryjne wykazujące naddostępność biologiczną:</p> <p>1) ten sam schemat dawkowania lecz zmniejszone dawki w celu osiągnięcia tego samego stężenia w osoczu/krwii jako funkcji czasu</p>	Biodostępność (może być wystarczająca – patrz sposób prowadzenia badań biorównoważności)

5.	Substancje czynne występujące łącznie w nowej proporcji/innym schemacie dawkowania lub gdy jedna lub więcej substancji jest uwalniana w sposób zmodyfikowany	Badania kliniczne, porównujące istniejącą/nową proporcję lub schemat dawkowania, łącznie z badaniami biodostępności.
----	--	--

UZASADNIENIE

Projekt rozporządzenia określa szczegółowy sposób przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego szczegółowo wskazując wymagane dokumenty i informacje, jakie ma przedstawić podmiot odpowiedzialny. Sposób ten stanowi dostosowanie przedstawiania dokumentacji do wymagań określonych w dyrektywie 2004/28/WE. Procedura dopuszczania do obrotu produktów leczniczych weterynaryjnych ma na celu weryfikację dopuszczanych produktów oraz czuwanie nad ich jakością, skutecznością i bezpieczeństwem. Informacje, jakie musi przedstawić podmiot odpowiedzialny, mają potwierdzić jakość, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczanego do obrotu.

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

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Wejście w życie rozporządzenia określi jednakowy dla wszystkich podmiotów odpowiedzialnych sposób przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

2. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, nad którym nadzór sprawuje minister właściwy do spraw zdrowia.

Projekt rozporządzenia zostanie skierowany, celem zajęcia stanowiska odnośnie do zaproponowanych w nim rozwiązań, w szczególności do: Izby Gospodarczej "Farmacja Polska", Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Związku Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Związku Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych, Naczelnej Rady Aptekarskiej, Naczelnej Rady Lekarskiej.

Projekt rozporządzenia zostanie także umieszczony na stronie internetowej Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Projekt rozporządzenia nie spowoduje żadnych skutków finansowych dla budżetu państwa lub jednostek samorządu terytorialnego polegających na zwiększeniu wydatku lub zmniejszeniu dochodów.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie powyższego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Projekt rozporządzenia pośrednio może mieć pozytywny wpływ na konkurencyjność produktów leczniczych weterynaryjnych. Jakość, skuteczność i bezpieczeństwo ich

może wzrosnąć, poprzez ujednoczenie wymagań w zakresie dopuszczania do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE.

6.Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Projekt rozporządzenia nie będzie miał wpływu na sytuację i rozwój regionów.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z przedłużeniem terminu ważności pozwolenia obejmującego uzupełnienie dokumentacji produktu leczniczego i doprowadzenie jej do zgodności z wymaganiami Prawa farmaceutycznego

Na podstawie art. 14 ust. 2b ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 126, poz. 1382, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1.1. Szczegółowy sposób ustalania opłat związanych z przedłużeniem terminu ważności pozwolenia obejmującego uzupełnienie dokumentacji produktu leczniczego i doprowadzenie jej do zgodności z wymaganiami Prawa farmaceutycznego jest określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

2. Szczegółowy sposób ustalania opłat związanych z przedłużeniem terminu ważności pozwolenia obejmującego uzupełnienie dokumentacji produktu leczniczego weterynaryjnego i doprowadzenie jej do zgodności z wymaganiami Prawa farmaceutycznego jest określony w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

§ 2. 1. Opłaty, o których mowa w § 1, są ustalane w stosunku procentowym do kwoty minimalnego wynagrodzenia za pracę, ustalonego na podstawie przepisów ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę (Dz. U. Nr 200, poz. 1679, z 2004 r. Nr 240, poz. 2407 oraz 2005 r. Nr 157, poz. 1314), obowiązującego w czasie złożenia wniosku, zwanej dalej „kwotą bazową”.

2. Opłaty ustalone zgodnie z ust. 1 zaokrągla się do pełnego złotego w ten sposób, że kwoty wynoszące mniej niż 50 groszy pomija się, a 50 i więcej groszy podwyższa się do pełnych złotych.

§ 3. 1. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie produktu leczniczego na rynek składa więcej niż jeden wniosek o przedłużenie terminu ważności pozwolenia, o którym mowa w § 1, w odniesieniu do produktów leczniczych różniących się postacią, opłata za złożenie kolejnego wniosku o przedłużenie terminu ważności

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2001 r. Nr 154, poz. 1801, z 2002 r. Nr 32, poz. 300 i Nr 152, poz. 1266, z 2004 r. Nr 10, poz. 77, Nr 92, poz. 882 i Nr 93, poz. 896 oraz z 2006 r. Nr ..., poz. ...

pozwolenia oraz uzupełnienie dokumentacji i doprowadzenie jej do zgodności z wymaganiami Prawa farmaceutycznego wynosi 70 % opłaty za złożenie wniosku.

2. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie produktu leczniczego na rynek składa więcej niż jeden wniosek, o przedłużenie terminu ważności pozwolenia, o którym mowa w § 1, w odniesieniu do produktów leczniczych różniących się dawką, opłata za złożenie kolejnego wniosku o przedłużenie terminu ważności pozwolenia wraz z uzupełnieniem dokumentacji w celu doprowadzenia jej do zgodności z wymaganiami Prawa farmaceutycznego wynosi 30 % opłaty za złożenie wniosku.

§ 4. 1. Opłaty, o których mowa w § 1, uiszcza się na rachunek Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych gotówką, przelewem lub przekazem pocztowym.

2. Potwierdzenie uiszczenia opłaty składa się wraz z wnioskiem o przedłużenie terminu ważności pozwolenia, o którym mowa w § 1, a w przypadku, gdy wniosek został złożony przed dniem 1 stycznia 2007 r. potwierdzenie uiszczenia opłaty wnosi się przed wydaniem przedłużenia pozwolenia.

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

MINISTER ZDROWIA

**w porozumieniu:
MINISTER ROLNICTWA
I ROZWOJU WSI**

Załącznik nr 1

**SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB USTALANIA OPŁAT ZWIĄZANYCH Z PRZEDŁUŻENIEM TERMINU WAŻNOŚCI POZWOLENIA
OBEJMUJĄCEGO UZUPEŁNIENIE DOKUMENTACJI PRODUKTU LECZNICZEGO I DOPROWADZENIEM JEJ DO ZGODNOŚCI
Z WYMAGANIAMI PRAWA FARMACEUTYCZNEGO**

	Wyszczególnienie	Procent kwoty bazowej
A	Produkty lecznicze niewymienione pod lit. B, C, D i E	1250%
B	1. Produkty lecznicze roślinne inne niż te, o których mowa w art. 20a ustawy z dnia 6 września – Prawo farmaceutyczne oraz produkty lecznicze homeopatyczne inne niż te, o których mowa w art. 21 ustawy.	937%
	2. Produkty lecznicze roślinne tradycyjnie stosowane, o których mowa w art. 20a ustawy z dnia 6 września – Prawo farmaceutyczne oraz inne produkty pochodzenia naturalnego wydawane bez recepty, w tym proste produkty galenowe nieujęte w Farmakopei Polskiej, oleje roślinne, oleje rybne	420%
C	Produkty lecznicze homeopatyczne, o których mowa w art. 21 ustawy z dnia 6 września – Prawo farmaceutyczne	
	a) za listę zawierającą do 50 produktów	595 %
	b) za listę zawierającą od 50 do 100 produktów	700 %
	c) za listę zawierającą więcej niż 100 produktów	1100%
D	Produkty lecznicze przeznaczone do specjalnych celów żywieniowych oraz produkty lecznicze antyseptyczne, o których mowa w art. 17 ust. 3 ustawy z dnia 6 września – Prawo farmaceutyczne	420%
E	Nieprzetworzone surowce farmaceutyczne używane w celach leczniczych, surowce lecznicze w postaci rozdrobnionej, kopaliny lecznicze, produkty lecznicze wytwarzane metodami przemysłowymi zgodnie z przepisami Farmakopei Polskiej	175%

**SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB USTALANIA OPŁAT ZWIĄZANYCH Z PRZEDŁUŻENIEM TERMINU WAŻNOŚCI POZWOLENIA
OBEJMUJĄCEGO UZUPEŁNIENIE DOKUMENTACJI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO
I DOPROWADZENIEM JEJ DO ZGODNOŚCI Z WYMAGANIAMI PRAWA FARMACEUTYCZNEGO**

	Wyszczególnienie	Procent kwoty bazowej
A	Produkty lecznicze weterynaryjne niewymienione w lit. B, C, D, E	
	1. stosowane u zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia, z zastrzeżeniem lit. C i D	940%
	2. stosowane u zwierząt, z których nie pozyskuje się tkanek lub produktów przeznaczonych do spożycia z zastrzeżeniem lit. D	625%
	3. przeznaczone dla owadów użytkowych lub ryb hodowlanych	470%
	4. stosowane u zwierząt futerkowych	470%
B	Produkty lecznicze weterynaryjne o których mowa w art. 17 ust. 3 ustawy z wyłączeniem produktów wymienionych w lit. C	375%
C	Produkty lecznicze weterynaryjne roślinne	245%
D	Produkty lecznicze weterynaryjne, o których mowa w art. 20 ustawy, stosowane u zwierząt ozdobnych, w szczególności ryb akwariowych, ptaków ozdobnych, małych gryzoni	95%
E	Produkty lecznicze weterynaryjne o których mowa w art. 20 ustawy, niewymienione w lit. D	75%

Uzasadnienie

Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z przedłużeniem okresu ważności pozwolenia obejmującego uzupełnienie dokumentacji i doprowadzenie jej do zgodności z wymaganiami Prawa farmaceutycznego jest wykonaniem upoważnienia wynikającego z art. 14 ust. 2b ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 126, poz. 1382, z późn. zm.)

Przedstawiony projekt określa szczegółowy sposób ustalania wysokości opłat, o których mowa w art. 14 ust.2b w/w ustawy, oraz sposób ich uiszczania. Zgodnie z ustawą podmiot odpowiedzialny wnosi opłatę związaną z przedłużeniem okresu ważności pozwolenia obejmującego uzupełnienie dokumentacji i doprowadzenie jej do zgodności z wymaganiami Prawa farmaceutycznego. Opłaty, o których mowa w art. 14 ust.2b w/w ustawy, ustala się w zależności od rodzaju produktu.

Opłaty, o których mowa w art. 14 ust. 2b w/w ustawy, są wyższe od opłat związanych z przedłużeniem terminu ważności pozwolenia ze względu na koszty wynikające z oceny dokumentacji obejmującej ocenę części chemiczno – biologiczno – farmaceutycznej, części przedklinicznej i klinicznej. Zakres oceny dokumentacji w procesie przedłużenie terminu ważności pozwolenia obejmującego uzupełnienie dokumentacji produktu leczniczego i doprowadzenie jej do zgodności z wymaganiami Prawa farmaceutycznego jest zdecydowanie bliższy procesowi dopuszczania do obrotu (pełna ocena dokumentacji) niż procesowi przedłużenia terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o którym mowa w art. 29 w/w ustawy.

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

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Projekt rozporządzenia oddziałuje na podmioty odpowiedzialne, czyli podmioty, które wnioskuje lub uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

2. Konsultacje społeczne

W procesie konsultacji zostaną uwzględnione zostaną wszystkie resorty oraz Naczelna Izba Lekarska, Naczelna Izba Aptekarska, Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych, Instytut Leków, oraz podmioty zrzeszające przedsiębiorców - Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Sprzętu Medycznego "POLFARMED", Izba Gospodarcza "Farmacja Polska", Izba Gospodarcza "Apteka Polska", Polska Konfederacja Pracodawców Prywatnych, Stowarzyszenie Techników Farmaceutycznych.

Projekt zostanie zamieszczony na stronach internetowych Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Projektowane rozporządzenie wywoła pozytywne skutki dla budżetu państwa w zakresie pobieranych opłat, które Urząd będzie odprowadzał na rachunek budżetu państwa, przyczyniając się tym samym do zwiększenia wpływu do budżetu państwa.

Przewidywalne skutki dla budżetu państwa z opłat, o których mowa w art. 14 ust. 2b ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zależne są od ilości złożonych wniosków przez podmioty odpowiedzialne.

Z deklaracji podmiotów odpowiedzialnych wynika, iż zostanie złożonych ogólnie dla wszystkich kategorii produktów leczniczych: 9474 wniosków, co zgodnie ze szczegółowym sposobem ustalania opłat określonym w załączniku nr 1 i 2 przedmiotowego rozporządzenia przyniesie 80 721 651 PLN wpływu do budżetu państwa.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie powyższego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia

w sprawie wymagań dotyczących dokumentacji wyników badań produktów leczniczych przeznaczonych do specjalnych celów żywieniowych oraz antyseptyków

Na podstawie art. 17 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Dokumentacja dotycząca wyników badań produktów leczniczych przeznaczonych do specjalnych celów żywieniowych, zwanych dalej „produktami FSMP”, do których należą produkty lecznicze odpowiednio przetworzone i produkowane, o ściśle określonym składzie, przeznaczone do leczenia żywieniowego i stosowane na zlecenie i pod kontrolą lekarza, w tym produkty:

- 1) o standardowym składzie, kompletne pod względem odżywczym, które przy stosowaniu zgodnie z instrukcją wytwórcy mogą stanowić wyłączne źródło pożywienia osób, dla których są przeznaczone (diety standardowe),
 - 2) kompletne, pod względem odżywczym, o składzie dostosowanym do zapotrzebowania organizmu w danej jednostce chorobowej, zaburzeniu lub stanie zdrowia, które przy stosowaniu zgodnie z instrukcją wytwórcy mogą stanowić wyłączne źródło pożywienia osób, dla których są przeznaczone (diety zmodyfikowane),
 - 3) niekompletne pod względem odżywczym, o składzie standardowym lub składzie dostosowanym do zapotrzebowania organizmu w danej jednostce chorobowej, zaburzeniu lub stanie zdrowia, które nie mogą być stosowane jako jedyne źródło pożywienia osób, dla których są przeznaczone (diety cząstkowe)
- zawiera dane, o których mowa w § 2-9.

§ 2. Dokumentacja dotycząca składu jakościowego produktów FSMP obejmuje szczegółowe dane:

- 1) o składnikach produktu FSMP, w tym nazwę, określenie lub opis:
 - a) składników produktu,
 - b) substancji pomocniczych niezależnie od rodzaju oraz użytej ilości, w szczególności barwników, środków konserwujących, środków wspomagających, stabilizatorów, substancji zagęszczających, emulgatorów, substancji smakowych, substancji zapachowych,
 - c) dane dotyczące jakości składników produktu;

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – Zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004 r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005 r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ..., poz.

- 2) o pochodzeniu i charakterze białka lub hydrolizatów białkowych oraz tłuszczów i węglowodanów obecnych w produkcie, z uwzględnieniem danych, dotyczących składników pochodzących z organizmów genetycznie zmodyfikowanych (GMO) lub zawierających organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO);
- 3) dotyczące opakowania bezpośredniego, w tym jego rodzaju, wielkości i sposobu zamknięcia, oraz urządzenia służącego do podawania produktu FSMP, jeżeli jest dostarczane razem z tym produktem.

2. Nazewnictwo, którym należy się posługiwać w opisie składników produktów FSMP, obejmuje w przypadku:

- 1) substancji występujących w Farmakopei Europejskiej, Farmakopei Polskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej - główny tytuł stosownej monografii, ze wskazaniem na daną farmakopeę;
- 2) innych substancji niewymienionych w pkt 1 - nazwę powszechnie stosowaną lub, jeżeli takiej nazwy nie ma, należy przedstawić, opisując, w jaki sposób i z czego są one przygotowywane, podając przy tym wszelkie inne niezbędne szczegóły;
- 3) barwników - określenie w kodzie "E", o którym mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy z dnia 6 września – Prawo farmaceutyczne, określających substancje pomocnicze, barwniki, środki konserwujące i przeciwutleniacze dopuszczone do stosowania w produktach leczniczych.

§ 3. Dokumentacja składu ilościowego dotycząca składników produktu FSMP zawiera dane o:

- 1) wartości energetycznej wyrażonej w kJ i kcal oraz zawartości białka, węglowodanów i tłuszczów, wyrażonej w postaci liczbowej w 100 g lub 100 ml produktu oraz, jeżeli dotyczy, w 100 g lub 100 ml produktu gotowego do spożycia przygotowanego zgodnie z instrukcją wytwórcy; informacje te mogą być dodatkowo podane na dawkę, jeżeli jej ilość jest określona na etykiecie, lub na porcję, jeżeli na etykiecie podaje się liczbę porcji w opakowaniu;
- 2) średniej zawartości każdego składnika mineralnego i każdej witaminy znajdującej się w produkcie, wyrażonych w postaci liczbowej w 100 g lub 100 ml produktu oraz, jeżeli dotyczy, w 100 g lub 100 ml produktu gotowego do spożycia, przygotowanego zgodnie z instrukcją wytwórcy; informacje te mogą być dodatkowo podane na dawkę, jeżeli jej ilość jest określona na etykiecie, lub na porcję, jeżeli na etykiecie podaje się liczbę porcji w opakowaniu;
- 3) zawartości składników białka, węglowodanów i tłuszczów lub innych składników odżywczych i ich składników, jeżeli deklarowanie ich jest potrzebne do właściwego stosowania produktu, przy czym dane te powinny być wyrażone w postaci liczbowej w 100 g lub 100 ml produktu gotowego do spożycia przygotowanego zgodnie z instrukcją wytwórcy; informacje te mogą być dodatkowo podane na dawkę, jeżeli jej ilość jest określona na etykiecie, lub na porcję, jeżeli na etykiecie podaje się liczbę porcji w opakowaniu;
- 4) osmolarności i osmolalności.

§ 4. Dokumentacja dotycząca skróconego opisu metody otrzymywania produktów FSMP zawiera w szczególności:

- 1) ilościowe dane o wszystkich składnikach używanych w produkcji;
- 2) skrócony opis procesu wytwarzania;
- 3) dane dotyczące jakości procesu wytwarzania, jeżeli dotyczy.

§ 5. W dokumentacji podmiot odpowiedzialny wykazuje, że produkt FSMP jest wytwarzany metodami mającymi na celu zmniejszenie ryzyka przenoszenia chorób

zakaźnych, w szczególności gąbczastych encefalopatii zwierzęcych, uwzględniając w tym zakresie stan wiedzy naukowej w chwili składania wniosku.

§ 6. Dokumentacja dołączona do wniosku o dopuszczenie do obrotu zawiera specyfikację wytwórcy dla produktu końcowego, obejmującą wymagania jakościowe i ilościowe z podaniem ustalonych wartości, granic i zakresów oraz wykaz metod, które są stosowane rutynowo w badaniach kontrolnych każdej serii produktu końcowego przy zwalnianiu serii. W przypadku badań kontrolnych produktu końcowego nieprzeprowadzanych rutynowo należy określić częstotliwość ich wykonywania.

§ 7. Dokumentacja wyników badań produktu końcowego obejmuje:

- 1) specyfikację produktu końcowego i metody badań;
- 2) dane dotyczące walidacji metod analitycznych, o ile dotyczy;

§ 8. Dokumentacja dotycząca badań trwałości produktu FSMP zawiera:

- 1) opis badań, na podstawie, których zostały zaproponowane: okres ważności, zalecane warunki przechowywania oraz proponowany okres ważności dla produktu po jego pierwszym otwarciu;
- 2) wyniki badań uzasadniające proponowany okres ważności w zalecanych warunkach przechowywania;

§ 9. 1. W przypadku produktów FSMP nie przedstawia się wyników badań nieklinicznych (farmakologicznych i toksykologicznych) i raportów eksperta;

2. Dokumentację badań klinicznych zastępuje się danymi z literatury fachowej dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa stosowania danego produktu FSMP lub produktów z tej samej grupy o podobnym składzie i wskazaniach.

§ 10. Dokumentacja dotycząca wyników badań produktów leczniczych, w tym produktów leczniczych weterynaryjnych, zaliczanych do grupy antyseptyków, które niszczą drobnoustroje i hamują ich wzrost oraz są stosowane miejscowo na błony śluzowe, na skórę pacjenta przed zabiegami, na skórę niemowląt, uszkodzone tkanki, w szczególności rany i oparzenia, w celu ograniczenia infekcji oraz zapobiegania zakażeniom lub ich przenoszeniu zawiera dane, o których mowa w § 11-23.

§ 11. 1. Dokumentacja wyników badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych i mikrobiologicznych) antyseptyku zawiera:

- 1) opis metod badań, zapewniający możliwość ich odtworzenia w badaniach kontrolnych oraz skład stosowanych odczynników i materiałów, a także sposób ich przygotowania, jeżeli jest to konieczne;
- 2) wyniki walidacji stosowanych metod.

2. W przypadku badań przeprowadzonych według Farmakopei Europejskiej, Farmakopei Polskiej, lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, a także według Polskich Norm lub norm międzynarodowych, dotyczących chemicznych środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych, opisy, o których mowa w ust. 1, można zastąpić przez odniesienie do odpowiedniej farmakopei lub normy.

§ 12. 1. Dokumentacja wyników badań dotycząca składu antyseptyku zawiera dane o:

- 1) substancjach czynnych;
- 2) substancjach pomocniczych;
- 3) rozpuszczalnikach i rozcieńczalnikach.

2. Dokumentacja wyników badań jakościowych zawiera skład jakościowy obejmujący dane o wszystkich składnikach, w tym charakterystykę fizykochemiczną i informacje o zanieczyszczeniach.

3. Dokumentacja wyników badań ilościowych zawiera dane dotyczące substancji czynnych i pomocniczych w jednostkach masy lub objętości w 100 g lub 100 ml produktu.

§ 13. 1. Dokumentacja wyników badań aktywności przeciwdrobnoustrojowej zawiera dane potwierdzające deklarowany przez wytwórcę zakres działania bójczego produktu końcowego, dla każdej uwzględnianej grupy drobnoustrojów, w tym bakterii, prątków, grzybów, spor i wirusów; należy udokumentować przedłużone działanie bójcze produktu.

2. Dokumentacja wyników badań zawiera metody badań opisane w Polskich Normach lub normach międzynarodowych, dotyczących chemicznych środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych; jeżeli brak takich norm, dopuszcza się wykonywanie badań według metod przyjętych przez właściwe organizacje lub instytucje państwowe.

3. W przypadku braku metod badań, o których mowa w ust. 2, dopuszcza się stosowanie własnych metod producenta do oceny aktywności antyseptyków w danym zakresie.

§ 14. 1. Dokumentacja wyników badań zawiera szczegółowe dane dotyczące sposobu stosowania antyseptyku, gwarantującego deklarowaną aktywność bójczą, w tym:

- 1) ilość użytego produktu;
- 2) czas;
- 3) użyte metody.

2. W przypadku antyseptyków do rozcieńczania podaje się proporcje oraz dopuszczalny czas przechowywania roztworu użytkowego.

§ 15. Dokumentacja wyników badań rozwojowych nad antyseptykiem obejmuje uzasadnienie wyboru składu, składników i opakowania bezpośredniego oraz funkcji substancji pomocniczych w produkcie końcowym; w uzasadnieniu należy podać dane naukowe z ogólnych badań rozwojowych nad antyseptykiem.

§ 16. Dokumentacja dotycząca skróconego opisu wytwarzania produktu zawiera w szczególności:

- 1) wykaz etapów wytwarzania, umożliwiających ocenę, czy procesy stosowane przy wytwarzaniu postaci farmaceutycznej nie powodują niepożądanych zmian w składnikach;
- 2) pełne informacje o środkach ostrożności podjętych w celu zagwarantowania jednorodności produktu końcowego, w tym:
 - a) obowiązującą procedurę wytwarzania,
 - b) informacje o nadmiarach substancji, z których każdy powinien być wymieniony i uzasadniony;
- 3) wskazanie etapów wytwarzania, na których pobierane są próbki do badań kontrolnych w trakcie procesu wytwarzania, jeżeli z innych danych znajdujących się w dokumentach załączonych do wniosku o dopuszczenie do obrotu wynika

konieczność przeprowadzania takich badań w celu kontroli jakości produktu końcowego;

- 4) dane doświadczalne dotyczące walidacji procesu wytwarzania, a w szczególności procesu, w którym zastosowano niestandardową metodę wytwarzania lub gdy zastosowana metoda wytwarzania jest krytyczna dla produktu;
- 5) szczegóły procesu wyjąławiania lub stosowanego postępowania aseptycznego w przypadku antyseptyków jałowych.

§ 17. Dokumentacja wyników badań zawiera wymagania czystości mikrobiologicznej określonej według Farmakopei Europejskiej, Farmakopei Polskiej, lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, w zależności od przeznaczenia antyseptyku, wymagania jałowości dla antyseptyków stosowanych na rany, rozległe oparzenia oraz do antyseptyki oczu, pola operacyjnego.

§ 18. Dokumentacja dotycząca badań trwałości i aktywności zawiera w szczególności udokumentowanie stabilności i aktywności antyseptyków:

- 1) po pierwszym otwarciu opakowania;
- 2) po ich rozcieńczeniu zgodnie z zaleceniami wytwórcy (roztwór użytkowy).

§ 19. 1. Dokumentacja dotycząca wyników badań nieklinicznych (toksykologicznych i farmakologicznych) antyseptyków zawiera ocenę badania toksyczności ostrej i przewlekłej oraz działania miejscowo drażniącego po jednej i wielu dawkach, a także w uzasadnionych przypadkach inne badania toksykologiczne.

2. W przypadku antyseptyków stosowanych wielokrotnie, w szczególności do dezynfekcji błon śluzowych oraz skóry niemowląt, należy dostarczyć wyniki badań przenikania substancji czynnej przez powłoki oraz działania uczulającego.

§ 20. Dokumentacja wyników badań antyseptyków zawiera dane dotyczące tożsamości i zawartości substancji czynnych oraz aktywności antyseptyku, a w szczególności dane dotyczące:

- 1) badania tożsamości i oznaczania zawartości substancji czynnych, które przeprowadza się na przeciętnej reprezentatywnej próbce z serii produkcyjnej;
- 2) maksymalnego dopuszczalnego odchylenia zawartości substancji czynnej w produkcie końcowym, które nie powinno przekraczać $\pm 5\%$ bezpośrednio po wyprodukowaniu, chyba że istnieje właściwe uzasadnienie dla innej tolerancji;
- 3) aktywności w stosunku do poszczególnych grup drobnoustrojów według deklarowanego zakresu działania produktu.

§ 21. Dokumentacja wyników badań opakowania bezpośredniego obejmuje:

- 1) specyfikacje i metody badań dotyczące rodzaju materiału, z którego zbudowane jest opakowanie bezpośrednie, i jego budowę;
- 2) wyniki badań analitycznych.

§ 22. Dokumentacja wyników badań antyseptyków obejmuje również wyniki badań klinicznych dotyczących skuteczności działania antyseptyku oraz występowania działań niepożądanych, w tym reakcji uczuleniowych.

§ 23. Dokumentacja wyników badań antyseptyku zawiera raporty ekspertów dotyczące wyników badań farmaceutycznych (fizykochemicznych, biologicznych i

mikrobiologicznych), nieklinicznych (farmakologicznych i toksykologicznych) oraz klinicznych.

§ 24. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 sierpnia 2005 r. w sprawie określenia grup produktów leczniczych oraz wymagań dotyczących dokumentacji wyników badań tych produktów (Dz. U. Nr 160, poz. 1358).

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

MINISTER ZDROWIA

UZASADNIENIE

Projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia zawartego w art. 17 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. Dotyczy produktów leczniczych przeznaczonych do specjalnych celów żywieniowych (FSMP) oraz antyseptyków.

Do grupy FSMP (Food for Special Medical Purposes) należą produkty wydzielone z grupy środków spożywczych specjalnego żywieniowego przeznaczenia, specjalnie wytworzone, o ściśle określonym składzie i przeznaczone do stosowania w określonych jednostkach lub stanach chorobowych, stosowane na zlecenie i pod kontrolą lekarza.

Podstawowym dokumentem funkcjonującym w UE, odnoszącym się do tej grupy produktów jest dyrektywa Komisji Europejskiej definiująca tę grupę produktów i dzieląca ją na kategorie oraz formułująca wymagania odnośnie zapisów składów i etykietowania ww. produktów („Commission Directive 1999/21/EC of 25 March 1999 on dietary foods for special medical purposes”).

Dyrektywa nie narzuca rozwiązań szczegółowych, w związku z tym kraje UE posiadają procedury narodowe dotyczące sposobu ich wprowadzania na rynek oraz kontroli produktów FSMP, a także organów, które decydują o dopuszczeniu do obrotu.

W Polsce produkty FSMP powinny być dopuszczane do obrotu jako produkty lecznicze i podlegać, regulacjom ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, ponieważ:

- 1) są to produkty do stosowania w konkretnych wskazaniach i jednostkach chorobowych, na zlecenie i pod kontrolą lekarza,
- 2) jest różna droga podania: normalna doustna, ale też przez zgłąbniki założone przez nos do jelita, oraz z naruszeniem ciągłości powłok brzusznych – przez śródoperacyjnie założone mikroprzetoki odżywcze,
- 3) są to produkty o ściśle zdefiniowanym, określonym i przystosowanym do danej jednostki chorobowej składzie, a w związku z tym nie zawierające pewnych składników lub zawierające je w ilości większej niż spotykane w żywności,
- 4) specjalny skład produktu, który uniemożliwia traktowanie go jako zwykłego dietetycznego środka spożywczego, wymusza niejako traktowanie tych

produktów jako produktu leczniczego z wprowadzeniem na etykiety zapisów (z dyrektywy 1999/21/EC):

- gdzie jest to właściwe: informacji dotyczącej specjalnych środków ostrożności i przeciwwskazań,
 - gdzie jest to właściwe: informacji, że produkt stanowi zagrożenie dla zdrowia, jeśli zostanie spożyty przez osoby, które nie cierpią na choroby, zaburzenia lub stany patologiczne, dla jakich produkt jest przeznaczony,
- 5) status produktu leczniczego umożliwia refundację produktów FSMP, co często przy długotrwałych leczeniach żywieniowych jest elementem niezwykle ważnym, warunkującym dojście do zdrowia lub utrzymanie stanu zdrowia pacjenta na określonym poziomie,
- 6) ze względu na stosownie produktów FSMP u ludzi chorych (często na OIOM-ach) oraz drogę podania, produkty te powinny mieć odpowiednią jakość, która powinna być nadzorowana i kontrolowana.

W aktualnej sytuacji gospodarczej Polski, przy bardzo ograniczonych finansach państwa, przy braku możliwości refundacji żywności, przy dużych zastrzeżeniach co do jakości i zakresu kontroli produktów żywnościowych, ze względu na bezpieczeństwo dużych grup pacjentów korzystających z produktów FSMP, obecny status FSMP jako produktów leczniczych jest w pełni uzasadniony.

W rozdziale 2 dotyczącym antyseptyków zaproponowane zapisy odnoszące się do definicji antyseptyków stanowią, iż produkty stosowane na uszkodzoną skórę a także produkty na skórę przed zabiegami oraz produkty na skórę niemowląt są zaliczone do produktów leczniczych. W rozporządzeniu nie umieszczono zapisów dotyczących produktów stosowanych w celach higienicznych na nieuszkodzoną skórę, ponieważ należy je zaliczyć do produktów biobójczych (grupa I).

Projekt rozporządzenia określa także zakres dokumentacji wymaganej przy złożeniu wniosku o dopuszczenie do obrotu antyseptyku.

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

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Projekt rozporządzenia oddziałuje na podmioty odpowiedzialne, czyli podmioty, które wnioskuje lub uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

2. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Ministerstwo Zdrowia we współpracy z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W procesie konsultacji społecznych uwzględnione zostaną w szczególności takie podmioty jak: Naczelna Izba Lekarska, Naczelna Izba Aptekarska, Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych, Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Sprzętu Medycznego „POLFARMED”, Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”, Izba Gospodarcza „Apteka Polska”, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia, Stowarzyszenie Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Stowarzyszenie Techników Farmaceutycznych RP, Polskie Stowarzyszenie Producentów Leków bez Recepty PASMI, Polskie Stowarzyszenie Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych, Unia Farmaceutów Właścicieli Aptek, Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych oraz Federacja Związków Pracodawców Zakładów Opieki Zdrowotnej.

Projekt zostanie zamieszczony na stronach internetowych Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Projekt nie wywołuje nie ma wpływu na dochody i wydatki sektora finansów publicznych.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało pozytywnego ani negatywnego wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Informacje, jakie musi przedstawić podmiot odpowiedzialny, mają potwierdzić jakość produktu leczniczego dopuszczanego do obrotu. Projekt rozporządzenia pośrednio

może mieć pozytywny wpływ na konkurencyjność produktów leczniczych, poprzez ujednoczenie wymagań w zakresie dopuszczania ich do obrotu.

5. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Rozporządzenie nie będzie miało żadnego wpływu na sytuację i rozwój regionów.

6. Skutki prawne regulacji

Wejście w życie rozporządzenia określi jednakowe dla wszystkich podmiotów odpowiedzialnych wymagania dotyczące wyników badań produktów leczniczych przeznaczonych do specjalnych celów żywieniowych i antyseptyków.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie postępowania w procedurze wyjaśniającej

Na podstawie art. 19e ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa zakres, tryb i szczegółowy sposób postępowania w procedurze wyjaśniającej w zakresie dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych, w tym produktów leczniczych weterynaryjnych.

§ 2. 1. Jeżeli zaistnieją przesłanki, o których mowa w art. 18a ust. 6 oraz art. 19 ust. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwany dalej „Prezesem Urzędu”, przygotowuje wniosek o wszczęcie procedury wyjaśniającej w języku polskim oraz w języku angielskim, stanowiący załącznik nr 1 do rozporządzenia.

2. Jeżeli Rzeczpospolita Polska jest państwem referencyjnym Prezes Urzędu przygotowuje dodatkowo zgłoszenie wszczęcia procedury wyjaśniającej, zwane dalej „zgłoszeniem”, stanowiące załącznik nr 2 do rozporządzenia.

3. Wniosek i zgłoszenie przekazuje się do:

1) państwa referencyjnego, jeżeli dotyczy;

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004 r. Nr 92, poz. 882, Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135, Nr 92, poz. 882, Nr 273, poz. 2703 i z 2005 r. Nr 94, poz. 787 i Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr , poz. .

- 2) zainteresowanych państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
- 3) do przewodniczącego, członków oraz sekretariatu Grupy Koordynacyjnej, o której mowa w art. 27 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. WE L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69), a w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych do przewodniczącego, członków oraz sekretariatu Weterynaryjnej Grupy Koordynacyjnej, o której mowa w art. 31 dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. WE L 311 z 28.11.2001, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 3);
- 4) podmiotu odpowiedzialnego.

§ 3. 1. Procedura wyjaśniająca prowadzona jest przed właściwą Grupą Koordynacyjną, o której mowa w § 2 ust. 3 pkt 3.

2. Po wyjaśnieniu powstałych wątpliwości następuje zawarcie porozumienia i zakończenie postępowania o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.



3. Jeżeli państwa zainteresowane nie osiągną porozumienia, o którym mowa w ust. 2, sprawa rozpatrywana jest przez Komisję Europejską, która wydaje decyzję w sprawie.

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

MINISTER ZDROWIA

Wniosek o wszczęcie procedury wyjaśniającej

1. Dokument wysyłany jest przez:

Kraj zainteresowany (CMS)	
Osoba prowadząca (imię i nazwisko/adres E-mail/numer telefonu)	 
Ekspert, jeśli uzasadnione (imię i nazwisko/adres E-mail/numer telefonu)	
Data/Dzień procedury	

2. Dokument dotyczy:

Nazwa produktu w kraju referencyjnym (RMS)	
Substancja czynna	
Wnioskodawca	
Numer procedury	
Ostateczny termin na komentarze	

3. Ostateczne komentarze

.....

4. Potencjalne, poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego

Jakość

<u>Potencjalne, poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego</u>
<u>Uzasadnienie</u>

Część niekliniczna

<u>Potencjalne, poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego</u>
<u>Uzasadnienie</u>

Część kliniczna

Potencjalne, poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego

Uzasadnienie

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Potencjalne, poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego

Uzasadnienie

Ulotka

Potencjalne, poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego

Uzasadnienie

Oznakowanie opakowań

Potencjalne, poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego niezgłoszone wcześniej przez kraj referencyjny

Uzasadnienie

5. Informacja dla naukowej bazy danych CMD

- | | | |
|--|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Jakość | <input type="checkbox"/> Biodostępność/Biorównoważność | |
| <input type="checkbox"/> Część niekliniczna | <input type="checkbox"/> Charakterystyka Produktu Leczniczego | |
| <input type="checkbox"/> Część kliniczna(Bezpieczeństwo) | <input type="checkbox"/> Ulotka | <input type="checkbox"/> Rejestracja |
| <input type="checkbox"/> Część kliniczna (Skuteczność) | <input type="checkbox"/> Oznakowanie opakowań | |

Dowolny tekst (Kluczowe słowa lub krótkie streszczenie (maksymalnie 500 znaków))

Jakość

Część niekliniczna

Część kliniczna (Bezpieczeństwo)

Część kliniczna (Skuteczność)

Biodostępność/Biorównoważność

Charakterystyka Produktu Leczniczego



Ulotka dla pacjenta

Oznakowanie opakowań

Rejestracja

Concerned Member State Request for Referral

1. This document is sent by:

CMS	
Contact point, project team leader (name/ E-mail/phone)	 
Assessors, if applicable (name/E- mail/phone)	
Date/Day of procedure	

2. This document concerns:

Name of the product in the RMS	
Name of the active substance	
Applicant	
Procedure number	
Deadline for comments	

3. Final Comments

.....

4. Potential serious risk to public health

Quality

<u>Potential serious risk to public health</u>	
<u>Rationale</u>	

Non-clinical

<u>Potential serious risk to public health</u>	
<u>Rationale</u>	

Clinical

<u>Potential serious risk to public health</u>	
<u>Rationale</u>	

--

SPC

Potential serious risk to public health

Rationale

PL

Potential serious risk to public health

Rationale

Labelling

Potential serious risk to public health not already raised by the RMS

Rationale

5. Information for CMD scientific database

- | | | |
|--|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Quality | <input type="checkbox"/> Clinical (efficacy) | <input type="checkbox"/> PL |
| <input type="checkbox"/> Non-clinical | <input type="checkbox"/> Bioavailability/Bioequivalence | <input type="checkbox"/> Labelling |
| <input type="checkbox"/> Clinical (Safety) | <input type="checkbox"/> SPC | <input type="checkbox"/> Regulatory |

Free text (Key words or short summary (max. 500 characters))

Quality

Non-clinical

Clinical (Safety)

Clinical (Efficacy)

Bioavailability/Bioequivalence

SPC

PL



Label

Regulatory

ZGŁOSZENIE DO PRZEWODNICZĄCEGO, CZŁONKÓW ORAZ SEKRETARIATU GRUPY KOORDYNACYJNEJ/WETERYNARYJNEJ GRUPY KOORDYNACYJNEJ* WSZCZĘCIA PROCEDURY WYJAŚNIAJĄCEJ

Dokument powinien zostać wysłany do wszystkich krajów Unii Europejskiej oraz Grupy Koordynacyjnej za pośrednictwem systemu EUDRANET

1. Dokument wysyłany jest przez:

Kraj referencyjny (RMS)	
Osoba prowadząca (imię i nazwisko/adres E-mail/numer telefonu)	 
Ekspert, jeśli uzasadnione (imię i nazwisko/adres E-mail/numer telefonu)	
Data/Dzień procedury	

2. Dokument dotyczy:

Nazwa produktu w kraju zainteresowanym (CMS)	
Substancja czynna	
Wnioskodawca	
Numer procedury	
Ostateczny termin na komentarze	

3. Zgłoszenie wszczęcia procedury wyjaśniającej

Przedmiotowe zgłoszenie jest oficjalnym zgłoszeniem wszczęcia procedury wyjaśniającej.

Kraje zainteresowane (CMS) w procedurze:

Kraje zainteresowane (CMS), które wystąpiły z wnioskiem o wszczęcie procedury wyjaśniającej:

4. Załączone dokumenty:

- Uzasadnienie zgłoszenia (Wniosku o Wszczęcie Procedury Wyjaśniającej)
- Raport oceniający (Assessment Report)
- Proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego (SmPC)
- Proponowana Ulotka dla Pacjenta (PIL)
- Proponowane oznakowania opakowań (Labeling)

* niepotrzebne skreślić

UZASADNIENIE

Projekt rozporządzenia stanowi wykonanie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 19e ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.).

Zgodnie z brzmieniem upoważnienia minister właściwy do spraw zdrowia określi zakres, tryb oraz sposób postępowania w procedurze wyjaśniającej, o której mowa w art. 18a ust. 6 oraz 19 ust. 4 ustawy – Prawo farmaceutyczne. Zgodnie z ustawą procedurę wyjaśniającą wszczyna się, jeżeli w toku procedury wzajemnego uznania lub odpowiednio procedury zdecentralizowanej, powstaną uzasadnione wątpliwości, że wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może spowodować zagrożenie dla zdrowia publicznego, a przypadku produktu leczniczego weterynaryjnego – zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zdrowia zwierząt lub środowiska naturalnego. Prezes Urzędu wszczyna przedmiotową procedurę i przekazuje uzasadnienie państwu referencyjnemu, zainteresowanym państwom członkowskim oraz wnioskodawcy. Przepisy zawarte w projekcie uzupełniają przepisy zawarte w ustawie obligują Prezesa do przygotowanie wniosku o wszczęcie procedury wyjaśniającej, a w przypadku, gdy Polska jest państwem referencyjnym dodatkowo do przygotowania zgłoszenia kierowanego do właściwej Grupy Koordynacyjnej.

Rozporządzenie uwzględnia zapisy art. 29 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (zmienionej dyrektywą 2004/27/WE), oraz art. 33 dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (zmienionej dyrektywą 2004/28/WE).

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

Przedmiotowy projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Projekt rozporządzenia oddziałuje na podmioty odpowiedzialne, czyli podmioty, które wnioskuje lub uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

2. Konsultacje społeczne

Rozporządzenie zostało przygotowane przez Ministerstwo Zdrowia we współpracy z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W procesie konsultacji społecznych uwzględnione zostaną w szczególności takie podmioty jak: Naczelna Izba Lekarska, Naczelna Izba Aptekarska, Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych, Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Sprzętu Medycznego „POLFARMED”, Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”, Izba Gospodarcza „Apteka Polska”, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia, Stowarzyszenie Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Stowarzyszenie Techników Farmaceutycznych RP, Polskie Stowarzyszenie Producentów Leków bez Recepty PASMI, Polskie Stowarzyszenie Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych, Unia Farmaceutów Właścicieli Aptek, Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych oraz Federacja Związków Pracodawców Zakładów Opieki Zdrowotnej.

Projekt zostanie zamieszczony na stronie internetowej Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia

3. Wpływ regulacji na dochody i wydatki sektora finansów publicznych

Projekt nie wywołuje nie ma wpływu na dochody i wydatki sektora finansów publicznych.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało pozytywnego ani negatywnego wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Rozporządzenie nie będzie miało żadnego wpływu na sytuację i rozwój regionów.

7. Skutki prawne regulacji

Wejście w życie rozporządzenia określi jednakowy dla wszystkich podmiotów odpowiedzialnych, zakres, tryb i szczegółowy sposób postępowania w procedurze wyjaśniającej w zakresie dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie wzoru wniosku o dopuszczenie do obrotu tradycyjnego roślinnego
produktu leczniczego**

Na podstawie art. 20b ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Ustala się wzór wniosku o dopuszczenie do obrotu tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego, z wyłączeniem tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego weterynaryjnego, określony w załączniku do rozporządzenia.

§ 2. Wniosek składa się w formie pisemnej i elektronicznej, w formacie „.doc.”.

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

MINISTER ZDROWIA

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004 r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005 r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr , poz. .

Uzasadnienie

Projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia ustawowego zawartego w art. 20b ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.).

Dotychczas zagadnienie to nie było regulowane przepisami prawa, nowa kategoria produktu leczniczego roślinnego pojawia się bowiem dopiero w przepisach dyrektywy 2004/24/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu dotyczącego produktów leczniczych stosowanych u ludzi, w odniesieniu do tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych.

Uwzględniając szczególne właściwości tych produktów leczniczych, w szczególności ich długą tradycję, przepisy ustawy – Prawo farmaceutyczne, stanowiące implementację dyrektywy 2004/24/WE przewidują specjalną, uproszczoną procedurę rejestracji niektórych tradycyjnych produktów leczniczych. Wspomniana procedura uproszczona stosowana jest wyłącznie w przypadku, gdy niemożliwe jest uzyskanie zezwolenia na dopuszczenie do obrotu w zgodzie z dyrektywą 2001/83/WE, w szczególności z powodu braku wystarczającej literatury naukowej, wskazującej na określone zastosowanie lecznicze i uznaną skuteczność oraz możliwy do przyjęcia poziom bezpieczeństwa.

W związku z powyższym niezbędne jest stworzenie odrębnego wzoru wniosku, aniżeli dla produktów leczniczych, uwzględniającego specyfikę tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego.

Przedstawione rozporządzenie jest dostosowaniem przepisów prawa polskiego w zakresie dokumentacji niezbędnej do zarejestrowania określonych produktów leczniczych do uregulowań Unii Europejskiej.

Zgodnie z ustawą z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, do obrotu dopuszczane są produkty lecznicze, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego występuje podmiot odpowiedzialny, który jest zobowiązany przedstawić w

nim informacje i dokumenty wskazane w art. 20a ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r.

– Prawo farmaceutyczne.

Wniosek o dopuszczenie do obrotu tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego zawiera w szczególności:

- 1) nazwę i adres podmiotu odpowiedzialnego;
- 2) nazwę produktu leczniczego;
- 3) szczegółowe dane ilościowe i jakościowe, odnoszące się do produktu leczniczego i wszystkich jego składników oraz ich nazwy powszechnie stosowane, jeżeli występują;
- 4) postać farmaceutyczną, moc i drogę podania oraz okres ważności produktu leczniczego, a także dane dotyczące ochrony środowiska związane ze stosowaniem oraz ze zniszczeniem produktu leczniczego, jeżeli jest to niezbędne i wynika z charakteru produktu;
- 5) wskazania i działania niepożądane;
- 6) dane bibliograficzne lub opinie ekspertów stwierdzające, że roślinny produkt leczniczy lub jego odpowiednik był stosowany w celach leczniczych przez okres, co najmniej 30 lat, w tym co najmniej 15 lat, w państwie członkowskim Unii Europejskiej lub państwie członkowskim Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - stronie umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, poprzedzających złożenie wniosku.

Projektowany załącznik do rozporządzenia stanowi wzór wniosku o dopuszczenie do obrotu tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego.

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

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Projekt rozporządzenia oddziałuje na podmioty odpowiedzialne, czyli podmioty, które wnioskuje lub uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

2. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia zostanie skierowany do przedstawicieli samorządów medycznych oraz organizacji i stowarzyszeń zrzeszających przedstawicieli branży farmaceutycznej, celem zajęcia stanowiska odnośnie zaproponowanych w nim rozwiązań, w szczególności do: Izby Gospodarczej "Farmacja Polska", Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Związku Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Związku Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych, Naczelnej Rady Aptekarskiej, Naczelnej Rady Lekarskiej.

Projekt rozporządzenia zostanie także umieszczony na stronie internetowej Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Proponowana regulacja nie spowoduje skutków dla budżetu państwa i budżetów jednostek samorządu terytorialnego.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie powyższego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczości w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

Proponowana regulacja nie będzie miała wpływu na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki i przedsiębiorczości.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Przedmiotowy akt wykonawczy nie będzie miał wpływu na sytuację i rozwój regionów.

7. Skutki prawne regulacji

Wejście w życie rozporządzenia określi jednakowy dla wszystkich podmiotów odpowiedzialnych, wzór wniosku o dopuszczenie do obrotu tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego.

8. Zgodność z prawem Unii Europejskiej

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

WZÓR
WNIOSEK O WYDANIE POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
TRADYCYJNEGO ROŚLINNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

OŚWIADCZENIE I PODPIS

Nazwa produktu leczniczego:

Moc:

Postać farmaceutyczna:

Substancja czynna/ substancje czynne:

Wnioskodawca:

**Osoba upoważniona przez wnioskodawcę
do kontaktów*:**

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

Niniejszym oświadczam, że opłata za złożenie wniosku została wniesiona zgodnie z przepisami ustawy
W imieniu wnioskodawcy

Podpis

Imię i nazwisko*

Stanowisko

Miejsce

Data

* Uwaga: należy dołączyć pełnomocnictwo do kontaktowania się oraz podpisywania dokumentów w imieniu wnioskodawcy (załącznik 6.4)

1. RODZAJ WNIOSKU

Uwaga: Należy wypełnić w odpowiedniej części.

1.1. PROCEDURA KTÓREJ DOTYCZY WNIOSK:

- 1.1.1. **Procedura centralna** (zgodnie z Rozporządzeniem Nr 726/2004)

NIE DOTYCZY

- 1.1.2. PROCEDURA WZAJEMNEGO UZNANIA

- Państwo Referencyjne:
- Data dopuszczenia do obrotu: (rrrr-mm-dd):
- Nr pozwolenia:
(należy dołączyć kopię pozwolenia – patrz punkt 5.2)
- Nr procedury:

Pierwsze zastosowanie

- Należy zaznaczyć państwo/ -stwa członkowskie, którego/ -ych dotyczy:

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

Proponowana Data Wspólnego Przedłużenia:

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

- Powtórne zastosowanie po raz pierwszy** (należy wypełnić także punkt 5.2)

- Należy zaznaczyć państwo/ -stwa członkowskie, którego/ -ych dotyczy:

W przypadku kolejnych procedur, należy skopiować poniższe pola

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

Uzgodniona Data Wspólnego Przedłużenia:

- 1.1.3. PROCEDURA ZDECENTRALIZOWANA

- Państwo Referencyjne:
- Nr procedury:

- należy zaznaczyć państwo/ -stwa członkowskie, którego/ -ych dotyczy:

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

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

○ **1.1.4. PROCEDURA NARODOWA**

- Państwo członkowskie:
- Nr wniosku, jeżeli dostępny:
- Należy wskazać, czy wnioskowano o odstępstwo lub zmianę cyklu składania raportów okresowych w związku z datą pierwszej rejestracji substancji czynnej:

1.2. INFORMACJE DOTYCZĄCE SIEROCEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1.2.1. CZY WNIOSKOWANO O NADANIE STATUSU PRODUKTU SIEROCEGO DLA PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY WNIOSEK ?

○ Nie

○ Tak Nr procedury:

○ postępowanie w toku

○ decyzja pozytywna

Data (rrrr-mm-dd) :

Oparte na kryterium "znacząca korzyść ":

○ Tak

○ Nie

Nr we Wspólnotowym Rejestrze Produktów Sierocych:

należy dołączyć kopię decyzji (załącznik 6.18)

○ decyzja negatywna

Data (rrrr-mm-dd) :

Nr referencyjny decyzji:

○ cofnięcie decyzji

Data (rrrr-mm-dd):

1.2.2. INFORMACJE DOTYCZĄCE WYŁĄCZNOŚCI RYNKOWEJ PRODUKTU SIEROCEGO

Czy jakiegokolwiek produkt leczniczy uzyskał status produktu sierocego pod warunkiem odnoszącym się do wskazań zawartych w niniejszym wniosku ?

○ Nie

○ Tak

Nr nadania statusu produktu sierocego:

Jeśli tak, czy któryś z produktów leczniczych, które uzyskały status produktu sierocego został dopuszczony do obrotu na terytorium UE?

○ Nie

○ Tak

Należy podać:

- Nazwę, moc, postać farmaceutyczną produktu:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Nr pozwolenia:
- Data wydania pozwolenia:

Jeśli tak, czy produkt leczniczy, którego dotyczy niniejszy wniosek jest odpowiednikiem dopuszczonego/-ych do obrotu produktu/-ów sierocego/-ych (zgodnie z definicją zawartą w art. 3 Rozporządzenia KE Nr 847/2000)?

- Nie
- Tak

1.3. CZY WNIOSEK DOTYCZY ZMIANY W POZWOLENIU WYMAGAJĄCEJ ZŁOŻENIA WNIOSKU O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO ZGODNIE Z ZAŁĄCZNIKIEM II DO ROZPORZĄDZENIA NR 1084/2003 LUB 1085/2003, LUB ZGODNIE Z PRZEPISAMI USTAWY ?

- Nie (należy wypełnić punkt 1.4.)
- Tak (należy wypełnić części poniżej oraz punkt 1.4.)

Należy podać:

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

Uwaga:

.Wnioskodawca tego wniosku musi być tożsamy z podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

. niniejszą część należy wypełnić bez uszczerbku dla przepisów art. 8 ust. 1 ,art. 8 ust. 1c, art10 ust. 1 i 2 ,15 ust. 1, art. 16 ust. 1, art 16 ust. 3 . art. 16 ust. 5, art. art. 23 ust. 2 i art. 34 ustawy.

● Dla dopuszczenia do obrotu w państwie członkowskim, w którym składany jest wniosek:

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

1.4. NINIEJSZY WNIOSEK JEST SKŁADANY ZGODNIE Z NASTĘPUJĄCYMI PRZEPISAMI USTAWY

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

. więcej szczegółów w Wytycznych NtA, tom 2A, Rozdział 1

1.4.1 ○ Art. 10 ust. 1 i 2 ustawy – wniosek zawierający dane administracyjne, dokumentację dotyczącą jakości, niekliniczną i kliniczną*

○ Nowa substancja czynna

Uwaga: składnik produktu leczniczego, który jeszcze nie został dopuszczony do obrotu

○ Znana substancja czynna

Uwaga: .składnik produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu

. ten sam lub inny podmiot odpowiedzialny

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

1.4.2 ○ Art. 15 ust. 1 ustawy – wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego

*uwaga: wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości, natomiast niekliniczną i kliniczną, jeśli dotyczy
szczegóły – patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 1*

■ Referencyjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Pierwsze pozwolenie:
Data (rrrr-mm-dd)
Państwo członkowskie:

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

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

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

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

1.4.3 ○ Art. 15 ust. 3 ustawy – wniosek odnoszący się do produktu niespełniającego wymagań dla odpowiednika produktu leczniczego referencyjnego (wniosek „hybrydowy”)

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

*. Należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości oraz odpowiednią dokumentację niekliniczną i kliniczną
szczegóły – patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 1*

■ Referencyjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Pierwsze pozwolenie:
Data (rrrr-mm-dd)
Państwo członkowskie:

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

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

■ Produkt leczniczy użyty w badaniu biorównoważności, jeżeli dotyczy:

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

■ Różnica/ różnice w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym:

- Różnice dotyczące substancji czynnej/ -ych
- Różnice dotyczące wskazań terapeutycznych
- Różnice dotyczące postaci farmaceutycznej
- Różnice dotyczące mocy (ilościowe różnice dotyczące substancji czynnej/ -ych)
- Zmiany dotyczące drogi podania
- Biorównoważność nie może zostać wykazana za pomocą badań biodostępności

1.4.4 ○ Art. 15 ust. 4 ustawy – wniosek odnoszący się do biologicznego produktu leczniczego, który jest podobny do referencyjnego produktu leczniczego ale nie spełnia wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego.

*Uwaga: Wniosek dotyczy produktu odnoszącego się do referencyjnego biologicznego produktu leczniczego należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości oraz odpowiednią dokumentację niekliniczną i kliniczną
szczegóły – patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 1*

■ Referencyjny produkt leczniczy dopuszczony do obrotu nie krócej niż 6/10 lat na terytorium państwa członkowskiego:

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Pierwsze pozwolenie:
Data (rrrr-mm-dd)
Państwo członkowskie:

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

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

■ Produkt leczniczy użyty w badaniu biorównoważności, jeżeli dotyczy:

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

1.4.5 ○ Art. 16 ust. 1 ustawy – wniosek odnoszący się do ugruntowanego zastosowania medycznego

*Uwaga: szczegóły – patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 1
w przypadku wniosku o dokonanie zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, odnoszącego się do produktu uprzednio dopuszczonego do obrotu na podstawie wniosku opartego o piśmiennictwo naukowe, dopuszcza się wyłącznie odniesienie do dokumentacji w części nieklinicznej i klinicznej*

1.4.6 ○ Art. 16 ust. 3 ustawy – wniosek odnoszący się do produktu leczniczego zawierającego mieszaninę znanych substancji czynnych

*Uwaga: należy dołączyć dokumentację administracyjną i dotyczącą jakości oraz dokumentację niekliniczną i kliniczną tylko w odniesieniu do produktu leczniczego złożonego
w przypadku wniosku o dokonanie zmiany wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego uprzednio dopuszczonego do obrotu i zawierającego, mieszaninę znanych substancji czynnych, dopuszcza się wyłącznie odniesienie do dokumentacji w części nieklinicznej i klinicznej*

1.4.7. ○ Art. 16 ust. 5 ustawy – wniosek oparty na zgodzie innego podmiotu na wykorzystanie dokumentacji

*Uwaga: Wniosek dotyczący produktu posiadającego ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnych oraz tą samą postać farmaceutyczną co produkt leczniczy dopuszczony do obrotu dla którego podmiot odpowiedzialny wydał zgodę na wykorzystanie dokumentacji
należy dołączyć dokumentację administracyjną oraz zgodę na wykorzystanie w celu oceny wniosku dokumentacji farmaceutycznej, nieklinicznej i klinicznej podmiot składający wniosek i podmiot, który zezwolił na wykorzystanie jego dokumentacji, mogą być tym samym lub innym podmiotem odpowiedzialnym*

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

- Nazwa, moc i postać farmaceutyczna:
- Podmiot odpowiedzialny:
- Nr pozwolenia / -eń:
- Należy dołączyć zgodę podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji (załącznik 6.2)

1.4.8 ○ Art. 20a ust. 1 ustawy – wniosek odnoszący się do tradycyjnego produktu leczniczego roślinnego

*Uwaga: Pełny wniosek
Szczegóły - patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 1*

1.5. ROZPATRZENIE WNIOSKU TAKŻE NA PODSTAWIE NASTĘPUJĄCYCH PRZEPISÓW USTAWY

1.5.1 ○ Nie dotyczy

1.5.2 ○ “Wyjątkowe okoliczności”
Uwaga: zgodnie z art. 23 b ust. 1 ustawy

1.5.3 Nie dotyczy

2. DANE SZCZEGÓŁOWE

2.1. Nazwa/ -wy i kod ATC

2.1.1 Proponowana nazwa produktu leczniczego na terytorium państwa członkowskiego:

Jeżeli w ramach procedury wzajemnego uznania lub zdecentralizowanej proponuje się inne nazwy w poszczególnych państwach członkowskich, należy je wymienić w załączniku 6.19

2.1.2 Nazwa substancji czynnej / -ych:

Uwaga: należy podać tylko jedną nazwę kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa, nazwa z Farmakopei Europejskiej, nazwa z Farmakopei Polskiej, nazwa zwyczajowa, nazwa naukowa;*

** należy wskazać nazwę międzynarodową substancji czynnej oraz określenie soli lub stopnia uwodnienia, jeśli dotyczy (szczegóły – patrz Wytyczne dotyczące ChPL)*

2.1.3 Grupa farmakoterapeutyczna (należy podać aktualny kod ATC):

kod ATC:

Grupa:

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

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

2.2.1 Moc i postać farmaceutyczna (należy użyć terminologii z Farmakopei Europejskiej)

Postać farmaceutyczna:

Substancja/-cje czynna/-ne:

Moc/ - e:

2.2.2 Droga/ - gi podania (należy użyć terminologii z Farmakopei Europejskiej):

2.2.3 Opakowanie bezpośrednie, sposób zamknięcia i urządzenie/ - nia służące do podania produktu leczniczego, w tym opis materiału z którego jest / są wykonana/ -ne (należy użyć terminologii z Farmakopei Europejskiej)

Należy podać dla każdego rodzaju opakowania:

2.2.3.1 Wielkość/-ci opakowania:

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

2.2.3.2 Proponowany okres ważności:

2.2.3.3 Proponowany okres ważności (po pierwszym otwarciu):

2.2.3.4 Proponowany okres ważności (po rekonstytucji lub rozcieńczeniu):

2.2.3.5 Proponowane warunki przechowywania:

2.2.3.6 Proponowane warunki przechowywania po pierwszym otwarciu:

Należy dołączyć wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy (patrz – Wytyczne NtA, tom 2A, rozdział 7) (załącznik 6.17).

2.3 Kategoria dostępności

2.3.1 Proponowana kategoria dostępności

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

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

2.3.2 Dotyczy produktów leczniczych wydawanych z przepisu lekarza:

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

2.3.3 Dotyczy produktów leczniczych wydawanych bez przepisu lekarza:

- obrót detaliczny tylko w aptekach
- obrót detaliczny nie tylko w aptekach (jeśli dotyczy)

2.3.4 Działania promocyjne produktów leczniczych wydawanych bez przepisu lekarza:

- skierowane tylko do przedstawicieli zawodów medycznych
- skierowane nie tylko do przedstawicieli zawodów medycznych

2.4. Podmiot odpowiedzialny/ Przedsiębiorca

2.4.1 Proponowany podmiot odpowiedzialny/osoba odpowiedzialna za produkt leczniczy na terytorium poszczególnych państw członkowskich:

(Nazwa firmy) Nazwisko:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Należy dołączyć potwierdzenie siedziby na terytorium państwa członkowskiego (załącznik 6.3)

2.4.2 Osoba upoważniona do kontaktów w imieniu wnioskodawcy w trakcie postępowania w państwie członkowskim:

Imię i nazwisko:

Nazwa firmy:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Jeżeli inna osoba niż w punkcie 2.4.1, należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 6.4)

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

Imię i nazwisko:

Nazwa firmy:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Jeżeli inna osoba niż w punkcie 2.4.1, należy dołączyć pełnomocnictwo (załącznik 6.4)

2.4.4 Osoba odpowiedzialna za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

Imię i nazwisko:

Nazwa firmy:

Adres:

Państwo:

Nr tel. (24 - godzinny):

Nr faksu:

E-mail:

Należy dołączyć życiorys (załącznik 6.5)

2.4.5 Informacja medyczna podmiotu odpowiedzialnego, o której mowa w art. 60 ust. 2-4 ustawy

Imię i nazwisko osoby kontaktowej:

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

2.5 Wytwórcy

2.5.1 Wytwórca/-cy (lub importer/-rzy) odpowiedzialni za zwolnienie serii na terytorium państwa członkowskiego zgodnie z art. 38, 48 ustawy.(zgodnie z informacją zamieszczoną w ulotce oraz, jeżeli dotyczy, na opakowaniu): /

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

- Nr zezwolenia na wytwarzanie:
- Należy załączyć kopię zezwolenia/-eń na wytwarzanie (załącznik 6.6)
- Należy załączyć uzasadnienie, jeżeli proponuje się by więcej niż jeden wytwórca był odpowiedzialny za zwolnienie serii (załącznik 6.7)

Dotyczy produktów krwiopochodnych i szczepionek:

Dane dotyczące jednostki badawczo – rozwojowej lub laboratorium kontroli jakości leków odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

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

2.5.1.2 **Kontrola / badanie serii:**

Ośrodek/-ki terytorium państwa członkowskiego lub państwa będącego stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji w którym następuje kontrola/ badanie serii (jeżeli inne niż w części 2.5.1) zgodnie z art. 38 ust. 4 i art. 48 ustawy

Nazwa firmy:
Adres:
Państwo:

Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

Krótki opis kontroli/ badania wykonywanego przez ww. ośrodek:

2.5.2 Wytwórca/-cy produktu leczniczego oraz miejsce/-sca wytwarzania:

(Uwaga: w tym miejsce/-sca wytwarzania każdego rozcieńczalnika/ rozpuszczalnika, jeżeli znajduje się w oddzielnym opakowaniu, ale stanowi składnik produktu leczniczego)

Imię i nazwisko:
Nazwa firmy:
Adres:
Państwo:
Nr tel.:
Nr faksu:
E-mail:

Krótki opis czynności podejmowanych przez wytwórcę w kolejnych etapach wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych Wytwórców w procesie wytwarzania (załącznik 6.8)

• Dotyczy miejsca wytwarzania na terytorium państwa członkowskiego,

- Nr pozwolenia na wytwarzanie

(zgodnie z art. 40 dyrektywy 2001/83/WE):

Należy załączyć zezwolenie na wytwarzanie zgodnie z wymaganiami art. 40 dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 6.6)

- Imię i nazwisko osoby wykwalifikowanej:

(jeżeli nie została wskazana w zezwoleniu na wytwarzanie)

• Dotyczy miejsca wytwarzania poza terytorium państwa członkowskiego

- w państwie będącym stroną porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub innych wspólnotowych porozumień (należy załączyć odpowiednik zezwolenia na wytwarzanie) (załącznik 6.6)

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

nie tak

Jeżeli tak, w załączniku 6.9 należy dla każdego miejsca wytwarzania załączyć oświadczenie organu inspekcji (maksymalnie sprzed 3 lat), zawierające:

- datę ostatniej inspekcji w zakresie spełniania wymogów (GMP)

- nazwę organu inspekcji

- kategorię produktów i czynności podlegające inspekcji

- wynik: zgodność z wymogami GMP: nie tak

- Czy miejsce wytwarzania było przedmiotem inspekcji w zakresie spełniania wymogów Dobrej Praktyki Wytwarzania, przeprowadzonej przez inne władze?

nie tak

Jeżeli tak, należy załączyć opis w załączniku 6.9, zawierający:

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

2.5.3 Wytwórca/-cy substancji czynnej/-ych i miejsce/-ca wytwarzania

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

Substancja:

Nazwa:

Adres:

Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Krótki opis etapów wytwarzania przeprowadzanych w miejscu wytwarzania:

Należy załączyć schemat blokowy wskazujący etapy i czynności poszczególnych miejsc wytwarzania, w tym w zakresie kontroli serii (załącznik 6.8)

Należy załączyć, dla każdej substancji czynnej, oświadczenie osoby wykwalifikowanej podmiotu odpowiedzialnego z punktu 2.5.1 i 2.5.2 gdzie substancja czynna używana jest jako materiał wyjściowy (załącznik 6.22), że wytwórca/-cy substancji czynnej wskazani w punkcie 2.5.3 działają zgodnie z wymaganiami (GMP) w zakresie materiałów wyjściowych

• Czy dla substancji czynnej/-ych wydano certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską ?:

nie tak

Jeżeli tak,

- substancja:

- nazwa wytwórcy:

- nr referencyjny:

- data ostatniej aktualizacji (rrrr-mm-dd):

Należy załączyć kopię w załączniku 6.10

• Czy *European Drug Master File (EDMF)* ma zastosowanie do substancji czynnej/-ych referencyjnej/-ych lub oryginalnej/-ych?

nie tak

Jeżeli tak,

- substancja:
 - nazwa wytwórcy:
 - Nr referencyjny EMEA / organu właściwego:
 - data wydania (rrrr-mm-dd):
 - data ostatniej aktualizacji (rrrr-mm-dd):
 - należy załączyć upoważnienie do wglądu Wspólnoty Europejskiej/ organu właściwego państwa członkowskiego, w którym składany jest wniosek (patrz - "Europejska procedura DMF dla substancji czynnych) (załącznik 6.10)
 - należy załączyć kopię pisemnego potwierdzenia przez wytwórcę substancji czynnej, że zobowiązuje się do poinformowania wnioskodawcę w przypadku zmiany procesu wytwarzania lub specyfikacji zgodnie z Załącznikiem I do Dyrektywy 2001/83/WE (załącznik 6.11)
- Czy certyfikat EMEA dla Vaccine Antigen Master File (VAMF) wydany lub dostarczony zgodnie z Dyrektywą 2001/83/WE Załącznik I, część III, został użyty dla tego wniosku o dopuszczenie do obrotu (MAA)?
- nie tak

Jeżeli tak,

- nazwa substancji:
- nazwa posiadacza certyfikatu VAMF / wnioskodawcy o VAMF:
- nr referencyjny wniosku / certyfikatu:
- data złożenia (jeżeli w toku) (rrrr-mm-dd):
- data zatwierdzenia lub ostatniej aktualizacji (rrrr-mm-dd):
- Należy załączyć kopię w załączniku 6.20
(niniejszą część należy skopiować dla każdego VAMF)

Czy wytwórca substancji czynnej podlegał inspekcji przez władze państwa z terytorium państwa członkowskiego:

- dla każdego miejsca należy wskazać następujące dane w załączniku 6.9
- data ostatniej inspekcji (rrrr-mm-dd)
 - nazwa organu inspekcji
 - rodzaj inspekcji (uprzednia/następcza/specjalna/powtórna)
 - kategorie związków i czynności podlegających inspekcji
 - wynik: pozytywny negatywny

2.5.4 Zleceniobiorcy wykorzystani do przeprowadzenia badań klinicznych lub biorównoważności lub wykorzystani do walidacji procesu wytwarzania produktu krwiopochodnego. Dla każdego zleceniobiorcy należy wskazać miejsce wykonywania badań analitycznych oraz gromadzenia i udostępniania danych klinicznych i podać:

Tytuł badania:
Kod protokołu:
Nr EudraCT:
Nazwa firmy:
Adres:
Państwo:

Nr tel.:

Nr faksu:

E-mail:

Zakres obowiązków (zgodnie z umową):

2.6 Skład jakościowy i ilościowy

2.6.1 Skład jakościowy i ilościowy w zakresie substancji czynnej/-ych oraz pomocniczej/-ych:

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

Wykaz – substancja/-e czynna/-e oraz pomocnicza/-e:

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

itd.

Nazwa substancji pomocniczej/-ych*	ilość	jednostka	Odniesienie/Monografia
------------------------------------	-------	-----------	------------------------

itd.

*uwaga: * należy podać tylko jedną nazwę kierując się następującą kolejnością: nazwa międzynarodowa**, nazwa z Farmakopei Europejskiej, nazwa z Farmakopei Polskiej, nazwa zwyczajowa, nazwa naukowa*
*** należy podać nazwę międzynarodową substancji czynnej, wraz z określeniem soli lub stopnia uwodnienia, jeżeli dotyczy (więcej szczegółów – patrz Wytyczne dotyczące ChPL)*

Dane dotyczące nadmiarów należy wskazać poniżej:

- substancja/-je aktywna/-e:

- substancja/-je pomocnicza/-e:

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

BRAK

Nazwa	Funkcja*			Pochodzenia zwierzęcego - podatny na TSE**	Innego zwierzęcego	Ludzkiego	Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE
	AS	EX	R				
1.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* AS= substancja czynna, EX= substancja pomocnicza (w tym materiały wyjściowe użyte w procesie wytwarzania substancji czynnej/ pomocniczej), R=odczynnik/podłoże (w tym użyte w procesie przygotowania *macierzystych i produkcyjnych banków komórek*)
** zgodnie z częścią 2 (zakres) wytyczne Komitetu ds.Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP
 Jeżeli dostępny jest certyfikat Farmakopei Europejskiej zgodności dla TSE zgodnie z Rezolucją AP/CSP (99)4 Rady Europy (załącznik 6.12)

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

no tak

Jeżeli tak,,
- Substancja odnosząca się do PMF:
funkcja*
AS EX R

- nazwa posiadacza certyfikatu PMF / wnioskodawca o PMF:
- nr referencyjny certyfikatu / wniosku:
- data złożenia (jeżeli w toku) (rrrr-mm-dd):
- data przyznania lub ostatniej aktualizacji (jeżeli przyznano) (rrrr-mm-dd):
 Należy dołączyć kopię w załączniku 6.21

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

(niniejszą część należy powtórzyć dla każdego certyfikatu)

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

Nie tak

Jeżeli tak, czy produkt spełnia warunki określone w dyrektywie 2001/18/WE ?

Nie tak

Należy załączyć kopię pisemnego upoważnienia organu właściwego zezwalającego na świadome uwolnienie do środowiska GMO, jeżeli ma to związek z pracami badawczo – rozwojowymi, zgodnie z częścią B ww. Dyrektywy (załącznik 6.13)

3. DORADZTWO NAUKOWE

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

Nie tak

Jeżeli tak,

Data (*rrrr-mm-dd*):

Sygnatura pisma zawierającego poradę naukową:

Należy załączyć kopię ww. pisma (załącznik 6.14)

3.2. Czy zostały udzielone rekomendacje naukowe przez państwo/-stwa członkowskie w odniesieniu do niniejszego produktu leczniczego?

Nie tak

Jeżeli tak,

Państwo/-stwa członkowskie:

Data/-ty (*rrrr-mm-dd*):

4. PROGRAM BADAN PEDIATRYCZNYCH

4.1. Czy istnieje program badań pediatrycznych odnoszący się do niniejszego produktu leczniczego?

Nie

tak

Należy oznaczyć odpowiednie części w dokumentacji, jeżeli załączono:

5.1 W PRZYPADKU WNIOSKÓW ZŁOŻONYCH JEDYNIEM W RAMACH PROCEDURY NARODOWEJ, NALEŻY WYPEŁNIĆ PONIŻSZE DANE ZGODNIE Z ART. 10 UST. 2 PKT 11-13 I PKT 15 USTAWY

5.1.1 Czy postępowanie o dopuszczenie do obrotu dotyczące tego samego* produktu leczniczego jest w toku w innym/-ych państwie/-ach członkowskim/-ich?

Tak

Nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 5.2.

5.1.2 Czy w innym/-ych państwie/-ach członkowskim/-ich wydano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego samego* produktu leczniczego ?

Tak

Nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 5.2 oraz dołączyć kopię pozwolenia

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

Tak

Nie

Jeżeli tak, należy wskazać:

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

Tak

Nie

Jeżeli tak, należy wypełnić punkt 5.2

**Uwaga: "ten sam produkt leczniczy" oznacza produkt posiadający ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnej/-ych oraz tą samą postać farmaceutyczną, dla którego wnioskodawcy należą do tego samego podmiotu – matki lub grupy podmiotów lub są ich licencjobiorcami.*

5.2. Wnioski o dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego na terytorium państwa członkowskiego (produkt posiadający ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnej/-ych oraz tą samą postać farmaceutyczną, dla którego wnioskodawcy należą do tego samego podmiotu – matki lub grupy podmiotów lub są ich licencjobiorcami) Uwaga: zgodnie z Komunikatem Komisji 98/C229/03

Dopuszczony do obrotu

Państwo:

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

Proponowana nazwa:

Nr pozwolenia:

Należy załączyć pozwolenie (załącznik 6.15)

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (rrrr-mm-dd):

Odmowa dopuszczenia do obrotu

Państwo:

Data odmowy(rrrr-mm-dd):

Wycofanie (przez wnioskodawcę przez dopuszczeniem do obrotu)

Państwo:

Data wycofania (rrrr-mm-dd):

Proponowana nazwa:

Powód wycofania:

Wycofanie (przez wnioskodawcę po dopuszczeniu do obrotu)

Państwo:

Data wycofania (rrrr-mm-dd):

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Proponowana nazwa:

Zawieszenie/ cofnięcie pozwolenia (przez organ właściwy)

Państwo:

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

Powód zawieszenia/ cofnięcia:

Proponowana nazwa:

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

Więcej niż jeden wniosek:

Nazwa innego produktu/-ów:

Data złożenia wniosku/-ów (rrrr-mm-dd):

Wnioskodawca/-cy:

5.4. Wnioski dotyczące tego samego produktu leczniczego złożone poza terytorium państwa członkowskiego (produkt posiadający ten sam skład jakościowy i ilościowy w odniesieniu do substancji czynnej/-ych oraz tą samą postać farmaceutyczną, dla którego wnioskodawcy należą do tego samego podmiotu – matki lub grupy podmiotów lub są ich licencjodawcami)

Dopuszczenie do obrotu

Państwo:

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

Proponowana nazwa:

Postępowanie w toku

Państwo:

Data złożenia wniosku (rrrr-mm-dd):

Odmowa dopuszczenia do obrotu

Państwo:

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

Wycofanie (przez wnioskodawcę przed dopuszczeniem do obrotu)

Państwo:

Data wycofania:

Proponowana nazwa:

Powód wycofania (*rrrr-mm-dd*):

Wycofanie (przez wnioskodawcę po dopuszczeniu do obrotu)

Państwo:

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

Nr pozwolenia:

Powód wycofania:

Proponowana nazwa:

Zawieszenie/ cofnięcie dopuszczenia do obrotu (przez organ właściwy)

Państwo:

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

powód zawieszenia/ cofnięcia:

nazwa własna:

6. ZAŁĄCZNIKI (JEŻELI DOTYCZY)

- 6.1 Potwierdzenie wniesienia opłaty za złożenie wniosku
- 6.2 Zgoda podmiotu odpowiedzialnego na wykorzystanie dokumentacji.
- 6.3 Potwierdzenie posiadania siedziby na terytorium państwa członkowskiego.
- 6.4 Pełnomocnictwo do komunikowania się w imieniu wnioskodawcy/ podmiotu odpowiedzialnego
- 6.5 Życiorys osoby odpowiedzialnej za nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
- 6.6 Zezwolenie na wytwarzanie (lub odpowiednik, spoza państwa członkowskiego gdzie ma zastosowanie porozumienie o wzajemnym uznawaniu inspekcji lub inne wspólnotowe porozumienia). Odniesienie do EudraGMP uważa się za wystarczające, jeżeli dotyczy.
- 6.7 Uzasadnienie, w przypadku, gdy więcej niż jeden wytwórca jest odpowiedzialny za zwolnienie serii w państwie członkowskim.
- 6.8 Schemat blokowy zawierający informacje na temat udziału poszczególnych Wytwórców w procesie wytwarzania produktu leczniczego lub substancji czynnej
- 6.9 Oświadczenie (lub certyfikat w zakresie Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) wydany przez inspektorat państwa członkowskiego, jeżeli dotyczy) właściwych władz, które przeprowadziły inspekcję miejsc wytwarzania (wydane w ciągu ostatnich 3 lat).

Odniesienie do EudraGMP uznaje się za wystarczające, jeżeli dotyczy. Jeżeli dotyczy – podsumowanie innej inspekcji w zakresie DPW przeprowadzone nie później niż w ciągu ostatnich 2 lat.
- 6.10 Upoważnienie do wglądu do *Active Substance Master File(s)* (*Drug Master File(s)*) lub kopia Certyfikatu/-ów zgodności Farmakopei Europejskiej
- 6.11 Kopia pisemnego oświadczenia wytwórcy substancji czynnej, że zobowiązuje się on do poinformowania wnioskodawcy w przypadku zmiany procesu wytwarzania lub specyfikacji zgodnie z Załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE.
- 6.12 Certyfikat/-ty zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE
- 6.13 Kopia zezwolenia na zamknięte użycie lub zamierzone uwalnianie do środowiska GMO
- 6.14 Doradztwo naukowe udzielone przez CHMP
- 6.15 Kopia pozwolenia/-eń na dopuszczenie do obrotu na terytorium państwa członkowskiego oraz na żądanie w państwie trzecim (wystarczająca jest kopia stron zawierających nr pozwolenia/-eń, daty/-at dopuszczenia do obrotu oraz podpis organu właściwego).
- 6.16 Korespondencja z komisją Europejską dotycząca przypadku, gdy więcej niż jeden wniosek dotyczy tego samego produktu leczniczego.
- 6.17 Wykaz proponowanych opakowań w formie graficznego wzoru lub próbek, jeżeli dotyczy (patrz Wytyczne NtA, tom 2A, Rozdział 7)
- 6.18 Kopia nominacji na lek sierocy.
- 6.19 Wykaz proponowanych nazw i podmiotów odpowiedzialnych w państwach członkowskich
- 6.20 Kopia certyfikatu wydanego przez EMEA dla VAMF

- 6.21** Kopia certyfikatu wydanego przez EMEA dla PMF
- 6.22** Dla każdej z substancji czynnych należy dołączyć oświadczenie osoby wykwalifikowanej podmiotu posiadającego zezwolenie na wytwarzanie wymienionego w punkcie 2.5.1 oraz od osoby wykwalifikowanej każdego z podmiotów posiadających zezwolenie na wytwarzanie (np. z obszaru państwa członkowskiego) wymienionych w punkcie 2.5.2, u których substancja czynna jest stosowana jako materiał wyjściowy, że wytwórcy substancji czynnej(ych) wymienieni w punkcie 2.5.3 działają w zgodzie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) dla materiałów wyjściowych. Punkt ten nie dotyczy krwi i składników krwi.

Zastosowane terminy i skróty

1. **ChPL** - Charakterystyka Produktu Leczniczego
2. **EMA** - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
3. **GMP** - Dobra Praktyka Wytwarzania (Good Manufacturing Practice)
4. **Kod ATC** - klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna według WHO (Światowa Organizacja Zdrowia)
5. **Lek sierocy** (orphan drug zgodnie z Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament on orphan medicinal products)
6. **MZ** - Minister Zdrowia
7. **NTA** - Wytyczne dla wnioskodawców w UE (Notice to Applicants)
8. **PAŃSTWO CZŁONKOWSKIE** - państwo członkowskie Unii Europejskiej lub państwo członkowskie Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym
9. **PROCEDURA SCENTRALIZOWANA dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego w państwach Unii Europejskiej** (wymieniona w art. 3 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) Nr 726/2004
10. **PROCEDURA WZAJEMNEGO UZNAWANIA** (zgodnie z art. 28 dyrektywy 2001/83/EC) wymieniona w art. 19 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
11. **PROCEDURA ZDECENTRALIZOWANA** (zgodnie z art. 28 dyrektywy 2001/83/EC) wymieniona w art. 18a ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne
12. **USTAWA** - ustawa z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie sposobu i zakresu kontroli systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

Na podstawie art. 24a ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Użyte w rozporządzeniu określenia oznaczają:

- 1) duplikat zgłoszenia pojedynczego przypadku działania niepożądanego – zgłoszenie opisujące ten sam przypadek wystąpienia działań niepożądanych, u tego samego pacjenta;
- 2) kodowanie zgłoszeń pojedynczych przypadków – wprowadzanie do bazy danych działań niepożądanych według jednolitej terminologii medycznej ;
- 3) Prezes Urzędu - Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

§ 2. 1. Kontrolę systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, zwaną dalej „kontrolą”, przeprowadza upoważniony przez Prezesa Urzędu inspektor do spraw produktów leczniczych, a w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych - inspektor do spraw produktów leczniczych weterynaryjnych, zwany dalej „inspektorem”.

2. Upoważnienie wydane przez Prezesa Urzędu zawiera:

- 1) imię i nazwisko inspektora;
- 2) cel i zakres kontroli;
- 3) miejsce przeprowadzenia kontroli;
- 4) datę wydania upoważnienia;
- 5) podpis Prezesa Urzędu.

§ 3. 1. Kontrola może być:

- 1) rutynowa;
- 2) celowa;

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej- zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ..., poz.

3) niezapowiedziana.

2. O zamiarze przeprowadzenia kontroli rutynowej, inspektor powiadamia podmiot odpowiedzialny nie później niż 30 dni kalendarzowych przed dniem rozpoczęcia kontroli.

3. O zamiarze przeprowadzenia kontroli celowej inspektor powiadamia podmiot odpowiedzialny nie później niż 14 dni kalendarzowych przed dniem rozpoczęcia kontroli.

4. Kontrola celowa może być przeprowadzona w szczególności, gdy:

- 1) podmiot odpowiedzialny nie był wcześniej kontrolowany;
- 2) podmiot odpowiedzialny wprowadza do obrotu po raz pierwszy produkt leczniczy;
- 3) podmiot odpowiedzialny przeniósł prawa do produktu leczniczego;
- 4) podmiot wstąpił w obowiązki podmiotu odpowiedzialnego;
- 5) podmiot odpowiedzialny wprowadził znaczące zmiany w systemie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych, w szczególności dotyczące bazy danych, podpisał umowy dotyczące monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych;
- 6) minister właściwy do spraw zdrowia nałożył na podmiot odpowiedzialny szczegółowe wymagania dotyczące monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych jako warunek dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego lub po dopuszczeniu do obrotu;
- 7) stwierdzono opóźnienia w przekazywaniu pojedynczych przypadków działań niepożądanych lub raportów okresowych;
- 8) stwierdzono fakt nieprzekazywania wszystkich wymaganych raportów;
- 9) przedstawiano raporty okresowe niezawierające wymaganych informacji;
- 10) stwierdzono niezgodności pomiędzy zawartością raportów, a informacjami otrzymanymi z innych źródeł;
- 11) uległ zmianie stosunek korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego;
- 12) nie poinformowano Prezesa Urzędu o zmianie stosunku korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego;
- 13) uzyskano niepokojące informacje z poprzednich kontroli dotyczące bezpieczeństwa stosowania danego produktu leczniczego;
- 14) uzyskano niepokojące informacje od organów kontroli produktów leczniczych innych państw dotyczące bezpieczeństwa stosowania danego produktu leczniczego;
- 15) odpowiedzi na zapytania Prezesa Urzędu są niewystarczające lub udzielane z opóźnieniem;
- 16) nie powiadomiono Prezesa Urzędu w odpowiednim czasie o wstrzymaniu produktu leczniczego w obrocie.

5. Kontrola niezapowiedziana przeprowadzana jest w przypadku podejrzenia, że nieprawidłowe funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego skutkuje zagrożeniem życia pacjentów, a także istotną dla zdrowia pacjentów zmianą w stosunku korzyści do ryzyka dla danego

produktu leczniczego. Kontrola ta jest przeprowadzona bez wcześniejszego powiadamiania podmiotu odpowiedzialnego.

§ 4. Zakres prowadzonej kontroli obejmuje czynności mające na celu sprawdzenie:

- 1) czy podmiot odpowiedzialny ma zapewnione usługi osoby, do obowiązków której należeć będzie ciągły nadzór nad monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych;
- 2) czy podmiot odpowiedzialny posiada system monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych, a w szczególności:
 - a) czy osoba, o której mowa w art. 24 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 6 września - Prawo farmaceutyczne zwanej dalej „ustawą”, spełnia warunki określone w przepisach wydanych na podstawie art. 24 ust. 4 ustawy,
 - b) czy system prowadzony przez podmiot odpowiedzialny jest odpowiednio zorganizowany, w szczególności: gdzie dostępne są bazy danych, skąd wysyłane są raporty dotyczące pojedynczych przypadków działań niepożądanych, sposób przygotowywania raportów okresowych, archiwizacja danych, sposób szkolenia personelu, czy i w jakim zakresie zawarto umowy z innymi podmiotami w zakresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych,
 - c) czy są przygotowane procedury w formie pisemnej, zapewniające funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych dotyczące w szczególności:
 - zadań osoby odpowiedzialnej,
 - zbierania, przetwarzania, kontroli jakości, kodowania zgłoszeń pojedynczych przypadków klasyfikacji, oceny medycznej i przekazywania pojedynczych przypadków działań niepożądanych,
 - sposobu zbierania danych uzupełniających,
 - wykrywania duplikatów zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych,
 - przekazywania, w trybie pilnym, w wersji elektronicznej, pojedynczych przypadków działań niepożądanych,
 - przygotowywania, przetwarzania, kontroli jakości, oceny medycznej i przekazywania raportów okresowych,
 - prowadzenia ciągłego monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego i zawiadamiania ministra właściwego do spraw zdrowia, Prezesa Urzędu, Głównego Inspektora Farmaceutycznego, Głównego Inspektora Sanitarnego lub Głównego Lekarza Weterynarii, o ile ma zastosowanie, jak również osoby wykonujące zawód medyczny o zmianach stosunku korzyści do ryzyka dla danego produktu leczniczego,
 - odpowiedzialności za udzielanie odpowiedzi na pytania Prezesa Urzędu,

- funkcjonowania baz danych, lub innych systemów przechowywania danych,
- zawiadamiania o konieczności dokonania niezwłocznych zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego,
- dokonania zmian w dokumentacji produktu leczniczego w przypadku powzięcia przez Prezesa Urzędu informacji o nowych istotnych zagrożeniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego,
- spełnienia wymagań komitetów naukowych przy Europejskiej Agencji Leków, dla produktów leczniczych, które uzyskały pozwolenie wydane przez Radę Unii Europejskiej lub Komisję Europejską,
- zarządzania ryzykiem, w tym specjalnych projektów mających na celu zmniejszenie ryzyka stosowania produktu leczniczego, o ile są prowadzone,
- wewnętrznej kontroli/audytu systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych,
- tworzenia i aktualizacji planów monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, o ile ma to zastosowanie.

§ 5. 1. Kontrolę rutynową i celową przeprowadza się na podstawie planu kontroli, który zawiera:

- 1) imię i nazwisko inspektora;
- 2) nazwę podmiotu odpowiedzialnego oraz określenie miejsc planowanej kontroli;
- 3) proponowaną datę i godzinę rozpoczęcia kontroli;
- 4) cel i zakres kontroli;
- 5) listę osób, których obecność będzie obowiązkowa podczas kontroli;
- 6) wykaz dokumentów mających podlegać kontroli.

2. Plan kontroli rutynowej i celowej wraz z kopią upoważnienia Prezesa Urzędu do jej przeprowadzenia, inspektor przekazuje podmiotowi odpowiedzialnemu

3. W przypadku zgłoszenia zastrzeżeń do planu kontroli rutynowej i przez podmiot odpowiedzialny, powinny być one rozstrzygnięte przed rozpoczęciem tej kontroli.

§ 6. 1. Kontrolę rozpoczyna spotkanie inspektora z osobami, o których mowa w § 5 ust. 1 pkt 5; spotkanie ma na celu omówienie zakresu i harmonogramu kontroli.

2. Informacje mające wpływ na wynik kontroli, uzyskane przez inspektora w formie ustnej, wymagają sprawdzenia i potwierdzenia przez inspektora.

3. W uzasadnionych przypadkach harmonogram kontroli może ulec zmianom, o których inspektor niezwłocznie powiadamia podmiot objęty kontrolą.

4. Kontrolę kończy spotkanie inspektora z osobami, o których mowa w § 5 ust. 1 pkt 5, w celu omówienia wyników kontroli, jej podsumowania oraz zapoznania się inspektora z wyjaśnieniami osób uczestniczących w spotkaniu.

§ 7. 1. Po zakończeniu kontroli inspektor wystawia zaświadczenie o przeprowadzeniu kontroli oraz przygotowuje raport z kontroli, w terminie nie dłuższym niż 30 dni i niezwłocznie przekazuje go Prezesowi Urzędu.

2. Zaświadczenie, o którym mowa w ust. 1, otrzymuje podmiot odpowiedzialny.

3. Zaświadczenie, o którym mowa w ust. 1, zawiera w szczególności:

- 1) zakres przeprowadzonej kontroli;
- 2) nazwę podmiotu odpowiedzialnego oraz określenie miejsc, które podlegały kontroli;
- 3) termin przeprowadzonej inspekcji;
- 4) imię i nazwisko inspektora;
- 5) datę wystawienia zaświadczenia.

4. Raport, o którym mowa w ust. 1, zawiera w szczególności:

- 1) imię i nazwisko inspektora;
- 2) termin przeprowadzonej kontroli;
- 3) cel i zakres kontroli;
- 4) listę osób obecnych podczas kontroli, będących przedstawicielami podmiotu odpowiedzialnego;
- 5) określenie miejsc, w których przeprowadzono kontrole;
- 6) opis prowadzonych czynności w ramach kontroli systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych;
- 7) opis zastosowanych metod i procedur;
- 8) wnioski z przeprowadzonej kontroli, a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości lub uchybień – szczegółowy ich opis wraz z zaleceniami pokontrolnymi;
- 9) listę podmiotów, które powinny otrzymać raport; podpis inspektora i datę sporządzenia raportu.

5. W przypadku stwierdzenia przez inspektora nieprawidłowości zagrażających życiu lub zdrowiu pacjentów, inspektor niezwłocznie powiadamia o tym Prezesa Urzędu.

§ 8. 1. W przypadku stwierdzonych i udokumentowanych w raporcie nieprawidłowości funkcjonowania systemu monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych Prezes Urzędu przekazuje zalecenia pokontrolne podmiotowi odpowiedzialnemu, z wnioskiem o usunięcie nieprawidłowości; termin wykonania zaleceń określany jest każdorazowo przez Prezesa Urzędu w tym dokumencie.

2. Podmiot odpowiedzialny niezwłocznie przesyła Prezesowi Urzędu informację o wykonaniu zaleceń pokontrolnych lub przyczynach ich niewykonania.

3. Kontrola może także obejmować sprawdzenie wykonania zaleceń pokontrolnych.

§ 9. W przypadku niewykonania zaleceń wynikających z kontroli monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, Prezes Urzędu może:

- 1) upomnieć podmiot podlegający kontroli;
- 2) upublicznić dane podmiotu, który nie wywiązuje się z obowiązków, określonych w art. 24 ustawy;
- 3) złożyć zawiadomienie do prokuratury o popełnieniu przestępstwa;
- 4) złożyć wniosek do Głównego Inspektora Farmaceutycznego o czasowy zakaz wprowadzania do obrotu, lub o wstrzymanie w obrocie, lub o wycofanie z obrotu produktu leczniczego.

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

MINISTER ZDROWIA

UZASADNIENIE

Projekt rozporządzenia w sprawie określenia sposobu i zakresu kontroli systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, stanowi wykonanie upoważnienia z art. 24a ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r.- Prawo farmaceutyczne.

Obowiązek powołania inspekcji monitorowania bezpieczeństwa wynika ponadto z art. 111 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

Powołana ustawa nakłada na Prezesa Urzędu obowiązek prowadzenia kontroli systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.

Dyrektywa 2001/83/WE i dyrektywa 2001/82/WE nakłada na państwa członkowskie obowiązek utworzenia kontroli systemu monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych oraz obowiązków nałożonych na podmiot odpowiedzialny z mocy art. 24 ustawy z dnia 6 września 2001r. - Prawo farmaceutyczne oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz. U. Nr 47, poz. 405),

Przedstawiony projekt rozporządzenia określa szczegółowo zakres kontroli oraz sposób jej prowadzenia. W projekcie określono także sposób postępowania, w przypadku stwierdzenia znaczących nieprawidłowości, które mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo leczenia.

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

Przedmiotowy projekt jest zgodny z przepisami Unii Europejskiej.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz podmioty odpowiedzialne.

Regulacje zawarte w rozporządzeniu określają sposobu i zakresu kontroli systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych.

2. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

W procesie konsultacji społecznych uwzględnione zostaną w szczególności takie podmioty jak: Naczelna Izba Lekarska, Naczelna Izba Aptekarska, Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych, Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Sprzętu Medycznego „POLFARMED”, Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”, Izba Gospodarcza „Apteka Polska”, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia, Stowarzyszenie Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Stowarzyszenie Techników Farmaceutycznych RP, Polskie Stowarzyszenie Producentów Leków bez Recepty PASMI, Polskie Stowarzyszenie Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych, Unia Farmaceutów Właścicieli Aptek, Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych oraz Federacja Związków Pracodawców Zakładów Opieki Zdrowotnej.

Projekt rozporządzenia zostanie także umieszczony na stronie internetowej Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

3. Wpływ regulacji na sektora finansów publicznych

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje skutków finansowych dla budżetu państwa lub jednostek samorządu terytorialnego polegających na zwiększeniu wydatków lub zmniejszenie dochodów.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Projektowane rozporządzenia nie będzie miała wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia

w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego

Na podstawie art. 36a ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa szczegółowy sposób ustalania opłat, o których mowa w art. 36 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”, oraz sposób ich uiszczania, z wyłączeniem opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktów leczniczych weterynaryjnych.

§ 2. 1. Opłaty, o których mowa w § 1, są ustalane w stosunku procentowym do kwoty minimalnego wynagrodzenia za pracę, ustalonego na podstawie przepisów ustawy z dnia 10 października 2002r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę (Dz. U. Nr 200, poz. 1679, z 2004r. nr 240, poz. 2407 oraz 2005r. nr 157, poz. 1314), obowiązującego w czasie złożenia wniosku, zwanej dalej „kwotą bazową”.

2. Opłaty ustalone zgodnie z ust. 1 zaokrągla się do pełnego złotego w ten sposób, że kwoty wynoszące mniej niż 50 groszy pomija się, a 50 i więcej groszy podwyższa się do pełnych złotych.

§ 3. Szczegółowy sposób ustalania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego, o których mowa w art. 36 ustawy, jest określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

§ 4. W przypadku złożenia wniosku o dokonanie zmian w trakcie rozpatrywania złożonego uprzednio wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, w zależności od rodzaju zmian, uiszcza się odpowiednio opłaty określone za złożenie wniosku o zmianę danych stanowiących podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub za złożenie wniosku o zmianę oznakowania opakowania, zmianę w treści ulotki lub w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej- zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004 r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005 r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ...,poz.

§ 5. 1. W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o wydanie pozwolenia w odniesieniu do produktów leczniczych różniących się postacią, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wynosi 70 % opłaty za złożenie wniosku.

2. W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o wydanie pozwolenia w odniesieniu do produktów leczniczych różniących się dawką, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wynosi 30 % opłaty za złożenie wniosku.

3. W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o wydanie pozwolenia w odniesieniu do produktów leczniczych różniących się postacią i dawką, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wynosi 100 % opłaty za złożenie wniosku.

§ 6. W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o dokonanie zmian oznakowania opakowania, zmianę w treści ulotki lub w Charakterystyce Produktu Leczniczego w odniesieniu do produktów leczniczych różniących się tylko dawką lub postacią, opłata za złożenie kolejnego wniosku wynosi 10 % opłaty za złożenie wniosku.

§ 7. Za każdy wniosek o dokonanie zmiany typu I i zmianę danych typu II, o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 31 ust. 2 ustawy, określonych we wniosku o zmianę danych stanowiących podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego - uiszcza się odrębną opłatę.

§ 8. 1. Opłaty, o których mowa w art. 18a i 19 ustawy, pobiera się za:

1) sporządzenie raportu oceniającego, o którym mowa w art. 18a ust. 2 i w art. 19 ust. 2 ustawy – w wysokości 75% opłaty za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia;

2) aktualizację raportu oceniającego-w wysokości 50 % opłaty za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia;

3) złożenie wniosku, o którym mowa w art. 18a ust. 1 i 19 ust. 1 ustawy – w wysokości opłaty za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia;

4) przygotowanie dokumentów stanowiących podstawę wszczęcia procedury wyjaśniającej - w wysokości 30 % opłaty za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia;

5) za zmianę typu IA lub IB - w wysokości opłaty za zmianę typu I, zgodnie z tabelą określoną w załączniku 1 do rozporządzenia;

6) za zmiany typu II, zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zmianę w treści ulotki i na opakowaniu - w wysokości określonych zmian, zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

2. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, w odniesieniu do produktów leczniczych różniących się postacią, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wynosi 70 % opłaty za złożenie wniosku.

3. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie produktu leczniczego na rynek składa więcej niż jeden wniosek, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, w odniesieniu do produktów leczniczych różniących się dawką, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wynosi 30 % opłaty za złożenie wniosku.

4. W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o wydanie pozwolenia w odniesieniu do produktów leczniczych różniących się postacią i dawką, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wynosi 100 % opłaty za złożenie wniosku.

§ 9. W przypadku wszczęcia procedury wzajemnego uznania, o której mowa w art. 19 ustawy, w odniesieniu do produktu leczniczego, w stosunku, do którego złożono wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zgodnie z art. 7 ust. 1 ustawy, opłatę wniesioną za złożenie tego wniosku zalicza się na poczet opłaty związanej z dopuszczeniem do obrotu w trybie art. 19 ustawy.

§ 10. W przypadku złożenia wniosku o wydanie decyzji w trybie art. 33a ust. 2 ustawy opłata wynosi 20% opłaty za wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

§ 11. Szczegółowy sposób ustalania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego, o którym mowa w art. 21a ustawy, jest określony w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

§ 12. 1. Opłaty związane z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego lub dokonaniem zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego lub z wnioskiem o przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uiszcza się na rachunek bankowy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przelewem lub przekazem pocztowym.

2. Opłaty należne z różnych tytułów uiszcza się oddzielnie.

3. Potwierdzenie uiszczenia opłaty składa się wraz z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego lub wnioskiem o dokonanie zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego lub z wnioskiem o przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

§ 13. W przypadku postępowań toczących się na podstawie art. 19 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 126, poz. 1382,

z późn. zm.³⁾) opłaty związane z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego lub dokonaniem zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego lub z wnioskiem o przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uiszcza się na rachunek bankowy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przelewem lub przekazem pocztowym.

§ 14. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2004 r. w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 180, poz. 1870 oraz z 2005 r. Nr 104, poz. 876).

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

MINISTER ZDROWIA

³⁾ Zmiany wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2001 r. Nr 154, poz. 1801, z 2002 r. Nr 32, poz. 300 i Nr 152, poz. 1266, z 2004 r. Nr 10, poz. 77, Nr 92, poz. 882 i Nr 93, poz. 896 oraz z 2006 r. Nr ..., poz.

**SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB USTALANIA OPŁAT ZWIĄZANYCH Z DOPUSZCZENIEM DO OBROTU PRODUKTU
LECZNICZEGO, O KTÓRYCH MOWA W ART. 36 USTAWY Z DNIA 6 WRZEŚNIA 2001 R. - PRAWO
FARMACEUTYCZNE**

	Wyszczególnienie	Procent kwoty bazowej
1	2	3
A	Produkty lecznicze niewymienione pod lit. B, C, D i E	
	1. Opłata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego	5.000 %
	2) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, którego substancja(e) aktywna(e) mają ugruntowane zastosowanie medyczne	4.000 %
	3) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednika referencyjnego gotowego produktu leczniczego	1.625 %
	4) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, o którym mowa w art. 15 ust. 3 ustawy	3.000 %
	5) zmianę danych typu I	250 %
	6) zmianę danych typu II	1.000 %
	2. Opłata za złożenie wniosku o:	
	1) dokonanie zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego	312,5 %
	2) dokonanie zmian w ulotce	100 %
	3) dokonanie zmian oznakowania opakowania	31,25 %
	4) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	625 %
B	1. Produkty lecznicze roślinne inne niż te, o których mowa w art. 20a ustawy, oraz produkty lecznicze homeopatyczne inne niż te, o których mowa w art. 21 ustawy	
	Opłata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego roślinnego	1.625 %
	2) zmianę danych typu I	250 %
	3) zmianę danych typu II	1000 %

	4) dokonanie zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego	312,5 %
	5) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	625 %
	6) dokonanie zmian w ulotce lub w oznakowaniu opakowania	100 %
	7) dokonanie zmian oznakowania opakowania	31,25 %
	2. Tradycyjne produkty lecznicze roślinne, o których mowa w art. 20a ustawy, oraz inne produkty pochodzenia naturalnego wydawane bez recepty, w tym proste produkty galenowe nieujęte w Farmakopei Polskiej, oleje roślinne, oleje rybne	
	Opłata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego roślinnego	600 %
	2) zmianę danych typu I	93,75 %
	3) zmianę danych typu II	250 %
	4) dokonanie zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego	125 %
	5) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	250 %
	6) dokonanie zmian w ulotce lub w oznakowaniu opakowania	50 %
C	Produkty lecznicze homeopatyczne, o których mowa w art. 21 ustawy	
	Opłata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego homeopatycznego; wniosek o dopuszczenie do obrotu może obejmować serie produktów leczniczych pochodzących z tej samej homeopatycznej grupy lub grup:	
	a) za listę zawierającą do 50 produktów	850 %
	b) za listę zawierającą od 50 do 100 produktów	1.000 %
	c) za listę zawierającą więcej niż 100 produktów	1500%
	2) zmiany porejestacyjne	125 %
	3) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	
	a) za listę zawierającą do 50 produktów	185 %
	b) za listę zawierającą od 50 do 100 produktów	365 %
	c) za listę zawierającą więcej niż 100 produktów	565%
	4) dokonanie zmian w ulotce lub w oznakowaniu opakowania	50 %
D	Produkty lecznicze przeznaczone do specjalnych celów żywieniowych,	

	antyseptyki, o których mowa w art. 17 ust. 3 ustawy,	
	Oplata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego	600 %
	2) zmianę danych typu I	93,75 %
	3) zmianę danych typu II	250 %
	4) dokonanie zmian w ulotce i oznakowaniu opakowania	50 %
	5) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	250 %
	6) dokonanie zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego	125 %
E	Nieprzetworzone surowce farmaceutyczne używane w celach leczniczych, surowce lecznicze w postaci rozdrobnionej, kopaliny lecznicze, produkty lecznicze wytwarzane metodami przemysłowymi zgodnie z przepisami Farmakopei Polskiej	
	Oplata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	250 %
	2) zmiany porejestracyjne	62,5 %
	3) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	125 %
F	Surowce farmaceutyczne przeznaczone do sporządzania leków recepturowych i aptecznych	
	Oplata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	100 %
	2) zmiany porejestracyjne	62,5 %
	3) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	62,5 %
G	Oplata za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, o którym mowa w art. 32 ustawy	250 %
H	Oplata za czynności administracyjne związane ze złożeniem dokumentacji albo za wydanie duplikatu	25 %
I	Oplata za złożenie wniosku o dokonanie innych zmian wynikających z czynności administracyjnych związanych z wydanym pozwoleniem	25 %

**SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB USTALANIA OPŁAT ZWIĄZANYCH Z DOPUSZCZENIEM DO OBROTU PRODUKTU
LECZNICZEGO, O KTÓRYCH MOWA W ART. 21a USTAWY Z DNIA 6 WRZEŚNIA 2001 R. - PRAWO
FARMACEUTYCZNE**

Wyszczególnienie	Procent kwoty bazowej
Opłata za złożenie wniosku o:	
1) wydanie pozwolenia na import równoległy	365 %
2) zmianę pozwolenia na import równoległy	185 %
3) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	312,5 %
Opłata za czynności administracyjne związane ze złożeniem dokumentacji albo za wydanie duplikatu	25 %
Opłata za złożenie wniosku o dokonanie innych zmian wynikających z czynności administracyjnych związanych z wydanym pozwoleniem	25 %

Uzasadnienie

Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego jest wykonaniem upoważnienia wynikającego z art. 36a z ustawy z dnia 6 września 2001 r.- Prawo farmaceutyczne, wprowadzonego ustawą z dnia 20 kwietnia 2004 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne w brzmieniu nadanym ustawą o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz o zmianie niektórych innych ustaw.

Projekt jest odzwierciedleniem obowiązującego rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2004 r. w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 180, poz. 1870 oraz z 2005 r. Nr 104, poz. 876), wydanego na podstawie art. 36a ustawy z dnia 6 września 2001r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.). W związku ze zmianą ustawy w zakresie opłat polegającą na wprowadzeniu zapisów odnośnie pobierania opłat w ramach procedury zdecentralizowanej i procedury wzajemnego uznawania w zakresie zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego, dodano opłatę za sporządzenie raportu oceniającego również w ramach procedury wzajemnego uznania, zmian porejestracyjnych w procedurze wzajemnego uznania oraz za przedłużenie pozwolenia na import równoległy w tym również zmianę brzmienia upoważnienia dla ministra właściwego do spraw zdrowia konieczna jest zmiana w tym zakresie.

Przedstawiony projekt określa szczegółowy sposób ustalania wysokości opłat, o których mowa w art. 36 oraz sposób ich uiszczania. Zgodnie z ustawą podmiot odpowiedzialny wnosi opłatę związaną z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego za złożenie wniosku o: wydanie pozwolenia, przedłużenie wydania terminu pozwolenia, zmianę danych stanowiących podstawę wydania pozwolenia, zmianę oznakowania opakowania w ulotce i Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz zmianę podmiotu odpowiedzialnego. Opłaty związane z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego ustala się w zależności od rodzaju produktu.

Ponadto pobierane są opłaty za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia na import równoległy, zmianę w tymże pozwoleniu a także jego przedłużenie.

Zgodnie z przepisem ustawy w ramach procedury wzajemnego uznania pobierane są opłaty między innymi za raport oceniający, za aktualizację raportu

oceniającego oraz złożenie wniosku. Wychodząc z założenia, że Polska w pierwszych latach po wejściu do Unii Europejskiej będzie w przeważającej liczbie przypadków krajem zainteresowanym, praca związana z dopuszczeniem do obrotu nie będzie odbiegała od pracy związanej z realizacją procedury narodowej. W przypadku jednak, gdy Polska zostanie wyznaczona przez podmiot odpowiedzialny jako kraj referencyjny, wiązać się to będzie z wykonaniem dodatkowej pracy związanej z dokładnym przejrzaniem dokumentacji będącej w posiadaniu Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz przygotowaniem szczegółowego raportu oceniającego (w języku angielskim). Ponadto jako kraj referencyjny, Polska będzie wykonywać dodatkową pracę administracyjną z racji obowiązku koordynowania przebiegu procedury pomiędzy wszystkimi państwami zaangażowanymi w procedurę wzajemnego uznania. Przygotowanie dokumentacji w zakresie procedury arbitrażowej wymagać będzie dodatkowej pracy zarówno merytorycznej, jak i administracyjnej. Wprowadzono zróżnicowanie cenowe związane z dopuszczeniem do obrotu produktów leczniczych roślinnych, homeopatycznych i farmakopealnych, przedłużeniem ważności pozwoleń oraz dokonywaniem zmian. Zmiana ta jest konsekwencją propozycji zmiany, jaka została zaproponowana i przyjęta do ustawy – Prawo farmaceutyczne.

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

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Projekt rozporządzenia oddziałuje na podmioty odpowiedzialne, czyli podmioty, które wnioskuje lub uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

2. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Ministerstwo Zdrowia we współpracy z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W procesie konsultacji społecznych uwzględnione zostaną w szczególności takie podmioty jak: Naczelna Izba Lekarska, Naczelna Izba Aptekarska, Naczelna Rada

Pielęgniarek i Położnych, Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Sprzętu Medycznego „POLFARMED”, Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”, Izba Gospodarcza „Apteka Polska”, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia, Stowarzyszenie Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Stowarzyszenie Techników Farmaceutycznych RP, Polskie Stowarzyszenie Producentów Leków bez Recepty PASMI, Polskie Stowarzyszenie Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych, Unia Farmaceutów Właścicieli Aptek, Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych oraz Federacja Związków Pracodawców Zakładów Opieki Zdrowotnej.

Projekt zostanie zamieszczony na stronach internetowych Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Projektowane rozporządzenie wywoła pozytywne skutki dla budżetu państwa w zakresie pobieranych opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktów leczniczych. Urząd jako jednostka budżetowa pobrane dochody będzie odprowadzał na rachunek budżetu państwa, przyczyniając się tym samym do zwiększenia wpływu do budżetu państwa. Dochody odprowadzane na rachunek budżetu państwa w zakresie pobieranych opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktów leczniczych wynosiły w roku 2005: 39 920 527,66 PLN, a w pierwszym półroczu 2006r: 20 781 952,87 PLN (wymienione dochody obejmują także opłaty za badania kliniczne). Nie sposób jednak w chwili obecnej oszacować dokładnie wpływów z importu równoległego oraz procedury zdecentralizowanej oraz z procedury wzajemnego uznania oraz zmiany podmiotu odpowiedzialnego. Przewidywalne skutki dla budżetu państwa z opłat, o których mowa w art. 36a w/w ustawy zależne są od ilości złożonych wniosków przez podmioty odpowiedzialne. Dodatkowy roczny przychód dla spraw, dla których nie było dotychczas delegacji ustawowej szacowany jest na kwotę: 18 572 666 PLN.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie powyższego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

ROZPORZĄDZENIE

MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia

w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowania produktu leczniczego i treści ulotki²⁾

Na podstawie art. 26 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.³⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa wymagania dotyczące oznakowania opakowania produktu leczniczego, z wyłączeniem produktu leczniczego weterynaryjnego, wymagania dotyczące treści ulotki oraz zakres dostępności treści ulotki w formie właściwej dla osób niewidomych i słabowidzących.

§ 2. 1. Na opakowaniu zewnętrznym produktu leczniczego, a jeżeli produkt ten nie ma opakowania zewnętrznego - na opakowaniu bezpośrednim, z zastrzeżeniem § 3 i 6, zamieszcza się następujące informacje:

- 1) z zachowaniem kolejności:
 - a) nazwę produktu leczniczego i nazwę powszechnie stosowaną, jeśli produkt zawiera tylko jedną substancję czynną i jeśli nazwa produktu jest nazwą własną; jeżeli produkt zawiera dwie lub trzy substancje czynne, podaje się nazwy powszechnie stosowane wszystkich tych substancji oddzielone znakiem „+”; w przypadku produktu leczniczego roślinnego, krwiopochodnego i immunologicznego nazwę powszechnie stosowaną według Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej lub nazwę potoczną; nazwę produktu leczniczego należy również podać w systemie Braille’a,
 - b) moc produktu leczniczego, jeżeli produkt leczniczy zawiera tylko jedną substancję czynną; jeżeli produkt zawiera dwie lub trzy substancje czynne, podaje się moc produktu w przeliczeniu na każdą z tych substancji, oddzielając znakiem "+",
 - c) określenie postaci farmaceutycznej;
- 2) zawartość substancji czynnych określoną jakościowo i ilościowo na jednostkę dawkowania, objętości lub masy, z zastosowaniem nazw powszechnie stosowanych, a w przypadku produktów leczniczych roślinnych - nazw łacińskich według Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej lub nazw potocznych;
- 3) określenie zawartości opakowania, z podaniem masy, objętości lub liczby jednostek dawkowania produktu leczniczego;

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działaniem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Przepisy niniejszego rozporządzenia wdrażają postanowienia dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.Urz. WE L 311 z 28.11.2001, str. 67; Dz.Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69).

³⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004 r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005 r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ..., poz.

- 4) wykaz substancji pomocniczych, mających działanie biologiczne, a w przypadku produktów leczniczych stosowanych pozajelitowo, miejscowo, do oczu i do inhalacji - wykaz wszystkich substancji pomocniczych;
 - 5) sposób stosowania i w razie konieczności drogę podania;
 - 6) ostrzeżenie dotyczące przechowywania w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci;
 - 7) ostrzeżenia dotyczące miejsca oraz sposobu przechowywania, jeżeli występują;
 - 8) inne ostrzeżenia specjalne, jeżeli są konieczne;
 - 9) kategorię dostępności, o której mowa w art. 23a ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 - Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”;
 - 10) termin ważności (miesiąc i rok), a dla leków gotowych, które wymagają specjalnego postępowania bezpośrednio przed ich zastosowaniem - także, jeżeli jest to niezbędne ze względu na właściwości produktu leczniczego, oznaczenie okresu przydatności po doprowadzeniu leku do postaci nadającej się do zastosowania;
 - 11) specjalne środki ostrożności, które należy zachować podczas usuwania nie zużytego produktu leczniczego lub odpadów pochodzących z produktów leczniczych, jeżeli występują;
 - 12) nazwę i adres podmiotu odpowiedzialnego oraz jeżeli jest to uzasadnione, wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii; Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego może być podany również inny wytwórca, który bierze udział w procesie wytwarzania;
 - 13) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
 - 14) numer serii;
 - 15) instrukcję użycia, szczególnie, jeżeli produkt leczniczy jest wydawany bez przepisu lekarza;
 - 16) kod kreskowy EAN UCC;
 - 17) w przypadku produktu leczniczego roślinnego przeznaczonego do tradycyjnego stosowania informację, że jego skuteczność opiera się wyłącznie na długim okresie stosowania i doświadczeniu
- z zastrzeżeniem § 7, 9, 10.

2. Oznakowanie produktu leczniczego umieszcza się na etykiecie przymocowanej do opakowania lub bezpośrednio na opakowaniu w sposób trwały.

§ 3. 1. Na umieszczonych w opakowaniach zewnętrznych, spełniających wymagania określone w § 2 i 6, opakowaniach bezpośrednich produktów leczniczych:

- 1) blistrach albo opakowaniach foliowych - zamieszcza się co najmniej następujące informacje:
 - a) nazwę produktu leczniczego określoną zgodnie z § 2 ust. 1 pkt 1 lit. a,
 - b) nazwę podmiotu odpowiedzialnego,
 - c) termin ważności (miesiąc i rok),
 - d) numer serii;

2) których oznakowanie zgodnie z wymaganiami określonymi w § 2 i 6 nie jest możliwe ze względu na małe rozmiary tych opakowań - zamieszcza się co najmniej następujące informacje:

- a) nazwę produktu leczniczego określoną zgodnie z § 2 ust. 1 pkt 1 lit. a, i - w razie konieczności - moc produktu leczniczego, postać farmaceutyczną i drogę podania,
- b) sposób stosowania, jeżeli jest to konieczne,
- c) termin ważności (miesiąc i rok),
- d) numer serii,
- e) zawartość opakowania bezpośredniego, z podaniem masy, objętości lub liczby jednostek dawki produktu leczniczego

- z zastrzeżeniem § 7, 11.

§ 4. 1. Do każdego opakowania produktu leczniczego dołącza się ulotkę, chyba że opakowanie zewnętrzne lub opakowanie bezpośrednie oznakowano zgodnie z wymaganiami określonymi w § 5.

2. Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego minister właściwy do spraw zdrowia może w uzasadnionych przypadkach wyrazić zgodę na zwolnienie z części wymagań określonych w § 5.

3. Podmiot odpowiedzialny powinien udostępnić na żądanie organizacjom pacjentów ulotkę w formie odpowiedniej dla osób niewidomych i słabowidzących.

§ 5. Ulotkę dołączaną do opakowania produktu leczniczego sporządza się zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zachowując poniższą kolejność, w ulotce zamieszcza się następujące informacje:

1) informacje umożliwiające identyfikację produktu leczniczego:

- a) nazwę produktu leczniczego określoną zgodnie z § 2 ust. 1 pkt 1 lit. a,
- b) skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, z zastosowaniem nazw, o których mowa w § 2 ust. 1 pkt 2, oraz skład jakościowy substancji pomocniczych zgodnie z § 2 ust. 1 pkt 4; w gotowej mieszaninie przygotowanej z zestawów roztworów/emulsji do sporządzania roztworów/emulsji do infuzji, znajdujących się w pojemnikach kilkukomorowych, uzyskiwanej przez zmieszanie zawartości komór po przerwaniu przegród, zawartość poszczególnych substancji czynnych należy podać w następujący sposób:
 - zawartość każdej substancji w całej objętości mieszaniny, z uwzględnieniem wszystkich wielkości opakowań, czyli dla każdej z dostępnych objętości,
 - stężenie każdej substancji w mieszaninie wyrażone w jednostkach masy na 1 ml, na 100 ml lub na 1 000 ml,
 - stężenie molowe jonów nieorganicznych i ewentualnie niektórych jonów organicznych,
 - pH sporządzonej mieszaniny,
 - osmolarność lub osmolalność sporządzonej mieszaniny,
 - ewentualnie dodatkowe ważne informacje, takie jak: całkowita zawartość aminokwasów, całkowity azot, wartość energetyczna,
- c) postać farmaceutyczną i zawartość opakowania z podaniem masy, objętości lub liczby jednostek dawkowania produktu leczniczego,

- d) określenie grupy farmakologiczno-terapeutycznej lub sposobu działania - w sposób zrozumiały dla pacjenta,
 - e) nazwę i adres podmiotu odpowiedzialnego oraz wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii; Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego może być wprowadzony inny wytwórca, który bierze udział w procesie wytwarzania;
- 2) wskazania do stosowania;
- 3) informacje niezbędne przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego:
- a) przeciwwskazania,
 - b) odpowiednie środki ostrożności związane ze stosowaniem,
 - c) interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji (np. z alkoholem, tytoniem, żywnością) mogące zaburzać działanie produktu leczniczego,
 - d) ostrzeżenia specjalne dotyczące:
 - szczególnych grup użytkowników (w szczególności dzieci, kobiet w ciąży i karmiących piersią, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z określonymi schorzeniami, takimi jak niewydolność wątroby lub nerek),
 - wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeżeli występują,
 - substancji pomocniczych, o których mowa w § 2 ust. 1 pkt 4, mających istotne znaczenie dla właściwego stosowania produktu leczniczego,
- 4) informacje niezbędne do prawidłowego stosowania produktu leczniczego, w szczególności:
- a) dawkowanie,
 - b) sposób stosowania i droga podania,
 - c) częstość stosowania z określeniem pory dnia, jeżeli to konieczne,
 - d) czas trwania leczenia, jeżeli powinien być ograniczony,
 - e) objawy i postępowanie w przypadku przedawkowania,
 - f) postępowanie w przypadku pominięcia dawki leku,
 - g) ryzyko wystąpienia zespołu z odstawienia, jeżeli to konieczne;
- 5) opis działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas prawidłowego stosowania produktu leczniczego oraz, jeżeli to konieczne, opis postępowania, które należy podjąć w razie ich wystąpienia, a ponadto wyraźne zalecenie o konieczności informowania lekarza lub farmaceuty o wystąpieniu innych niż wymienione w ulotce objawów niepożądanych;
- 6) uwagi dotyczące terminu ważności podanego na opakowaniu:
- a) ostrzeżenie o zakazie stosowania produktu leczniczego po upływie terminu ważności,
 - b) opis szczególnych warunków przechowywania, jeżeli są one wymagane,
 - c) opis zmian świadczących o pogorszeniu jakości produktu leczniczego, jeżeli to konieczne;
- 7) datę zatwierdzenia tekstu ulotki

– z zastrzeżeniem § 6, 8, 10, 12

§ 6. 1. Na opakowaniu zewnętrznym i w ulotce mogą być zamieszczone symbole lub piktogramy, mające na celu podanie w przystępniejszej formie niektórych informacji określonych w § 2 ust. 1 i w § 5, lub dodatkowe informacje dotyczące produktu leczniczego, zgodne z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jeżeli są użyteczne do celów promocji zdrowia i nie zawierają elementów reklamy. Umieszczone znaki graficzne muszą być zatwierdzone w procesie dopuszczenia do obrotu.

2. W przypadkach szczególnie istotnych dla bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego minister właściwy do spraw zdrowia może zalecić zamieszczenie odpowiednich ostrzeżeń na opakowaniu zewnętrznym, bezpośrednim i w ulotce, w formie wyróżnionej ramką.

3. Opakowanie zewnętrzne powinno mieć napisy oraz szatę graficzną w sposób łatwy odzwierciedlające moc produktu leczniczego.

§ 7. 1. Zewnętrzny karton i pojemnik produktu leczniczego zawierającego radionuklidy oznacza się zgodnie z wymogami dotyczącymi bezpieczeństwa transportu materiałów radioaktywnych, określonymi w załączniku A do Umowy europejskiej dotyczącej międzynarodowego przewozu drogowego towarów niebezpiecznych (ADR), sporządzonej w Genewie dnia 30 września 1957 r. (Dz. U. z 2002 r. Nr 194, poz. 1629).

2. Opakowania, o których mowa w ust. 1, są oznakowane następująco:

1) na etykiecie umieszczonej na osłonie zamieszcza się:

- a) informacje szczegółowe określone w § 2 ust. 1,
- b) objaśnienia znaczenia symboli użytych na fiolce i podaje się, jeżeli jest to konieczne, dla danego (określonego) czasu i określonej daty, ilości radioaktywności w dawce lub fiolce i liczbę kapsułek, a w przypadku płynów - liczbę mililitrów w pojemniku;

2) na fiolce zamieszcza się następujące informacje:

- a) nazwę lub symbol produktu leczniczego, włącznie z nazwą lub symbolem chemicznym radionuklidu,
- b) numer serii i termin ważności (miesiąc i rok),
- c) międzynarodowy symbol radioaktywności,
- d) nazwę podmiotu odpowiedzialnego,
- e) ilość radioaktywności określoną zgodnie z pkt 1 lit. b.

§ 8. Do opakowań produktów radiofarmaceutycznych, generatorów radionuklidów, zestawów radionuklidów czy prekursorów radionuklidów dołącza się szczegółową ulotkę. W ulotce zamieszcza się informacje określone w § 5 oraz podaje się, jakie środki ostrożności musi zachować użytkownik i pacjent podczas przygotowania i podawania produktu leczniczego, a także zamieszcza specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania opakowań i nie zużytej zawartości.

§ 9. Na opakowaniu zewnętrznym produktu leczniczego homeopatycznego innego niż ten, o którym mowa w art. 21 ust. 1 ustawy, a jeżeli produkt ten nie ma opakowania zewnętrznego - na opakowaniu bezpośrednim, z zastrzeżeniem § 11, zamieszcza się informacje określone w § 2 ust. 1, a ponadto informację „Homeopatyczny produkt leczniczy”.

§ 10. Na opakowaniu zewnętrznym produktu leczniczego homeopatycznego, o którym mowa w art. 21 ust. 1 ustawy, a jeżeli produkt ten nie ma opakowania zewnętrznego - na opakowaniu bezpośrednim, z zastrzeżeniem § 11, oraz w ulotce, jeżeli występuje, zamieszcza się następujące informacje:

- 1) nazwę produktu leczniczego homeopatycznego, o której mowa w art. 21 ust. 2 pkt 3 ustawy;
- 2) nazwę i adres podmiotu odpowiedzialnego;
- 3) stopień rozcieńczenia;
- 4) sposób stosowania i drogę podania;
- 5) termin ważności (miesiąc i rok);
- 6) określenie postaci farmaceutycznej i zawartości opakowania przez podanie masy, objętości lub liczby dawek produktu leczniczego homeopatycznego;
- 7) ostrzeżenia dotyczące przechowywania produktu, jeżeli występują;
- 8) ostrzeżenia specjalne dotyczące przechowywania w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci;
- 9) ostrzeżenia specjalne, jeżeli jest to konieczne;
- 10) numer serii;
- 11) numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- 12) określenie „Homeopatyczny produkt leczniczy bez wskazań leczniczych”;
- 13) zalecenie dotyczące konsultacji z lekarzem w przypadku pojawienia się niepożądanych objawów w czasie stosowania produktu homeopatycznego;
- 14) kod kreskowy EAN UCC.

§ 11. Na umieszczonych w opakowaniach zewnętrznych, spełniających wymagania określone odpowiednio w § 9 albo § 10, opakowaniach bezpośrednich produktów leczniczych homeopatycznych: blistrach lub opakowaniach foliowych zamieszcza się co najmniej następujące informacje:

- 1) nazwę produktu leczniczego homeopatycznego odpowiednio do danego produktu, o którym mowa w § 9 lub § 10;
- 2) nazwę podmiotu odpowiedzialnego;
- 3) termin ważności (miesiąc i rok);
- 4) numer serii.

§ 12. W ulotce dołączonej do opakowania produktu leczniczego homeopatycznego, o którym mowa w § 9, zamieszcza się informacje wymienione w § 5, a ponadto, w ramach informacji umożliwiających identyfikację produktu leczniczego homeopatycznego - podaje się określenie „homeopatyczny/antropozoficzny produkt leczniczy ze wskazaniami leczniczymi”.

§13. 1 Na opakowaniu zewnętrznym produktu leczniczego przeznaczonego do specjalnych celów żywieniowych, a jeżeli produkt ten nie ma opakowania zewnętrznego – na opakowaniu bezpośrednim, zamieszcza się informacje wymienione w § 2, a ponadto zamieszcza się następujące informacje:

- 1) wartość energetyczną wyrażoną w kJ i kcal oraz zawartość białka, węglowodanów i tłuszczów, wyrażoną liczbowo jako zawartość w 100 g lub 100 ml produktu występującego w obrocie i jeśli to dotyczy, na 100 g lub 100 ml produktu gotowego do użytku, zgodnie z zaleceniami wytwórcy; te informacje mogą ponadto być podane w przeliczeniu na porcję wielkości wyszczególnionej na opakowaniu, lub w przeliczeniu na porcję, pod warunkiem, że podano liczbę porcji w opakowaniu,

2) średnią zawartość każdej substancji mineralnej i każdej witaminy, obecnej w produkcie, wyrażoną liczbowo jako zawartość w 100 g lub 100 ml produktu występującego w obrocie i jeśli to dotyczy, na 100 g lub 100 ml produktu gotowego do użytku, zgodnie z zaleceniami wytwórcy; te informacje mogą ponadto być podane w przeliczeniu na posiłek wielkości wyszczególnionej na opakowaniu, lub w przeliczeniu na porcję, pod warunkiem, że podano liczbę porcji w opakowaniu;

3) osobno, zawartość składników białkowych, węglowodanów i tłuszczów i (lub) innych składników odżywczych i ich składników, których podanie jest konieczne do właściwego przewidzianego zastosowania produktu, wyrażoną liczbowo jako zawartość w 100 g lub 100 ml produktu występującego w obrocie i jeśli to dotyczy, na 100 g lub 100 ml produktu gotowego do użytku, zgodnie z zaleceniami wytwórcy; te informacje mogą ponadto być podane w przeliczeniu na posiłek wielkości wyszczególnionej na opakowaniu, lub w przeliczeniu na porcję, pod warunkiem, że podano liczbę porcji w opakowaniu;

4) informacje o osmolalności lub osmolarności, jeśli to dotyczy produktu;

5) informacje o pochodzeniu i rodzaju białek i (lub) hydrolizatów białkowych zawartych w produkcie.

2. Na opakowaniu umieszcza się następujące informacje, poprzedzone słowami „Ważne informacje” lub ich odpowiednikiem:

1) informacja o tym, że produkt musi być stosowany pod nadzorem medycznym;

2) informacja o tym, czy produkt jest odpowiedni do użytku jako wyłączone źródło pożywienia;

3) w razie potrzeby informacja, że produkt jest przewidziany dla określonej grupy wiekowej;

4) w razie potrzeby informacja, że produkt stanowi zagrożenie dla zdrowia w razie spożycia przez osoby bez chorób, zaburzeń lub stanów medycznych, dla których ten produkt jest przeznaczony.

3. Ponadto na opakowaniu umieszcza się:

1) stwierdzenie „do leczenia dietetycznego...”, gdzie wolne miejsce należy uzupełnić nazwami chorób, zaburzeń lub stanów medycznych, dla jakich produkt jest przeznaczony;

2) tam, gdzie ma to zastosowanie, informacje dotyczące stosownych środków ostrożności i przeciwwskazań;

3) opis właściwości i (lub) cech charakterystycznych czyniących produkt użytecznym, zwłaszcza odnośnie do substancji odżywczych, których ilość została zwiększona, zmniejszona, które zostały usunięte lub zmienione w inny sposób, a także racjonalne uzasadnienie stosowania produktu;

4) tam, gdzie ma to zastosowanie, ostrzeżenie, że produkt nie jest do użytku pozajelitowego.

4. Na opakowaniu umieszcza się także zalecenia dotyczące właściwego przygotowania, stosowania i przechowywania produktu po otwarciu opakowania.

§ 14. Informacje zamieszczone na opakowaniach należy przedstawiać czytelnie, zrozumiale dla użytkownika i w sposób nie dający się łatwo usunąć.

§ 15. 1. Wymagania dotyczące sposobu sporządzania oznakowania opakowań określa załącznik nr 1 do rozporządzenia.

2. Wymagania dotyczące sposobu sporządzania ulotki dla pacjenta określa załącznik nr 2 do rozporządzenia.

3. Oznakowanie opakowań produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta określa załącznik nr 3 do rozporządzenia.

§ 16. Oznakowanie opakowań oraz ulotkę sporządza się w języku polskim. Dopuszcza się równoczesne podanie informacji w innych językach, pod warunkiem zachowania zgodności treści podanej w języku polskim.

§ 17. Tekst ulotki nie może zawierać elementów promocyjnych ani podawać właściwości czy wskazań do stosowania, które nie są zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, oraz nie może zachęcać do nieuzasadnionego wskazaniami stosowania produktu leczniczego.

§ 18. Traci moc rozporządzenie 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).

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

MINISTER ZDROWIA

WYMAGANIA DOTYCZĄCE SPOSOBU SPORZĄDZANIA OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ

1. Nazwa produktu leczniczego

Informacje określone w § 2 ust. 1 pkt 1 lit. a rozporządzenia mogą być pisane różną czcionką i zamieszczane w różnych wierszach, ale tak, aby znajdowały się w jednym polu widzenia.

Nazwę własną produktu leczniczego należy zamieścić również w systemie Braille'a.

2. Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnej

Nazwa substancji czynnej

Nazwa substancji czynnej może być zamieszczona poniżej wiersza z informacją dotyczącą nazwy, mocy i postaci farmaceutycznej, lecz w jednym polu widzenia.

Zawartość substancji czynnej

A. Zawartość substancji czynnej można wyrazić jednym z następujących sposobów:

- 1) na jednostkę dawkowania;
- 2) na jednostkę objętości (jeżeli jest to właściwe dla danej postaci farmaceutycznej);
- 3) na jednostkę masy (jeżeli jest to właściwe dla danej postaci farmaceutycznej).

B. Jeżeli substancja czynna występuje w postaci związku lub pochodnej (np.: soli lub estru), to jej zawartość najlepiej wyrazić w przeliczeniu na ilość aktywnej części cząsteczki, a nie jako ilość całego związku. Jeżeli substancja czynna tworzy sole in situ, to jej zawartość wyraża się w odniesieniu do aktywnej części cząsteczki, po czym podaje się, jaka sól powstaje ("tworzy in situ sól ...").

C. Różne dawki tej samej substancji określa się w ten sam sposób (niewłaściwe jest użycie w tekście np. 250 mg i 0,25 g), przy czym należy unikać ułamków dziesiętnych, gdyż przy pisaniu tych ułamków przecinek może być łatwo pominięty. Tak więc w zakresie od 1 do 999 mg dawkę należy podawać w miligramach, a nie w gramach. W celu uniknięcia pomyłki mikrogramy zapisuje się całym słowem, a nie skrótem jednostki, chyba że nie ma możliwości zmniejszenia wielkości czcionki do 7 punktów. Dla produktów biologicznych, tam gdzie jest to możliwe, należy stosować jednostki międzynarodowe (j.m.).

D. Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego

W informacjach zamieszczonych na opakowaniach jednodawkowych produktów leczniczych do stosowania pozajelitowego zawartość substancji czynnej podaje się w przeliczeniu na 1 ml oraz na całą objętość. W informacjach na opakowaniach wielodawkowych lub o dużych objętościach (np. płyny infuzyjne) zawartość substancji czynnej podaje się odpowiednio w przeliczeniu na 1 ml, na 100 ml lub na 1.000 ml. W przypadku produktów leczniczych o dużych objętościach, zawierających sole nieorganiczne, zawartość tych soli podaje się również w milimolach.

1. Zestawy roztworów/emulsji do sporządzania roztworów/emulsji do infuzji znajdujące się w pojemnikach kilkukomorowych (mieszaninę podawaną pacjentowi uzyskuje się przez przerwanie przegród i zmieszanie zawartości komór).

W informacji na opakowaniu podaje się dane dotyczące zawartości poszczególnych substancji czynnych w gotowej mieszaninie:

- 1) zawartość każdej substancji w całej objętości mieszaniny;
- 2) stężenie każdej substancji w mieszaninie wyrażone w jednostkach masy na 1 ml, na 100 ml lub na 1.000 ml;
- 3) stężenie molowe jonów nieorganicznych i ewentualnie niektórych jonów organicznych,
- 4) pH sporządzonej mieszaniny;

- 5) osmolarność lub osmolalność sporządzonej mieszaniny;
- 6) ewentualnie dodatkowe informacje ważne dla lekarza, takie jak: całkowita ilość aminokwasów, całkowity azot, wartość energetyczna itp.

2. Koncentraty do stosowania pozajelitowego

W informacji na opakowaniu podaje się:

- 1) całkowitą zawartość substancji czynnej w opakowaniu;
- 2) zawartość substancji czynnej w 1 ml koncentratu;
- 3) zawartość substancji czynnej w 1 ml roztworu otrzymanego po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją, chyba że istnieją też inne sposoby rozcieńczania, których rezultatem są inne ostateczne stężenia substancji czynnej;
- 4) jasne sformułowanie dotyczące sposobu rozcieńczania (np. "rozcieńczyć przed użyciem - patrz ulotka").

3. Proszek do sporządzania roztworu do podawania pozajelitowego

W informacji na opakowaniu podaje się:

- 1) całkowitą zawartość substancji czynnej w opakowaniu;
- 2) zawartość substancji czynnej w 1 ml roztworu otrzymanego po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją, chyba że istnieją też inne sposoby rozcieńczania, których rezultatem są inne ostateczne stężenia substancji czynnej;
- 3) jasne sformułowanie dotyczące sposobu rozcieńczania (np. "rozcieńczyć przed użyciem - patrz ulotka").

4. Rozpuszczalniki przeznaczone do rozcieńczania koncentratu lub rozpuszczania proszku do podawania pozajelitowego

W informacji na opakowaniu podaje się objętość rozpuszczalnika możliwą do pobrania z opakowania.

E. Systemy transdermalne

W informacji na opakowaniu podaje się:

- 1) zawartość substancji czynnych w jednym plastrze;
- 2) średnią dawkę dostarczaną pacjentowi w jednostce czasu (np. dawkę wchłoniętą w ciągu godziny, doby);
- 3) powierzchnię przylegania.

Każdą z tych informacji podaje się w sposób przejrzysty i oddzielnie, tak aby można je było odróżnić od siebie i aby nie mogło nastąpić pomylenie tych informacji podczas wydawania produktu leczniczego.

F. Preparaty wielodawkowe stałe i półpłynne (proszki niedzielone, granulaty, maści i kremy)

Zawartość substancji czynnej określa się w odniesieniu do jednostki dawkowania albo na gram, albo jako procent.

G. Implanty i wkładki wewnątrzmaciczne (zaliczone do produktów leczniczych)

W informacji na opakowaniu podaje się:

- 1) zawartość substancji czynnych w jednym implancie lub wkładce;

- 2) średnią dawkę dostarczaną pacjentowi w jednostce czasu (np. dawkę uwolnioną i wchłoniętą w ciągu godziny, doby);
- 3) całkowity czas (np. godziny, dni), w którym ta średnia dawka będzie dostarczana.

3. Postać farmaceutyczna i jej zawartość w opakowaniu

Określając postać farmaceutyczną, należy korzystać z aktualnego ujednoliconego nazewnictwa Farmakopei Polskiej lub wykazu terminów standardowych Farmakopei Europejskiej. Lista ta zawiera również skrócone nazwy niektórych postaci farmaceutycznych, jednak można je stosować wyłącznie na małych etykietach, gdy nie ma miejsca na zamieszczenie pełnej nazwy pisanej czcionką wielkości 7 punktów.

Zawartość produktu leczniczego w opakowaniu określa się, podając odpowiednio masę, objętość, liczbę dawek (liczbę dawek roztworu, liczbę rozpyleń inhalatora itp.), liczbę jednostek dawkowania lub wielkość opakowania.

4. Sposób podawania i droga podania

Określając drogę podania, należy korzystać z aktualnego ujednoliconego nazewnictwa Farmakopei Polskiej oraz z wykazu terminów standardowych Farmakopei Europejskiej. Niektóre z tych informacji są szczególnie potrzebne w przypadku produktów leczniczych dostępnych bez recepty.

5. Termin ważności

A. Określenie terminu ważności

Termin ważności należy wyrażać w sposób zrozumiały, niezaszyfrowany, z podaniem miesiąca i roku, przy czym miesiąc przedstawia się jako 2 cyfry lub co najmniej 3 litery, a rok - jako 4 cyfry. Termin ważności zamieszczony na produktach leczniczych, podający miesiąc i rok, należy rozumieć jako określenie ostatniego dnia danego miesiąca w tym roku.

B. Określenie okresu trwałości po otwarciu opakowania

Jeżeli trwałość danego produktu leczniczego jest zmniejszona, np. w wyniku rozcieńczania, zmieszania z rozpuszczalnikiem lub otwarcia opakowania, podaje się maksymalny okres ważności produktu leczniczego. Ponadto jeżeli maksymalny okres przydatności zależy od sposobu rozpuszczania lub rodzaju rozpuszczalnika, w informacji na opakowaniu zamieszcza się zalecenie zapoznania się z informacją znajdującą się w ulotce.

W przypadku niektórych produktów, takich jak produkty radiofarmaceutyczne lub niektóre szczepionki, może być konieczne dokładniejsze określenie zarówno daty ważności, jak i czasu przechowywania po otwarciu pojemnika lub pierwszym użyciu produktu (podanie godziny, dnia, miesiąca i roku).

Na małych opakowaniach bezpośrednich zamiast określenia *Termin ważności* można użyć skrótu *EXP* z koniecznością objaśnienia znaczenia skrótu na opakowaniu zewnętrznym lub, jeśli to niemożliwe, w Ulotce dla pacjenta w pkt 5: *Termin ważności (EXP)*.

6. Warunki przechowywania

Warunki przechowywania w informacji na opakowaniu podaje się zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Jeżeli to konieczne, zamieszcza się dalsze krótkie wyjaśnienie dotyczące warunków przechowywania, w języku zrozumiałym dla pacjenta. Jeżeli jest to konieczne, zamieszcza się również ostrzeżenie o widocznych oznakach rozkładu produktu.

7. Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego; dotyczy podmiotu posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

8. Numer (lub numery) pozwolenia; dotyczy numeru (numerów) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

9. Numer serii; dotyczy numeru zwalnianej serii u wytwórcy. Na małych opakowaniach bezpośrednich zamiast określenia *Numer serii* można użyć skrótu *Lot* z koniecznością objaśnienia znaczenia skrótu na opakowaniu zewnętrznym lub, jeśli to niemożliwe, w ulotce dla pacjenta w pkt 5: *Numer serii (Lot)*.

10. Przykłady symboli lub piktogramów, które mogą być zamieszczane na opakowaniach:

- 1) piktogram znaku drogowego zakazującego (grafika) - produkty lecznicze silnie upośledzające sprawność psychofizyczną; bezwzględny zakaz prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu przez 24 godziny po zastosowaniu;
- 2) piktogram znaku drogowego ostrzegawczego (grafika) - produkty lecznicze, które mogą upośledzać sprawność psychofizyczną; jeżeli przepisana dawka i droga podania wskazują, że w okresie stosowania może pojawić się wyraźne upośledzenie sprawności psychofizycznej, to należy udzielić pacjentowi wskazówek co do konieczności zachowania szczególnej ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu lub o konieczności czasowego zaniechania takich czynności;
- 3) piktogram oka (grafika) - produkty lecznicze podawane do oka;
- 4) piktogram ucha (grafika) - produkty lecznicze podawane do ucha;
- 5) piktogram nosa - produkty lecznicze podawane do nosa;
- 6) piktogram profilu twarzy wraz z rozpylanym aerozolem - aerozole do wdychania;
- 7) piktogram radioaktywności - produkty lecznicze zawierające radionuklidy.

11. Do oznakowania opakowania produktu leczniczego stosuje się odpowiednio przepisy części I-IV załącznika nr 2 do rozporządzenia, z zastrzeżeniem ust. 12.

12. Jeżeli w przypadku niektórych produktów leczniczych spełnienie wymagań wymienionych w części I załącznika nr 2 do rozporządzenia jest utrudnione, należy podejmować wszelkie możliwe działania w celu zwiększenia powierzchni oznakowania, bez zmiany rozmiaru opakowania. Np. etykietę można wydłużyć i poszerzyć albo tekst obrócić o 90°, bez zmiany wielkości opakowania. Gdy wielkość etykiety jest z konieczności bardzo ograniczona, pierwszeństwo mają informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu.

WYMAGANIA DOTYCZĄCE SPOSOBU SPORZĄDZANIA ULOTKI DLA PACJENTA

I. Rozmiar i rodzaj czcionki

Informacje zamieszczane w ulotkach leków gotowych drukuje się czcionką wielkości co najmniej 7 punktów Didota lub taką, aby wysokość najmniejszej czcionki wynosiła 1,4 mm, z odstępem między wierszami wynoszącym co najmniej 3 mm.

Należy unikać pisania słów wielkimi literami (wersalikami). Rodzaj druku musi być łatwo czytelny.

II. Kolor druku

Litery należy drukować w takim kolorze, który wyraźnie odróżnia się od tła. Nagłówki można wyróżniać, drukując je w kolorze innym niż pozostały tekst. W kolorze czerwonym można drukować jedynie bardzo ważne ostrzeżenia.

III. Format dla niewidomych i słabowidzących

Podmiot odpowiedzialny powinien udostępnić na żądanie organizacjom pacjentów ulotkę w formacie odpowiednim dla osób niewidomych i słabowidzących.

IV. Papier

Do długich ulotek sugeruje się wykorzystanie formatu A4 lub A5.

Nie należy stosować papieru o gramaturze mniejszej niż 40 g/m².

V. Zawartość ulotki

1. W ulotce dla pacjenta należy zamieszczać informacje zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, sformułowane w sposób łatwo zrozumiały dla pacjenta. Jeżeli używa się terminów naukowych lub specjalistycznych, podaje się ich wyjaśnienie. Należy posługiwać się terminologią z aktualnego ujednoliconego nazewnictwa Farmakopei Polskiej oraz z aktualnej Listy Terminologii Standardowej Farmakopei Europejskiej. Niekiedy jednak może być konieczne wyjaśnianie niektórych terminów w sposób zrozumiały dla pacjenta.

2. Nagłówki

Nagłówki i podtytuły należy wyróżnić. Można uniknąć powtarzania informacji poprzez wprowadzenie odnośników do innych części ulotki. Nagłówki należy wówczas ponumerować, aby w razie konieczności wprowadzenia odnośników do innych części ulotki łatwe było odnalezienie miejsca, w którym zawarta jest dana informacja. Stosowanie więcej niż dwóch poziomów podtytułów może wpłynąć niekorzystnie na czytelność ulotki.

3. Styl

Należy używać strony czynnej, formy bezosobowej. Jeżeli jest to tylko możliwe, należy unikać długich zdań (np. dłuższych niż 20 słów). Zaleca się, aby w wierszu było nie więcej niż 70 liter. Należy unikać zdań podrzędnie złożonych. Jeżeli podaje się wyliczenia, należy wyraźnie oddzielać poszczególne punkty; można używać kropek, przecinków, kresek, a także znaków specjalnych, jak duża czarna kropka. Grupę wyróżnianych pozycji zamieszcza się po dwukropku i kończy kropką. W wyliczeniach należy używać jak najmniejszej liczby słów i nie więcej niż jednego zdania. Na liście wyliczeń nie należy zamieszczać więcej niż 9 elementów pojedynczych lub nie więcej niż 5 elementów złożonych. Należy unikać skrótów. Nazwę produktu leczniczego można zastępować zaimkiem (np. on) dopóty, dopóki z kontekstu zdania jasno wynika, do czego się odnosi.

4. Wszędzie, gdzie jest to możliwe, należy wyjaśniać powody poszczególnych zaleceń. Zalecenie jednak należy podać na początku, np. "pacjenci z astmą powinni stosować produkt leczniczy X ostrożnie, gdyż może on spowodować napad duszności".

5. Dodatkowo można zamieszczać symbole lub piktogramy, określone w załączniku nr 1 do rozporządzenia, ale tylko gdy dzięki nim informacja jest bardziej zrozumiała dla pacjenta. Piktogramy nie mogą zawierać elementów reklamy.

6. Należy unikać nieuzasadnionego używania wersalików (wielkich liter), ponieważ zmniejsza to czytelność pozostałych informacji. Wersaliki można jednak stosować w celu podkreślenia ważnej informacji.

VI. Grupy produktów

Jeśli produkty różnią się zawartością substancji czynnej i postacią farmaceutyczną, należy opracować do nich osobne ulotki. W niektórych przypadkach może być jednak celowe zamieszczanie w ulotce informacji o innych dostępnych postaciach i dawkach tego samego produktu leczniczego, jeżeli identyczne są:

- 1) wskazania;
- 2) dawkowanie;
- 3) droga podania;
- 4) przeciwwskazania, działania niepożądane, ostrzeżenia i środki ostrożności.

Również w przypadku produktów leczniczych dostępnych bez recepty może być celowe odniesienie do innych postaci farmaceutycznych, np. w ulotce do tabletek, które nie są zalecane dla dzieci, można wskazać, że istnieje również roztwór do podawania doustnego.

VII. Produkty nie przeznaczone do samodzielnego stosowania przez pacjentów

1. Do produktów leczniczych podawanych w szpitalu można dołączyć osobne ulotki do rozprowadzania wśród pacjentów. Mogą mieć one na przykład formę bloczka ulotek z oddzielnymi kartkami do wrywania, dołączonego do opakowania produktu leczniczego razem z Charakterystyką Produktu Leczniczego przeznaczoną dla personelu szpitalnego. Jeżeli ulotka dla pacjenta jest dostarczana osobno, wytwórca produktu leczniczego powinien przedsięwziąć odpowiednie kroki w celu umożliwienia personelowi szpitalnemu dostarczania pacjentom aktualnej wersji ulotki.

2. W przypadku produktów leczniczych podawanych przez personel medyczny informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego przeznaczone dla personelu szpitalnego (w tym instrukcja dotycząca podania) mogą być zamieszczone na końcu ulotki w formie fragmentu kartki nadającej się do oderwania przed wręczeniem właściwej ulotki pacjentowi.

OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ – zalecane wzorce

[Tytuły w ramkach zamieszczane są wyłącznie w celu ułatwienia wnioskodawcy wypełnienia wzorca.

Nie są one jednak drukowane na ostatecznym opakowaniu produktu leczniczego. Nawiasy <> pozwalają na użycie którejs z proponowanych opcji lub obydwu i po dokonaniu wyboru należy je usunąć. Nawiasy {} należy odpowiednio wypełnić i po wypełnieniu usunąć. W nawiasach [] znajdują się wyjaśnienia, których nie należy zamieszczać w projekcie oznakowania, służą one wyłącznie ułatwieniu przygotowania oznakowania produktu leczniczego.]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA <OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH> <ORAZ>
<OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH>**

{RODZAJ OPAKOWANIA}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{Nazwa (własna) moc postać farmaceutyczna}
{Substancja(e) czynna(e)}

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

<Lek wydawany z przepisu lekarza.>
<Lek wydawany bez przepisu lekarza.>

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAILLE'M

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

{RODZAJ OPAKOWANIA}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{Nazwa (własna) moc postać farmaceutyczna}
{Substancja(e) czynna(e)}

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

{Nazwa}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

{RODZAJ OPAKOWANIA}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

{Nazwa (własna) moc postać farmaceutyczna}
{Substancja(e) czynna(e)}
{Droga podania}

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA – zalecany schemat

[Tytuły w ramach zamieszczane są wyłącznie w celu ułatwienia wnioskodawcy wypełnienia wzorca. Nie są one jednak drukowane na ostatecznym opakowaniu produktu leczniczego. Nawiasy <> pozwalają na użycie którejś z proponowanych opcji lub obydwu i po dokonaniu wyboru należy je usunąć. Nawiasy {} należy odpowiednio wypełnić i po wypełnieniu usunąć. W nawiasach [] znajdują się wyjaśnienia, których nie należy zamieszczać w projekcie ulotki, służą one wyłącznie ułatwieniu przygotowania ulotki dla pacjenta.]

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

{Nazwa (własna) moc postać farmaceutyczna}
{Substancja(e) czynna(e)}

[W ulotkach produktów leczniczych dostępnych bez przepisu lekarza:]

<Należy zapoznać się z treścią ulotki przed <zastosowaniem> <zażyciem> leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do <lekarza> <lub> <farmaceuty>, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- <Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.>
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić <lekarza> <lub> <farmaceutę>.>

[W ulotkach produktów leczniczych wydawanych z przepisu lekarza:]

<Należy przeczytać uważnie całą ulotkę, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Lek ten jest dostępny bez recepty, aby można było leczyć niektóre schorzenia bez pomocy lekarza.

Aby jednak uzyskać dobry wynik leczenia, należy <zażywać> <stosować> <lek> X ostrożnie.

- Należy zachować tę ulotkę, aby można ją było przeczytać ponownie w razie potrzeby.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli objawy nasilą się lub nie ustąpią <po {liczba} dniach>, należy skontaktować się z lekarzem.>
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić <lekarza> <lub> <farmaceutę>.>

Spis treści ulotki:

1. Co to jest <lek> X i w jakim celu się go stosuje?
2. Informacje ważne przed <zastosowaniem> <zażyciem> <leku> X.
3. Jak <stosować> <zażywać> <lek> X?
4. Możliwe działania niepożądane.
5. Jak przechowywać <lek> X?
6. Inne informacje.

1. CO TO JEST <LEK> X I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE?

<Produkt przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.>

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED <ZASTOSOWANIEM> <ZAŻYCIEM> <LEKU> X

Kiedy nie <stosować> <zażywać> <leku> X

- <jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na {substancja(e) czynna(e)} lub którykolwiek z pozostałych składników <leku> X.>
- <jeśli u pacjenta występuje...>

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując <lek> X?

- <jeśli...>
- <gdy...>
- <Przed zastosowaniem <leku> X...>

<Stosowanie> <Zażywanie> <leku> X z innymi lekami

<Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.>

<Stosowanie> <Zażywanie> <leku> X z jedzeniem i pićm

Ciąża i karmienie piersią

<Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się <lekarza> <lub> <farmaceuty>.>

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

- <Nie prowadzić <pojazdów mechanicznych, ponieważ ...>>
- <Nie obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych ani nie posługiwać się narzędziami.>

Ważne informacje o niektórych składnikach <leku> X

3. JAK <STOSOWAĆ> <ZAŻYWAĆ> <LEK> X?

<< Lek> X należy zawsze <stosować> <zażywać> zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się <lekarzem> <lub> <farmaceutą>.<Zazwyczaj stosowana dawka leku X, to ...>

<Zastosowanie> <Zażycie> większej niż zalecana dawki <leku> X

Pominięcie <zastosowania> <zażycia> <leku> X

<Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej <tabletki> <dawki> <...>.>

Przerwanie stosowania <leku> X

<W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do <lekarza> <lub> <farmaceuty>.>

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, <lek> X może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić <lekarza> <lub> <farmaceutę>.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ <LEK> X?

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować <leku> X po upływie terminu ważności zamieszczonego na <etykiecie> <kartoniku> <butelce> <...> <po {skrót stosowany do opisu terminu ważności}> <Termin ważności <(EXP)> oznacza ostatni dzień danego miesiąca>.

<Nie stosować <leku> X, jeśli widoczne są {opisać widoczne oznaki zepsucia}>.

<Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.>

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera <lek> X

- Substancją(ami) czynną(y) leku jest (sa)...
- Inne składniki leku to.....

Jak wygląda <lek> X i co zawiera opakowanie?**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

<----->

<Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:>>

UZASADNIENIE

Rozporządzenie jest wykonaniem upoważnienia ustawowego zawartego w art. 26 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.).

Przedstawia wymagania dotyczące oznakowania opakowania produktu leczniczego oraz treści ulotek zawarte w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67; Dz.Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69).

Rozporządzenie uwzględnia zmiany wynikające z dyrektywy 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz wynikające z dyrektywy 2004/24/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu dotyczącego produktów leczniczych stosowanych u ludzi, w odniesieniu do tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych, jak również zmiany wynikające z dyrektywy 2004/28/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniającej dyrektywę 2001/82/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych.

Przedmiotowy projekt jest dostosowaniem przepisów prawa polskiego do uregulowań Unii Europejskiej.

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Podmioty odpowiedzialne, pacjenci oraz Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

2. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje żadnych skutków finansowych dla budżetu państwa polegających na zwiększeniu wydatku lub zmniejszeniu dochodów.

3. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Ministerstwo Zdrowia we współpracy z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W procesie konsultacji zostaną uwzględnione między innymi podmioty zrzeszające przedsiębiorców z branży farmaceutycznej.

Projekt zostanie zamieszczony na stronie internetowej Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem
do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego**

Na podstawie art. 36a ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa szczegółowy sposób ustalania wysokości opłat, o których mowa w art. 36 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”, związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego oraz sposób ich uiszczania.

§ 2. 1. Opłaty, o których mowa w § 1, są ustalane w stosunku procentowym do kwoty minimalnego wynagrodzenia za pracę, ustalonego na podstawie przepisów ustawy z dnia 10 października 2002r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę (Dz. U. Nr 200, poz. 1679, z 2004r. Nr 240, poz. 2407 oraz 2005 r. Nr 157, poz. 1314), obowiązującego w czasie złożenia wniosku, zwanej dalej „kwotą bazową”.

2. Opłaty ustalone zgodnie z ust. 1 zaokrągla się do pełnego złotego w ten sposób, że kwoty wynoszące mniej niż 50 groszy pomija się, a 50 i więcej groszy podwyższa się do pełnych złotych.

§3. Szczegółowy sposób ustalania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, o których mowa w art. 36 ustawy, jest określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej- zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr , poz. .

§ 4. W przypadku złożenia wniosku o dokonanie zmian w trakcie rozpatrywania złożonego uprzednio wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, w zależności od rodzaju zmian, uiszcza się odpowiednio opłaty określone za złożenie wniosku o zmianę danych stanowiących podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub za złożenie wniosku o zmianę oznakowania opakowania, w treści ulotki lub w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego.

§ 5. 1. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o wydanie pozwolenia w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych różniących się postacią, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 70% opłaty za złożenie wniosku.

2. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o wydanie pozwolenia w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych różniących się dawką, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 30% opłaty za złożenie wniosku.

3. W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o wydanie pozwolenia w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych różniących się postacią i dawką, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 100% opłaty za złożenie wniosku.

§ 6. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o dokonanie zmian oznakowania opakowania, w treści ulotki lub w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych różniących się tylko dawką lub postacią, opłata za złożenie kolejnego wniosku wynosi 10% opłaty za złożenie wniosku.

§ 7. Za każdy wniosek o dokonanie zmiany danych typu I i zmianę danych typu II, o których mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 31 ust. 2 ustawy, określonych we wniosku o zmianę danych stanowiących podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego - uiszcza się odrębną opłatę.

§ 8. 1. Opłaty, o których mowa w art. 18a i 19 ustawy, pobiera się za:

1) wydanie raportu oceniającego, o którym mowa w art. 18a ust. 2 i w art. 19 ust. 2 ustawy – w wysokości 75% opłaty za wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia;

2) aktualizację raportu oceniającego - w wysokości 50 % opłaty za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia;

3) złożenie wniosku, o którym mowa w art. 18a ust. 1 i 19 ust. 1 ustawy – w wysokości opłaty za wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia;

4) przygotowanie dokumentów stanowiących podstawę wszczęcia procedury wyjaśniającej - w wysokości 30 % opłaty za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia;

5) za zmianę typu IA lub IB - w wysokości opłaty za zmianę typu I, zgodnie z tabelą określoną w załączniku 1 do rozporządzenia;

6) za zmiany typu II, zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, w treści ulotki i na opakowaniu - w wysokości określonych zmian, zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

2. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek, o którym mowa w art. 18a ust. 1 i 19 ust. 1 ustawy, w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych różniących się postacią, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 70 % opłaty za złożenie wniosku.

3. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek, o którym mowa w art. 18a ust. 1 i 19 ust. 1 ustawy, w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych różniących się dawką, opłata za złożenie kolejnego

wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 30 % opłaty za złożenie wniosku.

4. W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny składa więcej niż jeden wniosek o wydanie pozwolenia w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych różniących się postacią i dawką, opłata za złożenie kolejnego wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego wynosi 100% opłaty za złożenie wniosku.

§ 9. W przypadku wszczęcia procedury wzajemnego uznania, o której mowa w art. 19 ustawy, w odniesieniu do produktu leczniczego weterynaryjnego, w stosunku, do którego złożono wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z art. 7 ust. 1 ustawy, opłatę wniesioną za złożenie tego wniosku zalicza się na poczet opłaty związanej z dopuszczeniem do obrotu w trybie art. 19 ustawy.

§ 10. Szczegółowy sposób ustalania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, o którym mowa w art. 21a ustawy, jest określony w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

§ 11. 1. Opłaty związane z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego lub dokonaniem zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego lub z wnioskiem o przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uiszcza się na rachunek bankowy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przelewem lub przekazem pocztowym.

2. Opłaty należne z różnych tytułów uiszcza się oddzielnie.

3. Potwierdzenie uiszczenia opłaty składa się wraz z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego lub wnioskiem o dokonaniem zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego lub z wnioskiem o przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

§ 12. W przypadku złożenia wniosku o wydanie decyzji, w trybie art. 33a ust. 2 ustawy, opłata wynosi 20% opłaty za wydanie pozwolenia na dopuszczenie do

obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego zgodnie z tabelą określoną w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

§ 13. W przypadku postępowań toczących się na podstawie art. 19 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 126, poz. 1382, z późn. zm.³⁾) opłaty związane z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego lub dokonaniem zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego lub z wnioskiem o przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, uiszcza się na rachunek Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przelewem lub przekazem bankowym.

§ 14. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lipca 2006r. w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego (Dz. U. Nr 142, poz. 1024).

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

MINISTER ZDROWIA

W POROZUMIENIU:

MINISTER ROLNICTWA I ROZWOJU WSI

³⁾Zmiany wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2001 r. Nr 154, poz. 1801, z 2002 r. Nr 32, poz. 300 i Nr 152, poz. 1266, z 2004 r. Nr 10, poz. 77, Nr 92, poz. 882 i Nr 93, poz. 896 oraz z 2006 r. Nr , poz. .

Załącznik nr 1

**SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB USTALANIA OPŁAT ZWIĄZANYCH Z DOPUSZCZENIEM DO OBROTU
PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO, O KTÓRYCH MOWA W ART. 36 USTAWY Z
DNIA 6 WRZEŚNIA 2001R. – PRAWO FARMACEUTYCZNE**

	Wyszczególnienie	Procent kwoty bazowej
1	2	3
A	Produkty lecznicze weterynaryjne niewymienione w lit. B, C, D, E i F:	
	Opłata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego weterynaryjnego z zastrzeżeniem lit. a:	3500%
	a) przeznaczonego dla owadów użytkowych, ryb hodowlanych, zwierząt futerkowych	937,5%
	2) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, którego substancja (-e) czynna (-e) mają ugruntowane zastosowanie medyczne zastrzeżeniem lit. a:	2500%
	a) przeznaczonego dla owadów użytkowych, ryb hodowlanych, zwierząt futerkowych	600%
	3) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, o którym mowa w art. 15a ust. 11 ustawy, z zastrzeżeniem lit. a:	1500%
	a) przeznaczonego dla owadów użytkowych, ryb hodowlanych, zwierząt futerkowych	375%
		230%
	4) zmianę danych typu I	950%
	5) zmianę danych typu II	
	6) dokonanie zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego	212,5%
		75%
	7) dokonanie zmian w ulotce	25%
	8) dokonanie zmian oznakowania opakowania	
	9) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego z zastrzeżeniem lit. a:	625%
	a) przeznaczonego dla owadów użytkowych, ryb hodowlanych, zwierząt futerkowych	312,5%

B	Produkty lecznicze roślinne w tym produkty, o których mowa w art. 20a ustawy:	
	Oplata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego roślinnego,	625%
	2) zmianę danych typu I	62,5%
	3) zmianę danych typu II	187,5%
	4) dokonanie zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego	75%
	5) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	162,5%
	6) dokonanie zmian w ulotce lub oznakowaniu opakowania	25%
C	Produkty lecznicze weterynaryjne homeopatyczne, o których mowa w art. 21 ustawy:	
	Oplata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego homeopatycznego; wniosek o dopuszczenie do obrotu może obejmować serie produktów leczniczych weterynaryjnych pochodzących z tej samej homeopatycznej grupy lub grup:	
	a) za listę zawierającą do 50 produktów	600%
	b) za listę zawierającą od 50 produktów do 100 produktów	850%
	c) za listę zawierającą więcej niż 100 produktów	1000%
	2) zmiany porejestracyjne	100%
	3) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	
	a) za listę zawierającą 50 produktów;	150%
	b) za listę zawierającą od 50 produktów do 100 produktów	250%
	c) za listę zawierającą więcej niż 100 produktów	500%
	4) dokonanie zmian w ulotce lub oznakowaniu opakowania	25%
D	Produkty lecznicze weterynaryjne – antyseptyki:	
	Oplata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego	400%
	2) zmianę typu I	100%
	3) zmianę typu II	250%
	4) dokonanie zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego	75%
	5) dokonanie zmiany w ulotce	50%
	6) dokonanie zmiany w oznakowaniu opakowania	25%
	7) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	250%
E	Produkty lecznicze weterynaryjne, o których mowa w art. 20 ustawy	

	Oplata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	125%
	2) zmiany porejestracyjne	25%
	3) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	62,5%
F	Surowce farmaceutyczne przeznaczone do sporządzania leków recepturowych i aptecznych:	
	Oplata za złożenie wniosku o:	
	1) wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	100%
	2) przedłużenie terminu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	62,5%
	3) zmiany porejestracyjne	62,5%
G	Oplata za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego, o którym mowa w art. 32 ustawy	250%
H	Oplata za czynności administracyjne związane z ze złożeniem dokumentacji albo wydaniem duplikatu	25%
I	Oplata za złożenie wniosku o dokonanie innych zmian wynikających z czynności administracyjnych związanych z wydanym pozwoleniem	25%

**SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB USTALANIA OPŁAT ZWIĄZANYCH Z DOPUSZCZENIEM DO OBROTU
PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO, O KTÓRYM MOWA W ART. 21a UST. 9
USTAWY Z DNIA 6 WRZEŚNIA 2001R. – PRAWO FARMACEUTYCZNE**

Wyszczególnienie	Procent kwoty bazowej
1) Opłata za złożenie wniosku o:	
a) wydanie pozwolenia na import równoległy	365%
b) zmianę pozwolenia na import równoległy	185%
c) przedłużenie terminu ważności na import równoległy	312,5%
2) Opłata za czynności administracyjne związane z ze złożeniem dokumentacji albo wydaniem duplikatu	25%
3) Opłata za złożenie wniosku o dokonanie innych zmian wynikających z czynności administracyjnych związanych z wydanym pozwoleniem	25%

Uzasadnienie

Projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego stanowi wykonanie upoważnienia wynikającego z art. 36a z ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

Projekt jest odzwierciedleniem obowiązującego dotychczas rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lipca 2006r. w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego (Dz. U. Nr 142, poz. 1024), wydanego na podstawie art. 36 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.) . W związku ze zmianą ustawy w zakresie opłat polegającą w szczególności na wprowadzeniu przepisów odnośnie do pobierania opłat w ramach procedury zdecentralizowanej, dodaniu opłat w zakresie procedury wzajemnego uznania, czy też dotyczących pozwolenia na import równoległy, w tym również zmianę brzmienia upoważnienia dla Ministra Zdrowia konieczna jest zmiana w tym zakresie.

Przedstawiony projekt określa szczegółowy sposób ustalania wysokości opłat, o których mowa w art. 36 oraz sposób ich uiszczania. Zgodnie z ustawą podmiot odpowiedzialny wnosi opłatę związaną z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego za złożenie wniosku o: wydanie pozwolenia, przedłużenie wydania terminu pozwolenia, zmianę danych stanowiących podstawę wydania pozwolenia, zmianę oznakowania opakowania w ulotce i Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego oraz zmianę podmiotu odpowiedzialnego. Opłaty związane z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego ustala się w zależności od rodzaju produktu.

Ponadto pobierane są opłaty za złożenie wniosku o wydanie pozwolenia na import równoległy, przedłużenie pozwolenia oraz zmianę w tymże pozwoleniu. Mając na uwadze, iż w UE opłaty za powyższe wynoszą średnio od 1500 do 3000 EUR (wyjątkowo wysokie są w Wielkiej Brytanii -5 tys. funtów; w Niemczech opłata za wydanie decyzji w sprawie zezwolenia na import równoległy wynosi 1380 EUR, w przypadku zmiany zezwolenia, która wymaga decyzji właściwego organu, opłata za zmianę zezwolenia – 1120 EUR, zaś w przypadku zmiany rozmiaru opakowania 260 EUR; w Hiszpanii, opłata za postępowanie w sprawie wydania zezwolenia na import

równoległy wynosi 625 EUR, a zmiana podlega opłacie w wysokości 310EUR) zaproponowano kwotę ok. 3000 zł i 1500 zł .

Zgodnie z przepisem ustawy w ramach procedury wzajemnego uznania pobierane są opłaty między innymi za raport oceniający, za aktualizację raportu oceniającego oraz złożenie wniosku. Wychodząc z założenia, że Polska w pierwszych latach po wejściu do Unii Europejskiej będzie w przeważającej liczbie przypadków krajem zainteresowanym, praca związana z dopuszczeniem do obrotu nie będzie odbiegała od pracy związanej z realizacją procedury narodowej. W przypadku jednak, gdy Polska zostanie wyznaczona przez podmiot odpowiedzialny jako kraj referencyjny, wiązać się to będzie z wykonaniem dodatkowej pracy związanej z dokładnym przejrzaniem dokumentacji będącej w posiadaniu Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz przygotowaniem szczegółowego raportu oceniającego (w języku angielskim). Ponadto jako kraj referencyjny, Polska będzie wykonywać dodatkową pracę administracyjną z racji obowiązku koordynowania przebiegu procedury pomiędzy wszystkimi państwami zaangażowanymi w procedurę wzajemnego uznania. Przygotowanie dokumentacji w zakresie procedury arbitrażowej wymagać będzie dodatkowej pracy zarówno merytorycznej, jak i administracyjnej. Wprowadzono zróżnicowanie cenowe związane z dopuszczeniem do obrotu referencyjnych produktów leczniczych weterynaryjnych, produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w art. 15a ust. 6 oraz produktów leczniczych weterynaryjnych homeopatycznych, przedłużeniem ważności pozwoleń oraz dokonywaniem zmian, zależnie od listy produktów homeopatycznych bez wskazań terapeutycznych załączanej do odpowiedniego wniosku. Wzrost kwot w cenniku uwzględnia wysokość opłaty w państwach członkowskich Unii Europejskiej o zbliżonym produkcie narodowym brutto na jednego mieszkańca oraz nakład pracy związanej z wykonaniem danej czynności i poziom kosztów ponoszonych przez Urząd Rejestracji.

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

Przedmiotowy projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Projekt rozporządzenia oddziałuje na podmioty odpowiedzialne, czyli podmioty, które wnioskuje lub uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

2. Konsultacje społeczne

W procesie konsultacji zostaną uwzględnione wszystkie resorty oraz Naczelna Izba Lekarska, Naczelna Izba Aptekarska, Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych, Instytut Leków, oraz podmioty zrzeszające przedsiębiorców - Stowarzyszenie Przedstawicieli Firm Przemysłu Farmaceutycznego w Polsce, Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Sprzętu Medycznego "POLFARMED", Izba Gospodarcza "Farmacja Polska", Izba Gospodarcza "Apteka Polska", Polska Konfederacja Pracodawców Prywatnych, Stowarzyszenie Techników Farmaceutycznych, Polskiego Stowarzyszenia Producentów i Importerów Leków POLPROWET.

Projekt zostanie zamieszczony na stronie internetowej Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Projektowane rozporządzenie wywoła pozytywne skutki dla budżetu państwa w zakresie pobieranych opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktów leczniczych weterynaryjnych. Nie sposób jednak w chwili obecnej oszacować wpływów z importu równoległego oraz procedury zdecentralizowanej oraz z procedury wzajemnego uznania. Przewidywane skutki dla budżetu państwa z opłat, o których mowa w art. 36a ustawy, zależne są od ilości złożonych wniosków przez podmioty odpowiedzialne. Przychód dla spraw, o których mowa w art. 36a, w latach 2004 - 2005 (do 30.09.2005r.) wynosił 4 298. 548, 30 zł.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie powyższego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało żadnego wpływu na sytuację i rozwój regionów.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie wniosku o opinię oraz rozpoczęcie badania klinicznego

Na podstawie art. 37w ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa:

- 1) wzór wniosku do komisji bioetycznej o wydanie opinii o badaniu klinicznym oraz do ministra właściwego do spraw zdrowia o rozpoczęcie badania klinicznego;
- 2) dokumentację stanowiącą podstawę wydania opinii o badaniu klinicznym oraz dokumentację, którą należy dołączyć do wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego;
- 3) wzór wniosku do komisji biotycznej o wydanie opinii i do ministra właściwego do spraw zdrowia o wyrażenie zgody w zakresie istotnych i mających wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania klinicznego zmian w protokole badania klinicznego;
- 4) wzór zawiadomienia do komisji biotycznej i do ministra właściwego do spraw zdrowia o zakończeniu badania klinicznego;
- 5) wysokość opłat za złożenie wniosku, o którym mowa w pkt 1, oraz sposób ich uiszczania.

§ 2. 1. Wzór wniosku, o którym mowa w §1 pkt 1, jest określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

2. Do wniosku o wydanie opinii o badaniu klinicznym, dołącza się:

- 1) list przewodni;

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej- zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, 2005r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ..., poz.

- 2) protokół badania klinicznego z zaakceptowanymi zmianami;
- 3) broszurę badacza, w przypadku badanych produktów leczniczych niedopuszczonych do obrotu na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
- 4) podstawową informację o produkcie leczniczym określoną w przepisach wydanych na podstawie art. 37g ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”, w przypadku badanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
- 5) wzór formularza świadomej zgody;
- 6) informację dla pacjenta;
- 7) oświadczenie sponsora dotyczące zasad rekrutacji uczestników badania klinicznego;
- 8) wzór ogłoszenia dla pacjentów;
- 9) streszczenie protokołu badania klinicznego w języku polskim;
- 10) wzór karty obserwacji klinicznej;
- 11) specjalistyczną recenzję badania klinicznego, jeżeli była wydana;
- 12) ocenę etyczną przygotowaną przez głównego badacza lub koordynatora badania klinicznego, o którym mowa w art. 37s ust. 1 ustawy;
- 13) oświadczenie badacza dotyczące wyposażenia ośrodka badawczego w zakresie niezbędnym do przeprowadzenia badania;
- 14) życiorys koordynatora badania klinicznego, w przypadku badań wieloośrodkowych;
- 15) życiorys badacza odpowiedzialnego za prowadzenie badania klinicznego w każdym z ośrodków na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej ;
- 16) informację dotyczącą kwalifikacji personelu, który będzie uczestniczył w prowadzeniu badania klinicznego;
- 17) kopię polisy ubezpieczeniowej badacza i sponsora;
- 18) informację o wysokości wynagrodzenia badacza, jeżeli nie została zawarta w umowie pomiędzy sponsorem a badaczem;
- 19) informację o rekompensacie dla uczestników badania klinicznego, o której mowa w art. 37e ustawy, jeżeli nie została zawarta w informacji dla pacjenta;

- 20) Charakterystykę Produktu Leczniczego, w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
- 21) kopie umów dotyczących prowadzenia badania klinicznego zawartych pomiędzy sponsorem a badaczem, poświadczonych notarialnie za zgodność z oryginałem, jeżeli zostały zawarte;
- 22) kopie umów dotyczących prowadzenia badania klinicznego zawartych pomiędzy sponsorem i ośrodkami badawczymi poświadczonych notarialnie za zgodność z oryginałem;
- 23) kopie umów pomiędzy badaczem a ośrodkami badawczymi dotyczących prowadzenia badania klinicznego, poświadczonych notarialnie za zgodność z oryginałem, jeżeli zostały zawarte;
- 24) potwierdzenie akceptacji protokołu badania klinicznego przez badaczy, jeżeli nie jest zawarte w protokole badania klinicznego.

3. Do wniosku, o rozpoczęcie badania klinicznego, dołącza się:

1) dokumentację, o której mowa w ust. 2 pkt 1-6, 10-11, 14-15, 17, 19-24;

2) wydruk potwierdzenia nadania numeru EudraCT;

3) wniosek w języku angielskim na dyskietce z plikiem xml do bazy EudraCT, zgodnie ze wzorem dostępnym na stronie internetowej Europejskiej Agencji Produktów Leczniczych przygotowanym na podstawie dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz.Urz. WE L 121, z 1.05.2001, str. 34; Dz.Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 26, str. 299);

4) wykaz organów na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, którym przedłożono wniosek wraz z danymi adresowymi oraz informację o wyniku postępowania z uzasadnieniem, jeżeli są dostępne;

- 5) upoważnienie dla podmiotu składającego wniosek do działania w imieniu sponsora, jeżeli wniosek nie jest składany przez sponsora;
- 6) kopię zgody na zamknięte użycie lub zamierzone uwalnianie do środowiska organizmów genetycznie zmodyfikowanych, jeżeli dotyczy;
- 7) wykaz wszystkich aktualnie prowadzonych badań klinicznych z wykorzystaniem tego samego produktu leczniczego, będącego przedmiotem badania;
- 8) wyniki badań bezpieczeństwa wirusowego, jeżeli dotyczy;
- 9) przykładowy wzór oznakowania badanego produktu leczniczego w języku polskim;
- 10) upoważnienia w przypadku badań klinicznych lub produktów leczniczych o specjalnych właściwościach, w szczególności organizmów genetycznie zmodyfikowanych, radiofarmaceutyków, jeżeli były wydane;
- 11) oświadczenie sponsora o spełnianiu wymogów bezpieczeństwa do celów oceny ryzyka przenoszenia gąbczastej encefalopatii, jeżeli dotyczy;
- 12) oświadczenie sponsora o statusie aktywnej biologicznie substancji w rozumieniu zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), jeżeli dotyczy;
- 13) kopię zezwolenia na wytwarzanie, jeżeli badany produkt leczniczy jest wytwarzany na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, a nie zostało wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu;
- 14) oświadczenie osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za wprowadzenie i stosowanie wymagań GMP potwierdzające, że każda seria produktu leczniczego została wytworzona i skontrolowana zgodnie z przepisami ustawy, wymaganiami GMP obowiązującymi na terytorium Unii Europejskiej, wymaganiami zawartymi w specyfikacjach i dokumentach stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego obowiązującymi w państwach członkowskich Unii Europejskiej, lub jeżeli badany produkt leczniczy jest wytwarzany poza terytorium Unii Europejskiej i nie zostało wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej, że każda seria produktu leczniczego została wytworzona i skontrolowana zgodnie z wymaganiami, które są co najmniej równoważne z obowiązującymi w państwach członkowskich Unii Europejskiej wymaganiami GMP;

- 15) kopię zezwolenia na import badanego produktu leczniczego, jeżeli dotyczy;
- 16) świadectwo analizy badanego produktu leczniczego w przypadkach wyjątkowych, jeżeli obecność zanieczyszczeń jest niezgodna ze specyfikacją lub jeżeli zostaną wykryte zanieczyszczenia niespodziewane nie ujęte w specyfikacji;
- 17) odpisy z Krajowego Rejestru Sądowego lub krajowych odpowiedników tego rejestru dotyczące sponsora i ośrodków badawczych uczestniczących w badaniu klinicznym;
- 18) kopię umowy upoważniającej do działania na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym w imieniu sponsora z kraju trzeciego pomiędzy tym sponsorem a jego przedstawicielem na terytorium Unii Europejskiej;
- 19) upoważnienie sponsora dla organizacji prowadząca badanie kliniczne na zlecenie, określające zakres uprawnień i obowiązków tej organizacji;
- 20) wniosek do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o wydanie zaświadczenia, o którym mowa w art. 37k ust. 3 ustawy, jeżeli dotyczy;
- 21) potwierdzenie uiszczenia opłaty za złożenie wniosku.

4. Wzór wniosku, o którym mowa w §1 pkt 3, jest określony w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

5. Wzór zawiadomienia, o którym mowa w §1 pkt 4, jest określony w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

6. Wnioski do komisji biotycznej składa się w formie pisemnej. Wnioski do ministra właściwego do spraw zdrowia składa się w formie pisemnej i elektronicznej na informatycznym nośniku danych.

§ 3. 1. Wysokość opłat ponoszonych za złożenie wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, jest określona w załączniku nr 4 do rozporządzenia.

2. Opłaty za złożenie wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, uiszcza się na rachunek Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych gotówką, przelewem lub przekazem pocztowym.

3. Opłaty należne z różnych tytułów uiszcza się oddzielnie.

4. Potwierdzenie uiszczenia opłaty składa się wraz z wnioskiem, o którym mowa w § 1 pkt 1.

§ 4. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 3 marca 2006r. w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. Nr 45, poz. 321).

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

MINISTER ZDROWIA

WZÓR

WNIOSEK DO MINISTRA ZDROWIA O ROZPOCZĘCIE BADANIA KLINICZNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO/DO KOMISJI BIOETYCZNEJ O WYDANIE OPINII O BADANIU KLINICZNYM PRODUKTU LECZNICZEGO

Wypełnia organ przyjmujący wniosek:

Data złożenia wniosku:	Data wystąpienia o dodatkowe informacje:	<input type="checkbox"/> Opinia komisji bioetycznej pozytywna <input type="checkbox"/> negatywna <input type="checkbox"/> Data:..... <input type="checkbox"/> Decyzja Ministra Zdrowia <input type="checkbox"/> wydanie pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego <input type="checkbox"/> odmowa wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego Data:.....
Data wystąpienia o uzupełnienie brakującej dokumentacji:		
Data złożenia pełnej dokumentacji:	Data złożenia dodatkowych informacji:	
Data rozpoczęcia postępowania:		
Numer wniosku nadany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:	Numer wniosku nadany przez komisję bioetyczną:	Wycofanie wniosku: <input type="checkbox"/> Data:

Wypełnia wnioskodawca.

Proszę zaznaczyć rodzaj wniosku.

WNIOSEK DO MINISTRA ZDROWIA O ROZPOCZĘCIE BADANIA KLINICZNEGO:

**WNIOSEK DO KOMISJI BIOETYCZNEJ O WYDANIE
OPINII O BADANIU KLINICZNYM:**

A DANE IDENTYFIKACYJNE BADANIA KLINICZNEGO

A.1 Państwo członkowskie Unii Europejskiej lub państwo członkowskie Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strona umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, zwane dalej „państwem członkowskim” (dodano bowiem dyrektywa odnosi się również do EEA), w którym składany jest wniosek:	<i>Rzeczpospolita Polska</i>
A.2 Numer EudraCT¹⁾:.....	
A.3 Pełny tytuł badania:.....	
A.4 Numer kodowy protokołu sponsora, numer wersji i jej data²⁾:	
A.5 Nazwa albo skrócony tytuł badania klinicznego, jeżeli dotyczy:.....	
A.6 Numer ISRCTN³⁾, jeżeli dotyczy:.....	

¹⁾ Należy załączyć potwierdzenie nadania numeru EudraCT.

²⁾ Wszystkie tłumaczenia protokołu powinny być oznaczone tym samym numerem wersji i datą, co dokument źródłowy.

A.7 Ponowne złożenie wniosku:

tak nie

jeżeli „tak”, proszę podać przyczynę odmowy wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego Ministra Zdrowia/negatywnej opinii komisji bioetycznej i proszę podać odpowiednią literę⁴⁾:

B DANE IDENTYFIKACYJNE SPONSORA

B.1 SPONSOR

B.1.1 Imię i nazwisko/nazwa:

B.1.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:

B.1.3 Adres/siedziba:

B.1.4 Numer telefonu:

B.1.5 Numer faksu:

B.1.6 Adres e-mail:

B.2 PRZEDSTAWICIEL PRAWNY⁵⁾ SPONSORA NA TERYTORIUM JEDNEGO Z PAŃSTW CZŁONKOWSKICH UNII EUROPEJSKIEJ LUB PAŃSTW CZŁONKOWSKICH EUROPEJSKIEGO POROZUMIENIA O WOLNYM HANDLU (EFTA) - STRONY UMOWY O EUROPEJSKIM OBSZARZE GOSPODARCZYM, W ZAKRESIE BADANIA KLINICZNEGO (jeżeli inny niż sponsor)

B.2.1 Imię i nazwisko/nazwa:

B.2.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:

B.2.3 Adres/siedziba:

B.2.4 Numer telefonu:

B.2.5 Numer faksu:

B.2.6 Adres e-mail:

B.3 STATUS SPONSORA:

B.3.1 Komercyjny⁶⁾

B.3.2 Niekomercyjny

B.3.3

DANE IDENTYFIKACYJNE WNIOSKODAWCY

C.1 WNIOSK DO MINISTRA ZDROWIA

C.1.1 Sponsor

³⁾ International Standard Randomised Controlled Trial Number (Międzynarodowy Standardowy Numer Randomizowanego Badania Kontrolowanego). Dopuszczalnym jest używanie niniejszego numeru obok numeru EudraCT dla określenia badania klinicznego, na przykład w odniesieniu do badania wielośrodowego prowadzonego poza terytorium Unii Europejskiej. W celu uzyskania numeru zobacz <http://www.controlled-trials.com/isrctn>, do której link znajduje się na stronie pod adresem <http://www.eudract.emea.eu.int>. Jeżeli dotyczy należy podać niniejszy numer w sekcji A.6 wniosku.

⁴⁾ Jeżeli dokumentacja jest składana ponownie po raz pierwszy proszę wpisać literę A, w przypadku powtórnego ponownego jej złożenia proszę wpisać literę B, w przypadku ponownego jej złożenia po raz trzeci należy wpisać literę C i tak dalej.

⁵⁾ Zgodnie z art. 19 dyrektywy 2001/20/WE.

⁶⁾ Sponsor komercyjny jest osobą lub organizacją odpowiedzialną za badanie, które w chwili składania wniosku stanowi część programu rozwojowego związanego z dopuszczeniem produktu leczniczego do obrotu.

C.1.2 Przedstawiciel prawny sponsora

C.1.3 Podmiot upoważniony przez sponsora do złożenia wniosku

C.1.4 Proszę podać poniższe dane nawet, jeżeli występują w innej części wniosku:

C.1.4.1 Imię i nazwisko/nazwa:

C.1.4.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:

C.1.4.3 Adres/siedziba:

C.1.4.4 Numer telefonu:

C.1.4.5 Numer faksu:

C.1.4.6 Adres e-mail:

C.1.5 Wniosek o otrzymanie kopii danych przekazanych do EudraCT w formacie plików xml

C.1.5.1 Wniosek o kopię danych przekazanych do EudraCT w formacie plików xml: tak nie

C.1.5.1.1 Jeżeli „tak”, proszę podać adres(y) e-mail, na które należy przesłać kopie danych (do 5 adresów e-mail):

C.1.5.1.12 Wniosek o otrzymanie kopii danych z użyciem linków zabezpieczonych hasłem⁷⁾? tak nie

Jeżeli odpowiedź w pkt C.1.5.1.2 jest negatywna, pliki xml zostaną przesłane przy użyciu mniej bezpiecznego połączenia e – mail.

C.2 WNIOSK DO KOMISJI BIOETYCZNEJ

C.2.1 Sponsor

C.2.2 Przedstawiciel prawny sponsora

C.2.3 Podmiot upoważniony przez sponsora do złożenia wniosku

C.2.4 Proszę podać poniższe dane nawet, jeżeli występują w innej części wniosku:

C.2.4.1 Imię i nazwisko/nazwa:

C.2.4.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:

C.2.4.3 Adres:

C.2.4.4 Numer telefonu:

C.2.4.5 Numer faksu:

C.2.4.6 Adres e-mail:

D DANE DOTYCZĄCE BADANEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

D.1 DANE IDENTYFIKACYJNE PRODUKTU LECZNICZEGO

Proszę zaznaczyć, jakiego produktu leczniczego dotyczą poniższe dane, a następnie powtórzyć, jeżeli dotyczy, dla

⁷⁾ Wymagane jest posiadanie konta w systemie EudraLink, zobacz <http://www.eudraact.emea.eu.int>.

każdego z oznaczonych produktów leczniczych, których dotyczy badanie kliniczne (oznaczenie 1 – n):

D.1.1 Poniższe dane dotyczą produktu leczniczego numer:....

D.1.2 Produkt leczniczy poddawany badaniu klinicznemu

D.1.3 Produkt leczniczy stosowany jako produkt referencyjny

W przypadku placebo, proszę przejść do sekcji D.7

D.2 STATUS BADANEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Jeżeli badany produkt leczniczy posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, jednak nazwa handlowa i podmiot, który uzyskał pozwolenie nie są oznaczeni w protokole badania klinicznego, proszę przejść do sekcji D.2.2

D.2.1 Produkt leczniczy poddawany badaniu klinicznemu posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tak nie

D.2.1.1 Jeżeli tak (D.2.1), proszę podać informacje dotyczące tego produktu leczniczego:

D.2.1.1.1 Nazwa ⁸⁾:

D.2.1.1.2 Nazwa podmiotu posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu⁹⁾:

D.2.1.1.3 Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jeżeli pozwolenie zostało wydane w państwie członkowskim):⁹⁾

D.2.1.1.4 Czy produkt leczniczy został zmodyfikowany w porównaniu do produktu, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: tak nie

D.2.1.1.4.1 Jeżeli tak, proszę opisać:

D.2.1.2 Państwo, które wydało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

D.2.1.2.1 Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane w Rzeczypospolitej Polskiej tak nie

D.2.1.2.2 Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane w innym państwie członkowskim tak nie

D.2.2 Sytuacje, gdy produkt leczniczy stosowany w badaniu klinicznym posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej, jednak protokół dopuszcza stosowanie w badaniu odpowiedników tego produktu leczniczego, a nie jest możliwe dokładne wskazanie tych produktów leczniczych przed rozpoczęciem badania klinicznego

D.2.2.1 Określone w protokole leczenie oznaczono tylko w oparciu o substancję czynną tak nie

D.2.2.1.1 Jeżeli tak, proszę podać substancję czynną w sekcji D.3.8 lub D.3.9

D.2.2.2 Określone w protokole schematy leczenia dopuszczają zastosowanie różnych kombinacji produktów leczniczych, stosowanych zgodnie z praktyką kliniczną w niektórych lub wszystkich ośrodkach badawczych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej tak nie

D.2.2.2.1 Jeżeli tak, proszę podać substancję czynną w sekcji D.3.8 lub D.3.9

⁸⁾ Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

D.2.2.3 Produkty lecznicze mające być zastosowane w badaniu klinicznym są określone jako produkty należące do określonej grupy ATC tak nie

D.2.2.3.1 Jeżeli tak, proszę podać grupę ATC (poziom 3 lub najwyższy dający się określić poziom) w sekcji D.3.3.

D.2.2.4 Inne: tak nie

D.2.2.4.1 Jeżeli tak, proszę określić:

D.2.3 Składana dokumentacja:

D.2.3.1 Pełna dokumentacja tak nie

D.2.3.2 Uproszczona dokumentacja ⁹⁾ tak nie

D.2.3.3 Tylko skrócona Charakterystyka Produktu Leczniczego tak nie

D.2.4 Badany produkt leczniczy był uprzednio dopuszczony do badania klinicznego prowadzonego przez sponsora na terytorium państw członkowskich tak nie

D.2.4.1 Jeżeli tak, proszę wskazać państwa członkowskie:

D.2.5 Produkt leczniczy stosowany w badaniu klinicznym został dla danego wskazania uznany za sierocy produkt leczniczy (na terytorium państw członkowskich) tak
nie

D.2.5.1 Jeżeli tak, proszę podać numer nadania statusu sierocemu produktowi leczniczemu¹⁰⁾ :.....

D.2.6 Produkt leczniczy stosowany w badaniu klinicznym podlegał doradztwu naukowemu w związku z tym badaniem klinicznym tak nie

D.2.6.1 Jeżeli tak, proszę wskazać podmiot udzielający doradztwa oraz dołączyć kopię:

D.2.6.1.1 Doradztwo Komitetu do Spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji leków tak nie

D.2.6.1.2 Doradztwo właściwego organu państwa członkowskiego tak nie

⁹⁾ Uzasadnienie do zastosowania uproszczonej dokumentacji należy zawrzeć w liście przewodnim.

¹⁰⁾ Zgodnie z Europejską Bazą Danych Sierocych Produktów Leczniczych, zobacz <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orphreg.htm>

D.3 OPIS BADANEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

D.3.1 Nazwa produktu leczniczego, jeżeli dotyczy¹¹⁾:

D.3.2 Kod produktu leczniczego, jeżeli dotyczy¹²⁾:

D.3.3 Kod ATC (jeżeli produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu ¹³⁾:

D.3.4 Postać farmaceutyczna (proszę stosować standardową terminologię):

D.3.5 Maksymalny okres leczenia - zgodnie z protokołem:

D.3.6 Maksymalna dopuszczalna dawka (proszę określić: dzienna lub całkowita; jednostka i sposób podania):

D.3.7 Droga podania (proszę stosować standardową terminologię):

D.3.8 Nazwa każdej z substancji czynnych (nazwa INN lub proponowana nazwa INN, jeżeli jest znana):

D.3.9 Inne istniejące oznaczenia każdej z substancji czynnych (CAS¹⁴⁾, aktualny numer kodowy sponsora, inne opisowe oznaczenie i tym podobne; proszę podać wszystkie dostępne):

D.3.10 Moc (proszę określić wszystkie stosowane wartości):

D.3.10.1 Jednostka stężenia:

D.3.10.2 Typ stężenia (“dokładna wartość liczbową”, “zakres”, “więcej niż”, “nie więcej niż”):

D.3.10.3 Stężenie (wartość liczbową):

¹¹⁾ Podać w przypadku, gdy brak jest nazwy handlowej produktu leczniczego. Nazwa używana zwyczajowo przez sponsora w dokumentacji badania klinicznego dla oznaczenia badanego produktu leczniczego.

¹²⁾ Podać w przypadku, gdy brak jest nazwy handlowej produktu leczniczego Kod wskazany przez sponsora używany zwyczajowo w dokumentacji badania klinicznego do oznaczenia badanego produktu leczniczego.

¹³⁾ Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

¹⁴⁾ Chemical Abstracts Service.

D.3.11 Rodzaj badanego produktu leczniczego

Proszę wskazać, czy badany produkt leczniczy zawiera substancję czynną:

D.3.11.1 Pochodzenia chemicznego tak nie

D.3.11.2 Pochodzenia biologicznego/biotechnologicznego tak nie

Proszę wskazać, czy badany produkt leczniczy jest:

D.3.11.3 Produktem leczniczym do terapii komórkowej tak nie

D.3.11.4 Produktem leczniczym do terapii genowej tak nie

D.3.11.5 Produktem leczniczym radiofarmaceutycznym tak nie

D.3.11.6 Produktem leczniczym immunologicznym (na przykład szczepionką, alergenem, surowicą odpornościową) tak nie

D.3.11.7 Produktem leczniczym otrzymywanym z osocza tak nie

D.3.11.8 Innym produktem leczniczym ekstrakcyjnym tak nie

D.3.11.9 Produktem leczniczym roślinnym tak nie

D.3.11.10 Produktem leczniczym homeopatycznym tak nie

D.3.11.11 Produktem leczniczym zawierającym organizmy genetycznie zmodyfikowane tak nie

Jeżeli tak proszę podać:

D.3.11.11.1 Uzyskano zgodę na zamknięte użycie lub zamierzone uwalnianie do środowiska organizmów genetycznie zmodyfikowanych tak nie

D.3.11.11.2 Postępowanie w sprawie wydania w/w zgody jest w toku tak nie

D.3.11.12 Produkt innego rodzaju tak nie

D.3.11.12.1 Jeżeli tak, proszę określić:

D.4 PRODUKTY LECZNICZE POCHODZENIA BIOLOGICZNEGO/BIOTECHNOLOGICZNEGO, W TYM SZCZEPIONKI

D.4.1 Rodzaj produktu leczniczego

D.4.1.1 Ekstrakcyjny tak nie

D.4.1.2 Rekombinowany tak nie

D.4.1.3 Szczepionka tak nie

D.4.1.4 Organizm modyfikowany genetycznie tak nie

D.4.1.5 Produkt otrzymywany z osocza tak nie

D.4.1.6 Produkt innego rodzaju tak nie

D.4.1.6.1 Jeżeli tak, proszę wskazać jakie:

D.5 PRODUKT LECZNICZY DO SOMATYCZNEJ TERAPII KOMÓRKOWEJ (BEZ MODYFIKACJI GENETYCZNYCH)

D.5.1 Pochodzenie komórekD.5.1.1 Autologiczne tak nie D.5.1.2 Allogeniczne tak nie D.5.1.3 Ksenogeniczne tak nie

D.5.1.3.1 Jeżeli tak, proszę wskazać gatunek pochodzenia:

D.5.2 Typ komórkiD.5.2.1 Komórki macierzyste tak nie D.5.2.2 Komórki zróżnicowane tak nie

D.5.2.2.1 Jeżeli tak, proszę określić typ (na przykład keratynocyty, fibroblasty, chondrocyty, ...):

D.5.2.3 Komórki innego rodzaju: tak nie

D.5.2.3.1 Jeżeli inne, proszę wskazać jakie:

D.6 PRODUKTY LECZNICZE DO TERAPII GENOWEJ**D.6.1 Gen(y) docelowy(e):****D.6.2 Terapia genowa in vivo:** tak nie **D.6.3 Terapia genowa ex vivo:** tak nie **D.6.4 Rodzaj produktu do transferu genów**D.6.4.1 Kwas nukleinowy (na przykład plazmid): tak nie

Jeżeli tak, proszę określić:

D.6.4.1.1 Nagi: tak nie D.6.4.1.2 Skompleksowany: tak nie D.6.4.2 Wektor wirusowy: tak nie

D.6.4.2.1 Jeżeli tak, proszę określić rodzaj: adenowirus, retrowirus, parwovirus (AAV):.....

D.6.4.3 Produkt innego rodzaju: tak nie

D.6.4.3.1 Jeżeli inne, proszę określić jaki:

D.6.5 Komórki zmodyfikowane genetycznie tak nie

Jeżeli tak, proszę określić pochodzenie komórek:

D.6.5.1 Autologiczne: tak nie D.6.5.2 Allogeniczne: tak nie D.6.5.3 Ksenogeniczne: tak nie

D.6.5.3.1 Jeżeli tak, proszę podać gatunek pochodzenia:

D.6.5.4 Inny rodzaj komórek (krwiotwórcze komórki macierzyste i tym podobne): tak nie

Jeżeli tak, proszę określić:

D.6.6 Uwagi dotyczące nowych aspektów produktów leczniczych do terapii genowej (jeżeli występują) (proszę opisać):

D.7 INFORMACJE DOTYCZĄCE PLACEBO (jeżeli dotyczy; proszę powtórzyć w razie konieczności)

D.7.1 Produkt stanowi placebo: tak nie

D.7.2 Niniejsza informacja odnosi się do placebo nr:

D.7.3 Postać farmaceutyczna:

D.7.4 Droga podania:

D.7.5 Wobec którego z produktów leczniczych preparat stanowi placebo?

Proszę podać nr produktu leczniczego z sekcji D.1.1

D.7.5.1 Skład, oprócz substancji czynnej(ych):

D.7.5.2 Czy preparat, poza substancją czynną, jest identyczny z badanym produktem leczniczym tak nie

D.7.5.2.1 Jeżeli nie, proszę określić główne składniki:

D.8 PODMIOT DOKONUJĄCY ZWOLNIENIA SERII BADANEGO PRODUKTU LECZNICZEGO NA TERYTORIUM PAŃSTWA CZŁONKOWSKIEGO.

D.8.1 Proszę nie wypełniać sekcji D.8.2 w przypadku produktu leczniczego który:
Posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium państwa członkowskiego **oraz**
Pochodzi z rynku państwa członkowskiego **oraz**
Jest stosowany w badaniu bez modyfikacji **oraz**
Pakowanie i oznakowanie są dokonywane tylko dla użytku lokalnego zgodnie z art. 9 ust. 2 dyrektywy 2005/28/WE

W przypadku spełnienia wszystkich warunków proszę zaznaczyć oraz wymienić wszystkie badane produkty lecznicze, w tym placebo z sekcji D.1.1. i D.7.2., których to dotyczy:.....

D.8.2 Podmiot odpowiedzialny za zwolnienie gotowego badanego produktu leczniczego na terytorium państwa członkowskiego?

Podmiot odpowiedzialny za zwolnienie (proszę podać numer(/-ry) badanego produktu leczniczego, w tym placebo z sekcji D.1.1. oraz D.7.2):

Proszę zaznaczyć w odpowiednim polu:

D.8.2.1 Wytwórca

D.8.2.2 Importer

D.8.2.3 Imię i nazwisko/nazwa:

D.8.2.3.1 Adres/siedziba:

D.8.2.4 Numer zezwolenia na wytwarzanie lub import:

D.8.2.4.1 W przypadku braku zezwolenia, proszę podać powód:

Jeżeli produkt leczniczy nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej, ale jest dostarczany hurtowo i ostateczne pakowanie i oznaczanie dla lokalnego użytku jest dokonywane zgodnie z art. 9 ust. 2 dyrektywy 2005/28/WE, proszę podać miejsce gdzie następuje ostateczne zwolnienie serii przez osobę wykwalifikowaną na potrzeby badania klinicznego w D.8.2 wyżej.

E OGÓLNE INFORMACJE DOTYCZĄCE BADANIA

Jeżeli protokół zawiera badania dodatkowe proszę wypełnić sekcję E.2.3.

E.1 BADANA DOLEGLIWOŚĆ LUB CHOROBA

E.1.1 Proszę wskazać badane dolegliwości (opis słowny):

E.1.2 Wersja z MedDRA, poziom, kod klasyfikacji, jeżeli dotyczy (proszę powtórzyć, jeżeli konieczne):

E.1.3 Badane schorzenie spełnia kryteria choroby rzadko występującej? tak nie

E.2 CELE BADANIA

E.2.1 Cel główny:

E.2.2 Cele drugorzędne:

E.2.3 Czy występują badania dodatkowe: tak nie

E.2.3.1 Jeżeli tak, proszę podać pełny tytuł, datę i wersję każdego badania dodatkowego oraz główne cele:

E.3 GŁÓWNE KRYTERIA WŁĄCZENIA (proszę podać wykaz najważniejszych)

E.4 GŁÓWNE KRYTERIA WYŁĄCZENIA (proszę podać wykaz najważniejszych)

E.5 GŁÓWNY(-E) PUNKT(-Y) KOŃCOWY(-E):

E.6 CELE BADANIA – Proszę zaznaczyć

- | | |
|--|--------------------------|
| E.6.1 Diagnostyka | <input type="checkbox"/> |
| E.6.2 Profilaktyka | <input type="checkbox"/> |
| E.6.3 Leczenie | <input type="checkbox"/> |
| E.6.4 Bezpieczeństwo stosowania | <input type="checkbox"/> |
| E.6.5 Skuteczność | <input type="checkbox"/> |
| E.6.6 Farmakokinetyka | <input type="checkbox"/> |
| E.6.7 Farmakodynamika | <input type="checkbox"/> |
| E.6.8 Biorównoważność | <input type="checkbox"/> |
| E.6.9 Zależność pomiędzy dawką a odpowiedzią | <input type="checkbox"/> |
| E.6.10 Farmakogenetyka | <input type="checkbox"/> |
| E.6.11 Farmakogenomika | <input type="checkbox"/> |
| E.6.12 Farmakoeconomika | <input type="checkbox"/> |
| E.6.13 Inne | <input type="checkbox"/> |
| E.6.13.1 Jeżeli inne, proszę podać jakie: | |

E.7 RODZAJ I FAZA BADANIA

E.7.1 Farmakologia w zastosowaniu u ludzi (Faza I)	<input type="checkbox"/>
Związane z:	
E.7.1.1 Pierwszym zastosowaniem u ludzi	<input type="checkbox"/>
Badaniem biorównoważności	<input type="checkbox"/>
E.7.1.2 Inne:	<input type="checkbox"/>
E.7.1.2.1 Jeżeli inne, proszę wskazać jakie:	
E.7.2 Terapeutyczne poznawcze (Faza II)	<input type="checkbox"/>
E.7.3 Terapeutyczne potwierdzające (Faza III)	<input type="checkbox"/>
E.7.4 Zastosowanie terapeutyczne w warunkach techniki medycznej (Faza IV)	<input type="checkbox"/>

E.8 PLAN BADANIA			
E.8.1 Badanie kontrolowane			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
Jeżeli tak, proszę zaznaczyć:			
E.8.1.1 Randomizowane			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.1.2 Otwarte			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.1.3 Pojedynczo zaślepione			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.1.4 Podwójnie zaślepione			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.1.5 W grupach równoległych			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.1.6 Krzyżowe			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.1.7 Inne			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.1.7.1 Jeżeli inne, proszę podać jakie:			
E.8.2 Jeżeli badanie jest kontrolowane, proszę wskazać produkt porównawczy:			
E.8.2.1 Inny/e produkt/y leczniczy/e			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.2.2 Placebo			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.2.3 Inny			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.2.3.1 Jeżeli inny, proszę podać jaki:			
E.8.3 Jeden ośrodek na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (patrz także sekcja G):			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.4 Więcej niż jeden ośrodek na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (patrz także sekcja G):			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.4.1 Przewidywana liczba ośrodków na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej			
E.8.5 Więcej niż jedno państwo członkowskie			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.5.1 Przewidywana liczba ośrodków na terytorium Unii Europejskiej:			
E.8.6 Czy w badaniu uczestniczą państwa spoza terytorium państw członkowskich			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.7 Czy badanie ma swój komitet monitorujący dane?			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.8.8 Definicja zakończenia badania oraz uzasadnienie w przypadku, gdy nie jest to ostatnia wizyta ostatniego uczestnika badania:¹⁵⁾			
E.8.9 Wstępny przewidywany czas prowadzenia badania (lata, miesiące i dni):			
E.8.9.1 Na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej	lata	miesiące	dni
E.8.9.2 We wszystkich państwach, w których prowadzone jest badanie:	lata	miesiące	dni

F GRUPY PACJENTÓW

F.1 GRUPY WIEKOWE			
F.1.1 Poniżej 18 roku życia			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
Jeżeli tak, proszę wskazać:			
F.1.1.1 Rozwój wewnątrzmaciczny			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
F.1.1.2 Noworodki urodzone przedwcześnie (wiek ciążowy ≤ 37 tygodni)			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
F.1.1.3 Noworodki (0 - 27 dni)			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
F.1.1.4 Niemowlęta i małe dzieci (28 dni – 23 miesiące)			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
F.1.1.5 Dzieci (2 – 11 lat)			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
F.1.1.6 Młodzież w okresie dojrzewania (12 – 17 lat)			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
F.1.2 Dorośli (18 – 65 lat)			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
F.1.3 Osoby starsze(> 65 lat)			tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>

F.2 PŁEĆ

F.2.1 Kobiety	<input type="checkbox"/>
F.2.2 Mężczyźni	<input type="checkbox"/>

¹⁵⁾ Jeżeli informacje znajdują się w protokole.

F.3 GRUPY UCZESTNIKÓW BADANIA

- F.3.1 Zdrowi ochotnicy tak nie
- F.3.2 Pacjenci tak nie
- F.3.3 Grupy specjalne tak nie
- F.3.3.1 Kobiety w wieku rozrodczym tak nie
- F.3.3.2 Kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję tak nie
- F.3.3.3 Kobiety ciężarne tak nie
- F.3.3.4 Kobiety karmiące piersią tak nie
- F.3.3.5 Nagłe wypadki tak nie
- F.3.3.6 Osoby niezdolne do samodzielnego wyrażenia zgody tak nie
- F.3.3.6.1 Jeżeli tak, proszę sprecyzować:
- F.3.3.7 Inne: tak nie
- F.3.3.7.1 Jeżeli tak, proszę wskazać jakie:

F.4 PLANOWANA LICZBA UCZESTNIKÓW WŁĄCZONYCH DO BADANIA

F.4.1 Na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej ()

F.4.2 Dla badania międzynarodowego:

F.4.2.1 Na terytorium państw członkowskich: ()

F.4.2.2 W całym badaniu ()

F.5 PLANOWANE LECZENIE LUB OPIEKA PO ZAKOŃCZENIU UDZIAŁU UCZESTNIKA W BADANIU ¹⁶⁾. Proszę wskazać, jeżeli odbiega od zwyczajowego leczenia lub opieki (opis słowny):

G OŚRODKI UCZESTNICZĄCE W BADANIU KLINICZNYM NA TERYTORIUM RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

G.1 KOORDYNATOR BADANIA (dla badań wieloośrodkowych) oraz główny badacz (dla badań jednoośrodkowych)

G.1.1 Imię

G.1.2 Drugie imię, jeżeli dotyczy

G.1.3 Nazwisko

G.1.4 Kwalifikacje (wykształcenie, stopnie naukowe, specjalizacja)

G.1.5 Adres ośrodka:

G.2 GŁÓWNI BADACZE (dla badań wieloośrodkowych, jeżeli konieczne proszę użyć dodatkowych formularzy)

¹⁶⁾ Podać, jeżeli nie została jeszcze zamieszczona w protokole.

G.2.1 Imię:

G.2.2 Drugię imię, jeżeli dotyczy:

G.2.3 Nazwisko:

G.2.4 Kwalifikacje (wykształcenie, stopnie naukowe, specjalizacja)

G.2.5 Adres ośrodka:

G.3 JEDNOSTKI CENTRALNE WYKORZYSTYWANE W PROWADZONYM BADANIU KLINICZNYM (laboratorium lub inna jednostka posiadająca odpowiednie wyposażenie (w razie potrzeby proszę powtórzyć dla oznaczenia wszystkich jednostek)

G.3.1 Organizacja:

G.3.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:

G.3.3 Adres:

G.3.4 Numer telefonu:

G.3.5 Zleczone obowiązki:

G.4 ORGANIZACJE, KTÓRYM SPONSOR PRZEKAZAŁ WYKONANIE CZYNNOŚCI ZWIĄZANYCH Z BADANIEM KLINICZNYM (proszę powtórzyć dla oznaczenia wszystkich organizacji)

G.4.1 Przekazanie przez sponsora wykonania głównych lub wszystkich obowiązków i czynności związanych z badaniem klinicznym organizacji lub stronie trzeciej? tak nie

Proszę powtórzyć dla oznaczenia wszystkich organizacji:

G.4.1.1 Nazwa:

G.4.1.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:

G.4.1.3 Adres

G.4.1.4 Numer telefonu:

G.4.1.5 Wszystkie obowiązki sponsora tak nie

G.4.1.6 Monitorowanie tak nie

G.4.1.7 Sprawy związane z organem kompetentnym i komisją bioetyczną (na przykład przygotowywanie wniosku) tak nie

G.4.1.8 Rekrutacja badaczy tak nie

G.4.1.9 System IVRS¹⁷⁾ - randomizacja tak nie

G.4.1.10 Zarządzanie danymi tak nie

G.4.1.11 Zbieranie danych elektronicznych tak nie

G.4.1.12 Zgłoszenie ciężkich niepożądanych działań produktów leczniczych tak nie

G.4.1.13 Kontrola lub zapewnienie jakości tak nie

G.4.1.14 Analiza statystyczna tak nie

G.4.1.15 Przygotowywanie naukowych dokumentów merytorycznych, takich na przykład jak protokół badania tak nie

G.4.1.16 Inne obowiązki tak nie

G.4.1.16.1 Jeżeli tak, proszę sprecyzować:

¹⁷⁾System IVRS (ang. Interactive Voice Response System): często używany system do randomizacji leczenia oraz kontroli postępu dostarczania badania klinicznego.

H WNIOSEK SKŁADANY DO MINISTRA ZDROWIA/KOMISJI BIOETYCZNEJ

H.1 RODZAJ WNIOSKU

Jeżeli wniosek jest kierowany do Ministra Zdrowia, proszę zaznaczyć pole dotyczące komisji bioetycznej oraz podać odpowiednie dane. Jeżeli wniosek jest kierowany do komisji bioetycznej, proszę zaznaczyć pole dotyczące Ministra Zdrowia podać odpowiednie dane.

H.1.1 Minister Zdrowia

H.1.2 Komisja bioetyczna

H.2 INFORMACJE DOTYCZĄCE MINISTRA ZDROWIA/KOMISJI BIOETYCZNEJ

H.2.1 Nazwa i adres:

H.2.2 Data złożenia wniosku:

H.3 DECYZJA MINISTRA ZDROWIA/OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ

H.3.1 Wniosek nie został jeszcze złożony

H.3.2 Postępowanie w toku

H.3.3 Wydano decyzję/opinię

Jeżeli tak, proszę podać:

H.3.3.1 Datę udzielenia pozwolenia wydania decyzji/opinii

H.3.3.2 wydanie pozwolenia /opinia pozytywna

H.3.3.3 odmowa wydania pozwolenia /opinia negatywna

Jeżeli nie udzielono pozwolenia lub opinia negatywna, proszę podać:

H.3.3.3.1 powody

H.3.3.3.2 przewidywaną datę ponownego złożenia wniosku, jeżeli dotyczy

I PODPIS WNIOSKODAWCY

I.1	Niniejszym potwierdzam w imieniu własnym/w imieniu sponsora (proszę skreślić niepotrzebne), że: <ul style="list-style-type: none">• Zawarte we wniosku dane są zgodne z prawdą;• Badanie kliniczne będzie prowadzone zgodnie z protokołem, przepisami prawnymi oraz zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej;• Przeprowadzenie badania klinicznego jest uzasadnione;• Zobowiązuję się do przedłożenia raportów o niespodziewanych niepożądanych działaniach badanego produktu leczniczego oraz raporty bezpieczeństwa zgodnie z odpowiednimi wytycznymi;• Zobowiązuję się do przedłożenia streszczenia końcowego sprawozdania z badania klinicznego Ministrowi Zdrowia i komisji bioetycznej w terminie nie dłuższym niż do 1 roku od zakończenia badania klinicznego we wszystkich państwach.
------------	---

I.2	WNIOSEK DO MINISTRA ZDROWIA (zgodnie z sekcją C.1):
I.2.1	Data:
I.2.2	Podpis :
I.2.3	Imię i nazwisko (drukowanymi literami):

I.3	WNIOSEK DO KOMISJI BIOETYCZNEJ (zgodnie z sekcją C.2):
I.3.1	Data:
I.3.2	Podpis:
I.3.3	Imię i nazwisko (drukowanymi literami):

WZÓR

WNIOSEK DO MINISTRA ZDROWIA O WYRAŻENIE ZGODY NA DOKONANIE ISTOTNYCH I MAJĄCYCH ISTOTNY WPŁYW NA BEZPIECZEŃSTWO UCZESTNIKÓW BADANIA KLINICZNEGO ZMIAN W PROTOKOLE BADANIA KLINICZNEGO LUB DOKUMENTACJI DOTYCZĄCEJ BADANEGO PRODUKTU LECZNICZEGO / WNIOSEK DO KOMISJI BIOETYCZNEJ O WYDANIE OPINII O DOKONANIU ISTOTNYCH I MAJĄCYCH ISTOTNY WPŁYW NA BEZPIECZEŃSTWO UCZESTNIKÓW BADANIA KLINICZNEGO ZMIAN W PROTOKOLE BADANIA KLINICZNEGO LUB DOKUMENTACJI DOTYCZĄCEJ BADANEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Wypełnia organ przyjmujący wniosek:

Data złożenia wniosku:	Brak zgody Ministra Zdrowia / negatywna opinia komisji bioetycznej: <input type="checkbox"/> Data:
Data rozpoczęcia postępowania:	Zgoda Ministra Zdrowia / pozytywna opinia komisji bioetycznej: <input type="checkbox"/> Data:
Numer wniosku nadany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Numer wniosku nadany przez komisję bioetyczną:	Wycofanie wniosku: <input type="checkbox"/> Data:

Wypełnia wnioskodawca:

Proszę zaznaczyć rodzaj wniosku.

A RODZAJ WNIOSKU

A.1 Państwo członkowskie, w którym składany jest wniosek	Rzeczpospolita Polska
A.2 Wniosek do Ministra Zdrowia	<input type="checkbox"/>
A.3 Wniosek do komisji bioetycznej	<input type="checkbox"/>
A.4 Wniosek o charakterze informacyjnym	<input type="checkbox"/>
A.4.1 Do Ministra Zdrowia	<input type="checkbox"/>
A.4.2 Do komisji bioetycznej	<input type="checkbox"/>

B DANE IDENTYFIKACYJNE BADANIA KLINICZNEGO (jeżeli zmiany dotyczą więcej niż jednego badania klinicznego, proszę powtórzyć.)

B.1 Czy zmiany dotyczą więcej niż jednego badania klinicznego w zakresie tego samego badanego produktu leczniczego?	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
B.1.1 Jeśli tak, proszę powtórzyć sekcję.	

B.2 Numer EudraCT:
B.3 Tytuł badania:
B.4 Numer kodowy protokołu sponsora, numer wersji i jej data:

C DANE IDENTYFIKACYJNE SPONSORA

C.1 Sponsor
C.1.1 Imię i nazwisko / nazwa:
C.1.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:
C.1.3 Adres/siedziba:
C.1.4 Nr telefonu :
C.1.5 Nr faksu :
C.1.6 Adres e-mail:

C.2 Przedstawiciel prawny¹⁾ sponsora na terytorium Unii Europejskiej w zakresie badania klinicznego (jeżeli inny niż sponsor)
C.2.1 Imię i nazwisko / nazwa:
C.2.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:
C.2.3 Adres/siedziba:
C.2.4 Nr telefonu:
C.2.5 Nr faksu:
C.2.6 Adres e-mail:

D DANE IDENTYFIKACYJNE WNIOSKODAWCY

D.1 Wniosek do Ministra Zdrowia	
D.1.1 Sponsor	<input type="checkbox"/>
D.1.2 Przedstawiciel prawny sponsora	<input type="checkbox"/>
D.1.3 Podmiot upoważniony przez sponsora do złożenia wniosku	<input type="checkbox"/>
D.1.4 Proszę uzupełnić:	
D.1.4.1 Imię i nazwisko / nazwa:	
D.1.4.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:	
D.1.5 Adres:	
D.1.5.1 Nr telefonu:	
D.1.5.2 Nr faksu:	
D.1.5.3 Adres e-mail	

D.2 Wniosek do komisji bioetycznej	
D.2.1 Sponsor	<input type="checkbox"/>
D.2.2 Przedstawiciel prawny sponsora	<input type="checkbox"/>
D.2.3 Podmiot upoważniony przez sponsora do złożenia wniosku	<input type="checkbox"/>
D.2.4 Badacz odpowiedzialny za złożenie wniosku, jeśli dotyczy:	
• Koordynator badania (dla badania klinicznego wieloośrodkowego)	<input type="checkbox"/>
• Główny badacz (dla badania klinicznego jednoośrodkowego)	<input type="checkbox"/>
D.2.5 Proszę podać:	
D.2.5.1 Imię i nazwisko / nazwa:	
D.2.5.2 Imię i nazwisko:	
D.2.5.3 Adres:	
D.2.5.4 Nr telefonu :	
D.2.5.5 Nr faksu:	
D.2.6 Adres e-mail :	

¹⁾ Zgodnie z art. 19 dyrektywy 2001/20/WE.

E ZAKRES ZMIAN

E.1 Numer kodowy zmiany sponsora, numer wersji i jej data:

E.2 Rodzaj zmian

E.2.1	Zmiany w zakresie informacji zawartych we wniosku dotyczącym rozpoczęcia badania klinicznego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.2.2	Zmiany w protokole	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.2.3	Zmiany w dokumentacji załączonej do wniosku dotyczącego rozpoczęcia badania klinicznego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.2.3.1	Jeśli tak, proszę podać:	
E.2.4	Zmiany w innych dokumentach lub informacjach:	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.2.4.1	Jeśli tak, proszę podać:	
E.2.5	Zmiany głównie w zakresie podjętych pilnych środków bezpieczeństwa	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.2.6	Zmiany dotyczące tymczasowego zawieszeniu badania klinicznego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.2.7	Zmiany dotyczące wznowienia zawieszono badania klinicznego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>

E.3 Uzasadnienie zmian:

E.3.1	Zmiany dotyczące bezpieczeństwa i integralności uczestników badania klinicznego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.2	Zmiany dotyczące interpretacji dokumentacji naukowej / korzyści badania klinicznego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.3	Zmiany dotyczące jakości badanego produktu leczniczego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.4	Zmiany w zakresie prowadzenia lub zarządzania badaniem klinicznym	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.5	Zmiana lub dodanie nowego/-ych badacza/-y lub koordynatora badania	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.6	Zmiany sponsora, przedstawiciela prawnego lub wnioskodawcy	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.7	Zmiany / dodanie ośrodka/-ów	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.8	Zmiany dotyczące podziału głównych obowiązków dotyczących badania klinicznego	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.8.1	Jeśli tak, proszę podać:	
E.3.9	Inne zmiany	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.9.1	Jeśli tak, proszę podać:	
E.3.10	Inny przypadek	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.3.10.1	Jeśli tak, proszę podać	

E.4 Informacje o czasowym zawieszeniu badania klinicznego

E.4.1	Data czasowego zawieszenia badania klinicznego (RRRR/MM/DD)	
E.4.2	Wstrzymanie naboru	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.4.3	Wstrzymanie leczenia	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.4.4	Liczba pacjentów nadal otrzymujących leczenie w czasie zawieszenia badania klinicznego	
E.4.5	Powody czasowego zawieszenia badania klinicznego:	
E.4.5.1	Bezpieczeństwo	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.4.5.2	Brak skuteczności	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.4.5.3	Inne	tak <input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/>
E.4.5.3.1	Jeśli tak, proszę podać:	
E.4.6	Krótki opis (wolny tekst):	
	<ul style="list-style-type: none">• Uzasadnienie czasowego zawieszenia badania klinicznego• Proponowany sposób opieki nad pacjentami otrzymującymi leczenie w czasie zawieszenia badania klinicznego (wolny tekst):	
	Wpływ czasowego zawieszenia badania klinicznego na ocenę rezultatów i całościową ocenę zysków i strat w zakresie badanego produktu leczniczego (wolny tekst):	

F POWODY ZMIAN (1 – 2 zdania):

G KRÓTKI OPIS ZMIAN (wolny tekst):

H ZMIANA OŚRODKA/-ÓW / BADACZA/-Y BADANIA KLINICZNEGO

H.1 Rodzaj zmian

H.1.1 Dodanie nowego ośrodka

H.1.1.1 Badacz główny

H.1.1.1.1 Imię

H.1.1.1.2 Drugie imię (jeśli dotyczy)

H.1.1.1.3 Nazwisko

H.1.1.1.4 Kwalifikacje (lek. med.....)

H.1.1.1.5 Adres służbowy

H.1.2 Wycofanie ośrodka uczestniczącego w badaniach

H.1.2.1 Badacz główny

H.1.2.1.1 Imię

H.1.2.1.2 Drugie imię (jeśli dotyczy)

H.1.2.1.3 Nazwisko

H.1.2.1.4 Kwalifikacje (lek. med.....)

H.1.2.1.5 Adres służbowy

H.1.3 Zmiana koordynatora badania

H.1.3.1 Imię

H.1.3.2 Drugie imię (jeśli dotyczy)

H.1.3.3 Nazwisko

H.1.3.4 Kwalifikacje (lek. med.....)

H.1.3.5 Adres służbowy

H.1.3.6 Imię i nazwisko dotychczasowego koordynatora badania:

H.1.4 Zmiana badacza głównego w ramach dotychczasowego ośrodka

H.1.4.1 Imię

H.1.4.2 Drugie imię (jeśli dotyczy)

H.1.4.3 Nazwisko

H.1.4.4 Kwalifikacje (lek. med.....)

H.1.4.5 Adres służbowy

H.1.4.6 Imię i nazwisko dotychczasowego badacza głównego:

I. ZMIANY WE WNIOSKU O WYDANIE OPINII O BADANIU KLINICZNYM/ROZPOCZĘCIE BADANIA KLINICZNEGO, DOTYCZĄCE KONTAKTU ZE SPONSOREM W CELU POTWIERDZANIA UZYSKANYCH DANYCH

H.2 Zmiany adresu e-mail, na który przekazywane są dane dotyczące potwierżeń (dotyczy sytuacji, w których wniosek jest przesyłany do EudraCT).

H.3 Zmiana dotycząca wniosku o otrzymanie kopii danych CTA w formacie plików xml tak nie

H.3.1 Wniosek o otrzymanie kopii danych CTA w formacie plików xml za pomocą znajdujących się w EudraCT tak nie

H.3.1.1 Jeśli tak, proszę podać adres e-mail, na który należy przesłać kopie danych (do 5 adresów e-mail):

H.3.2 Wniosek o otrzymanie kopii danych z użyciem linków zabezpieczonych hasłem²⁾ tak nie

Jeżeli odpowiedź w pkt I.2.2 jest negatywna, pliki hml zostaną przesłane za pomocą zabezpieczonego/-ych w mniejszym stopniu linku/-ów e-mail

H.3.3 Wniosek o nieprzysyłanie wiadomości na wcześniej podany adres e-mail tak nie

H.3.3.1 Jeśli tak, proszę podać adres/-y e-mail:

I LISTA DOKUMENTÓW ZAŁĄCZONYCH DO WNIOSKU

- | | |
|--|--------------------------|
| I.1 List przewodni wskazujący na rodzaj zmian i ich powody | <input type="checkbox"/> |
| I.2 Streszczenie proponowanych zmian | <input type="checkbox"/> |
| I.3 Wykaz zmienionych dokumentów (nazwa dokumentu, wersja i jej data) | <input type="checkbox"/> |
| I.4 Strony w poprzedniej i zmienionej wersji (jeżeli dotyczy) | <input type="checkbox"/> |
| I.5 Dodatkowe informacje | <input type="checkbox"/> |
| I.6 Zmienione pliki .xml i kopia wniosku dotyczącego rozpoczęcia badania klinicznego z zaznaczonymi zmianami | <input type="checkbox"/> |
| I.7 Ewentualne uwagi dotyczące zmian: | |

²⁾ Wymaga konta w EudraLink. (szczegóły - patrz: www.eudract.emea.eu.int)

J **PODPIS WNIOSKODAWCY**

J.1 Niniejszym potwierdzam w imieniu własnym / sponsora (proszę skreślić niepotrzebne), że:

- Zawarte we wniosku dane są zgodne z prawdą;
- Badanie kliniczne będzie przeprowadzone zgodnie z protokołem, przepisami prawnymi oraz zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej;
- Przeprowadzenie wnioskowanych zmian jest uzasadnione.

J.2 WNIOSZEK DO MINISTRA ZDROWIA (zgodnie z sekcją C.1):

J.2.1 Podpis ³⁾:

J.2.2 Imię i nazwisko (drukowanymi literami):

J.2.3 Data :

J.3 WNIOSZEK DO KOMISJI BIOETYCZNEJ (zgodnie z sekcją C.2):

J.3.1 Podpis ⁴⁾:

J.3.2 Imię i nazwisko (drukowanymi literami):

J.3.3 Data:

³⁾ W przypadku wniosku do Ministra Zdrowia.

⁴⁾ W przypadku wniosku do komisji bioetycznej.

WZÓR

ZAWIADOMIENIE DO MINISTRA ZDROWIA O ZAKOŃCZENIU BADANIA KLINICZNEGO / ZAWIADOMIENIE DO KOMISJI BIOETYCZNEJ O ZAKOŃCZENIU BADANIA KLINICZNEGO

Wypełnia organ przyjmujący zawiadomienie:

Data złożenia zawiadomienia:	Numer zawiadomienia nadany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
	Numer zawiadomienia nadany przez komisję bioetyczną:

Wypełnia wnioskodawca:

**A PAŃSTWO CZŁONKOWSKIE, W KTÓRYM SKŁADANY JEST
WNIOSEK:**

Rzeczpospolita Polska

B DANE IDENTYFIKACYJNE BADANIA KLINICZNEGO

B.1 Numer EudraCT: B.2 Numer kodowy protokołu sponsora: B.3 Tytuł badania klinicznego:

C DANE IDENTYFIKACYJNE WNIOSKODAWCY

C.1 ZAWIADOMIENIE DO MINISTRA ZDROWIA	<input type="checkbox"/>
C.1.1 Sponsor	<input type="checkbox"/>
C.1.2 Przedstawiciel prawny sponsora	<input type="checkbox"/>
C.1.3 Podmiot upoważniony przez sponsora do złożenia zawiadomienia	<input type="checkbox"/>
C.1.4 Proszę podać:	
C.1.4.1 Imię i nazwisko / nazwa:	
C.1.4.2 Imię i nazwisko osoby kontaktowej:	
C.1.4.3 Adres/siedziba:	
C.1.4.4 Nr telefonu:	
C.1.4.5 Nr faksu:	
C.1.4.6 Adres e-mail:	

C.2 ZAWIADOMIENIE DO KOMISJI BIOETYCZNEJ	<input type="checkbox"/>
C.2.1 Sponsor	<input type="checkbox"/>
C.2.2 Przedstawiciel prawny sponsora	<input type="checkbox"/>
C.2.3 Podmiot upoważniony przez sponsora do złożenia zawiadomienia.	<input type="checkbox"/>
C.2.4 Badacz odpowiedzialny za złożenie zawiadomienia, jeśli dotyczy:	
• Koordynator badania (dla badania wielośrodkowego):	<input type="checkbox"/>
• Badacz główny (dla badania jednośrodkowego):	<input type="checkbox"/>
C.2.5 Proszę podać:	
C.2.5.1 Nazwa::	
C.2.5.2 Imię i nazwisko:	
C.2.5.3 Adres/siedziba:	
C.2.5.4 Nr telefonu:	
C.2.5.5 Nr faksu:	
C.2.5.6 Adres e-mail:	

D ZAKOŃCZENIE BADANIA KLINICZNEGO

D.1	Zakończenie badania klinicznego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej	tak <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
D.1.1	Jeśli tak, proszę podać datę (RRRR/MM/DD):		

D.2	Zakończenie badania klinicznego we wszystkich państwach, w których było prowadzone	tak <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
D.2.1	Jeżeli tak, proszę podać datę (RRRR/MM/DD):		

D.3	Zakończenie badania klinicznego wcześniej od zakładanego terminu	tak <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
D.3.1	Jeżeli tak, proszę podać datę (RRRR/MM/DD):		
D.3.2	Przyczyny:		
D.3.2.1	Bezpieczeństwo	tak <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
D.3.2.2	Brak skuteczności	tak <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
D.3.2.3	Badanie kliniczne nie zostało rozpoczęte	tak <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
D.3.2.4	Inne	tak <input type="checkbox"/>	nie <input type="checkbox"/>
D.3.3	Jeżeli „tak” na któreś z powyższych pytań, proszę załączyć zwięzły opis (<i>wolny tekst</i>):		
D.3.3.1	Uzasadnienie:		
D.3.3.2	Liczba pacjentów nadal otrzymujących leczenie w czasie zakończenia badania klinicznego wcześniej od zakładanego terminu i proponowana opieka nad nimi:		
D.3.3.3	Wpływ na ocenę rezultatów i całościową ocenę zysków i strat w zakresie badanego produktu leczniczego		

E PODPIS WNIOSKODAWCY

A.1	Niniejszym potwierdzam w imieniu własnym / sponsora (proszę skreślić niepotrzebne), że:		
	<ul style="list-style-type: none">• Zawarte we wniosku dane są zgodne z prawdą;• Zobowiązuję się do przedłożenia streszczenia końcowego sprawozdania z badania klinicznego Ministrowi Zdrowia i komisji bioetycznej w terminie do 1 roku od zakończenia badania klinicznego we wszystkich państwach.		

E.1	ZAWIADOMIENIE DO MINISTRA ZDROWIA (zgodnie z sekcją C.1)	:	<input type="checkbox"/>
E.1.1	Data :		
E.1.2	Podpis :		
E.1.3	Imię i nazwisko (drukowanymi literami):		

E.2	ZAWIADOMIENIE DO KOMISJI BIOETYCZNEJ (zgodnie z sekcją C.2)	:	<input type="checkbox"/>
E.2.1	Data :		
E.2.2	Podpis:		
E.2.3	Imię i nazwisko (drukowanymi literami):		

**WYSOKOŚĆ OPŁAT ZA ZŁOŻENIE WNIOSKU O ROZPOCZĘCIE BADANIA
KLINICZNEGO**

Wyszczególnienie	Wysokość opłaty w PLN
Badanie fazy I –III	8. 000
Badanie biorównoważności	7. 000
Badanie fazy IV	4. 000

Uzasadnienie

Rozporządzenie w sprawie wniosku o wydanie opinii oraz rozpoczęcie badania klinicznego stanowi wypełnienie upoważnienia zawartego w art. 37w ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

Projekt został przygotowany w oparciu o szczegółowe wskazówki dotyczące składania do kompetentnych władz wniosków o zezwolenie na prowadzenie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi, powiadomień o istotnych poprawkach oraz deklaracji zakończenia badania (październik 2005 r.).

Przedstawiony projekt określa wzory wniosków do komisji bioetycznej o wydanie opinii o badaniu klinicznym oraz wniosek do Ministra Zdrowia o rozpoczęcie badania klinicznego wraz z niezbędną dokumentacją. Ustalenie jednego wzoru wniosku (do komisji bioetycznej i Ministra Zdrowia) jest konieczne w świetle standardów przyjętych w Unii Europejskiej. Wzór wniosku, wydany na podstawie dyrektywy 2001/20/EC stanowiącej podstawę do opracowania wzoru wniosku, jest jednym wnioskiem kierowanym alternatywnie do organu kompetentnego lub komisji bioetycznej. Wzór wniosku zawarty w rozporządzeniu powinien być zgodny z jednolitym wzorem przyjętym na terytorium Unii Europejskiej

Osobno uregulowano również kwestię opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego. Zaproponowane wysokości opłat związane są z koniecznością dokonywania przez Urząd Rejestracji – oprócz merytorycznej oceny klinicznej, dodatkowych dwóch ocen dokumentacji: toksykologicznej i chemiczno-farmaceutycznej oraz brakiem możliwości pobierania opłat za poprawki do dokumentacji, które wymagają ponownej oceny recenzenta (wszystkie oceny wykonywane są przez ekspertów zewnętrznych). Dokumentacja podlega także ocenie formalnej prowadzonej przez pracowników Urzędu. Zaopiniowanie jednej dokumentacji wymaga wielogodzinnego nakładu pracy. Ponadto w trakcie prowadzenia badania dokumentacja ulega wielokrotnemu uzupełnianiu o nowe dokumenty, w tym raporty dotyczące działań niepożądanych mających miejsce w trakcie badania klinicznego, roczne raporty dotyczące bezpieczeństwa, nowe ośrodki

włączane do badania i inne. Zaproponowane wysokości opłat uwzględniają ponadto fazę badania klinicznego, nakład pracy, koszty ponoszone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz wysokość opłaty w państwach członkowskich o zbliżonym produkcie krajowym brutto na jednego mieszkańca. Porównania wysokości opłaty dokonano w stosunku do opłat na Węgrzech, które wynoszą: za udzielenie zezwolenia na badanie kliniczne ok. 1800 EUR i za zmianę w pozwoleniu ok. 360 EUR.

Rozróżnienie między fazami badania klinicznego znalazło wyraz jako podział na badania fazy IV dotyczące produktów leczniczych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i stosowanych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, oraz pozostałe badania innych faz, w tym biorównoważność.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej i nie podlega notyfikacji w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039, z późn. zm.).

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Rozporządzenie oddziałuje na sponsora i badacza tj. podmioty, które zgodnie z art. 37m są uprawnione do złożenia wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego.

2. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Ministerstwo Zdrowia w porozumieniu z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

W procesie konsultacji społecznych uwzględnione zostaną w szczególności takie podmioty jak: Naczelna Izba Lekarska, Naczelna Izba Aptekarska, Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych, Polska Izba Przemysłu Farmaceutycznego i Sprzętu Medycznego „POLFARMED”, Izba Gospodarcza „Farmacja Polska”, Izba Gospodarcza „Apteka Polska”, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia, Stowarzyszenie Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Stowarzyszenie Techników Farmaceutycznych RP, Polskie Stowarzyszenie Producentów Leków bez Recepty PASMI, Polskie Stowarzyszenie Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych, Unia Farmaceutów Właścicieli Aptek, Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Badań Klinicznych w Polsce, Związek Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych oraz Federacja Związków Pracodawców Zakładów Opieki Zdrowotnej.

Projekt rozporządzenia zostanie także umieszczony na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia oraz na stronie Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

3. Wpływ regulacji na dochody i wydatki budżetu oraz sektora publicznego:

Rozporządzenie wywoła pozytywne skutki dla budżetu państwa w zakresie pobieranych opłat związanych z rozpoczęciem badania klinicznego.

Do dnia 2 maja 2005 r. opłaty za dokonanie wpisu do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych, były pobierane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych. Od dnia 3 marca 2006 r. opłaty były pobierane zgodnie z rozporządzeniem w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. Nr 45, poz. 321).

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Rozporządzenie nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Przedmiotowe rozporządzenie nie wpływa na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

7. Wpływ regulacji na zdrowie ludzi

Projektowane rozporządzenie przyczyni się do poprawy stanu zdrowia pacjentów poprzez możliwość wykorzystania wiedzy zdobytej podczas przeprowadzonych badań klinicznych.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn.zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§1. Rozporządzenie określa:

- 1) ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 2) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku do rozporządzenia

– których spełnienie jest warunkiem uzyskania zezwolenia na wytwarzanie lub zezwolenia na import produktów leczniczych.

§2. Wytwórca może zastosować inne niż określone w załączniku do rozporządzenia, alternatywne metody zapewnienia jakości, w szczególności w odniesieniu do nowych rozwiązań i nowych technik, jeżeli zostaną one zwalidowane i pozwolą uzyskać zapewnienie jakości na poziomie równoważnym z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania określonymi w załączniku do rozporządzenia.

§3. Użyte w rozporządzeniu określenia oznaczają:

- 1) analiza ryzyka (risk analysis) – metodę oceny i opisu parametrów krytycznych dla funkcjonowania wyposażenia lub procesu;
- 2) bank komórek (cell bank)/system banku komórek (cell bank system) – system, w którym kolejne serie produktu są wytwarzane z hodowli komórek pochodzących z tego samego, macierzystego banku komórek;
- 3) bilans (reconciliation) – porównanie teoretycznej i rzeczywiście wytworzonej ilości materiału lub produktu, z uwzględnieniem dopuszczalnych tolerancji wynikających z normalnej zmienności procesu;
- 4) biogenerator (biogenerator) – system zamknięty taki jak fermentator, do którego wprowadzane są czynniki biologiczne wraz z innymi materiałami po to, aby wpłynąć na ich powielanie się lub wytworzenie przez nie innych substancji poprzez reakcję z tymi materiałami; biogeneratory są zwykle zaopatrzone w urządzenia służące do regulacji, kontroli, łączenia, dodawania materiałów lub usuwania materiałów;

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005 r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ...,poz.

- 5) butla gazowa (cylinder) – zbiornik ciśnieniowy dający się transportować, o pojemności mierzonej ilością wody, nie przekraczającej 150 litrów; określenie „butla” oznacza również „wiązkę butli” lub „pakiet butli”, tam gdzie to ma zastosowanie;
- 6) cysterna (tanker) – zbiornik ciśnieniowy zamocowany na pojeździe do transportu gazów skroplonych lub kriogenicznych;
- 7) czynniki biologiczne (biological agents) – mikroorganizmy, w tym mikroorganizmy modyfikowane genetycznie, hodowle komórkowe, oraz pasożyty jelitowe i wewnątrzkomórkowe, zarówno patogenne, jak i niepatogenne;
- 8) data powtórnego (ponownego) badania (retest date) – termin, kiedy materiał powinien być ponownie zbadany w celu sprawdzenia, czy jest nadal przydatny do użycia;
- 9) dostarczanie (shipping) – operację pakowania w celu wyeksportowania i wysyłki zamówionych badanych produktów leczniczych;
- 10) dział jakości (zapewnienia i kontroli jakości) (quality unit) – jednostkę organizacyjną przedsiębiorstwa, strukturalnie i funkcjonalnie niezależną od produkcji, pełniącą funkcje zapewnienia jakości i kontroli jakości; funkcję tę może pełnić również wyznaczona osoba albo grupa osób, w zależności od wielkości i struktury organizacyjnej przedsiębiorstwa;
- 11) gaz (gas) – substancję lub mieszaninę substancji, która pozostaje całkowicie w fazie gazowej pod ciśnieniem 1.013 bara (101,325 kPa) w temperaturze 15^oC lub ma prężność pary przekraczającą 3 bary (300 kPa) w temperaturze 50^oC (ISO 10286);
- 12) gaz kriogeniczny (cryogenic gas) – gaz, który pod ciśnieniem 1.013 bara ulega skropleniu w temperaturze poniżej minus 150^oC;
- 13) gaz medyczny (medicinal gas) – każdy gaz lub mieszaninę gazów, które zostały zakwalifikowane jako produkt leczniczy, przeznaczone do podawania pacjentom w celach terapeutycznych, diagnostycznych lub profilaktycznych osiąganych poprzez działanie farmakologiczne;
- 14) gaz skroplony (liquified gas) – gaz, który wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem zewnętrznym jest częściowo ciekły (stanowi układ dwufazowy „gaz nad cieczą”) w temperaturze minus 50^oC;
- 15) gaz sprężony (compressed gas) – gaz, który wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem zewnętrznym, pozostaje całkowicie w stanie gazowym, w temperaturze minus 50^oC (ISO 10286);
- 16) gaz w ilościach masowych (bulk gas) – gaz przeznaczony do zastosowań medycznych, który został poddany wszystkim procesom z wyjątkiem napełniania pojemników końcowych;
- 17) hodowla komórek (cell culture) – rezultat wzrostu in vitro komórek wyizolowanych z organizmu wielokomórkowego;
- 18) hodowla macierzysta (master seed lot) – szczep mikroorganizmów dystrybuowany z jednego zbiornika do pojemników podczas pojedynczej operacji, w sposób zapewniający jednorodność i stabilność oraz zapobiegający zanieczyszczeniom; hodowla macierzysta w formie płynnej jest zwykle przechowywana w temperaturze minus 70^oC, a liofilizat hodowli macierzystej – w temperaturze, która zapewnia stabilność;
- 19) hydrauliczna próba ciśnieniowa (hydrostatic pressure test) – badanie wykonywane ze względów bezpieczeństwa, wymagane przez obowiązujące przepisy, potwierdzające, że butle lub zbiorniki wytrzymują wysokie ciśnienie;
- 20) importer (importer) – podmiot, który uzyskał zezwolenie na import produktów leczniczych;

- 21) instalacja do rozdzielania składników powietrza (air separation plant) – instalację, która rozdziela powietrze atmosferyczne na tlen, azot i argon w procesie oczyszczania, sprężania, chłodzenia, skraplania i destylacji;
- 22) jałowość (sterility) – brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;
- 23) kalibracja (calibration) – wykazanie, że dany przyrząd lub urządzenie daje wyniki w określonym zakresie, poprzez ich porównanie z wynikami uzyskanymi w trakcie badania substancji referencyjnych lub porównanie z identyfikowalnymi standardami we właściwym zakresie pomiarowym;
- 24) kod randomizacyjny (randomisation code) – wyszczególnienie, w którym zostało zidentyfikowane leczenie przydzielone każdemu uczestnikowi w procesie randomizacji;
- 25) kontrola jakości (quality control, QC) – wykonywanie badań lub testów w celu sprawdzenia, czy badany materiał spełnia wymagania odpowiedniej specyfikacji;
- 26) kontrola procesu (in-process control or process control) – czynności kontrolne obejmujące monitorowanie, i jeśli to właściwe, korygowanie procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że produkt pośredni lub substancja czynna odpowiada wymaganiom własnej specyfikacji;
- 27) kontrola zmian (change control) – formalny system, w ramach którego wykwalifikowani przedstawiciele odpowiednich dyscyplin nauki przeglądają proponowane lub faktyczne zmiany, które mogą wpłynąć na status zwalidowanych obiektów, systemów, urządzeń lub procesów; jego celem jest określenie potrzeby działań zapewniających i dokumentujących utrzymanie systemu w stanie zwalidowanym;
- 28) krew (blood) – pełną krew pobraną od pojedynczego dawcy i przetworzoną albo do przetoczenia albo do dalszego wytwarzania;
- 29) kryteria akceptacji (acceptance criteria) – limity ilościowe, zakresy lub inne odpowiednie pomiary pozwalające na zaakceptowanie wyników badań;
- 30) krytyczny (critical) – etapy procesu, warunki procesu, wymagane badania lub inne, istotne parametry lub elementy, które muszą być kontrolowane w oparciu o wyznaczone kryteria;
- 31) kwalifikacja (qualification) – działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników; kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji;
- 32) kwalifikacja instalacyjna (installation qualification IQ) – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, są zgodne z zatwierdzonym projektem i zaleceniami producenta;
- 33) kwalifikacja operacyjna (operational qualification OQ) – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, funkcjonują tak, jak zamierzono, w przewidywanych zakresach operacyjnych;
- 34) kwalifikacja procesowa (performance qualification PQ) – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że obiekty, systemy i urządzenia jako całość, działają skutecznie i w sposób powtarzalny w odniesieniu do zatwierzonego procesu i specyfikacji produktu;

- 35) kwalifikacja projektu (design qualification DQ) – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że proponowany projekt obiektów, systemów i urządzeń jest odpowiedni do zamierzonego celu;
- 36) kwarantanna (quarantine) – przechowywanie oddzielonych fizycznie lub administracyjnie materiałów lub produktów w okresie oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
- 37) limit alarmowy (alert limit) – ustalone kryteria służące wczesnemu ostrzeganiu o potencjalnym odchyleniu od prawidłowych warunków, które mogą nie być wystarczającą podstawą do zdecydowanych działań naprawczych, ale wymagają badań następczych;
- 38) limit działania (action limit) – ustalone kryteria, których przekroczenie wymaga podjęcia niezwłocznych działań następczych i naprawczych;
- 39) macierzysty bank komórek (master cell bank) – hodowlę (w pełni określoną) komórek rozdzielonych do poszczególnych pojemników w trakcie pojedynczej operacji, poddawanych wspólnie obróbce w taki sposób by zapewnić ich stabilność; macierzysty bank komórek zwykle jest przechowywany w temperaturze minus 70° C lub niższej;
- 40) maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie resztkowe (maximum theoretical residual impurity) – zanieczyszczenie gazu pochodzące z poprzedniego napełnienia i pozostające po przygotowaniu butli do napełniania; obliczenie maksymalnego teoretycznego zanieczyszczenia resztkowego jest możliwe jedynie dla gazów sprężonych przy założeniu, że te gazy zachowują się jak gazy doskonałe;
- 41) materiał (material) – termin ogólny używany do określenia surowców (materiały wyjściowe, odczynniki, rozpuszczalniki), materiałów pomocniczych, produktów pośrednich, substancji czynnych oraz materiałów opakowaniowych i informacyjnych;
- 42) materiał opakowaniowy (packaging material) – materiał użyty do pakowania produktu leczniczego, z wyjątkiem opakowań zbiorczych używanych do transportu i wysyłki; materiały opakowaniowe dzielą się na bezpośrednie i zewnętrzne, w zależności od tego czy mają one bezpośrednio stykać się z produktem czy nie;
- 43) materiał symulujący produkt (simulated product) – materiał wykazujący zbliżone właściwości fizyczne i, jeśli ma to zastosowanie, właściwości chemiczne (na przykład lepkość, wielkość cząsteczki, pH i tym podobne) do produktu poddawanego walidacji; w wielu przypadkach właściwości te mogą być spełnione przez placebo produktu;
- 44) materiał wyjściowy (starting material) – substancję użytą do wytwarzania produktu leczniczego, z wyłączeniem materiałów opakowaniowych;
- 45) materiały pomocnicze (process aids) – materiały, z wyłączeniem rozpuszczalników, używane podczas prowadzenia procesu wytwarzania produktu pośredniego lub substancji czynnej, które same nie uczestniczą w reakcji chemicznej lub biologicznej (na przykład filtry, węgiel aktywowany, i tym podobne);
- 46) napełnianie pożywką (media fill) – metodę oceny aseptyczności procesu z użyciem podłoża wzrostowego dla mikroorganizmów;
- 47) naczynie kriogeniczne (cryogenic vessel) – stacjonarny lub ruchomy, izolowany termicznie zbiornik ciśnieniowy, przeznaczony do przechowywania gazów skroplonych lub kriogenicznych; gaz usuwany jest z naczynia w stanie gazowym lub ciekłym;
- 48) najgorszy przypadek (worst case) – warunek lub zespół warunków obejmujący górne i dolne limity procesów oraz okoliczności, które w ramach standardowych procedur operacyjnych stwarzają największe ryzyko niepowodzenia dla produktu lub procesu w

porównaniu z warunkami idealnymi; warunki te nie muszą powodować powstania wadliwego produktu lub wadliwego przebiegu procesu;

- 49) numer serii (lub numer szarży) (batch number or lot number) – unikalną kombinację liczb, liter lub symboli, która identyfikuje serię (lub szarżę) i umożliwia odtworzenie historii produkcji i dystrybucji danej serii (lub szarży);
- 50) obszar czysty (clean area) – obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń;
- 51) obszar czysty/zabezpieczony (clean/contained area) – obszar zbudowany i użytkowany w sposób spełniający równocześnie wymagania dla obszaru czystego i obszaru zabezpieczonego;
- 52) obszar kontrolowany (controlled area) – obszar zbudowany i użytkowany w sposób umożliwiający kontrolowanie ilości wprowadzanych potencjalnych zanieczyszczeń (o parametrach wystarczających dla klasy czystości D) i ograniczanie skutków przypadkowego wydostania się żywych organizmów do otoczenia;
- 53) obszar zabezpieczony (contained area) – obszar zbudowany i użytkowany w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne znajdujące się wewnątrz obszaru, wyposażony w odpowiednie urządzenia do uzdatniania i filtracji powietrza wylotowego;
- 54) ochrona pośrednia (secondary containment) – ochronę, która zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do otoczenia zewnętrznego albo do innych pomieszczeń roboczych;
- 55) obciążenie biologiczne (bioburden) – ilość i rodzaj (przypadkowych lub nieprzypadkowych) drobnoustrojów, obecnych w surowcach, materiałach wyjściowych do produkcji substancji czynnej, w produktach pośrednich lub w substancjach czynnych;
- 56) ochrona bezpośrednia (primary containment) – ochronę, która zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do bezpośredniego otoczenia przestrzeni roboczej, wymagającą stosowania pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją, śluzami powietrznymi lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów albo obydwoma tymi urządzeniami, a także bezpiecznych procedur operacyjnych;
- 57) odchylenie (deviation) – odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania;
- 58) opróżnianie (evacuation) – usuwanie resztkowych ilości gazów ze zbiornika ciśnieniowego za pomocą próżni;
- 59) organizm egzotyczny (exotic organism) – czynnik biologiczny powodujący chorobę niewystępującą w danym kraju lub obszarze geograficznym albo chorobę objętą programem działań profilaktycznych bądź programem mającym na celu jej całkowite wyeliminowanie w danym kraju lub obszarze geograficznym;
- 60) pakowanie (packaging) – wszystkie operacje, łącznie z napełnianiem i etykietowaniem, którym musi być poddany produkt luzem, tak aby mógł stać się produktem końcowym; napełnianie sterylne zwykle nie jest traktowane jako część pakowania produktu luzem, lecz jako napełnianie opakowań bezpośrednich;
- 61) panel rozdzielczy (manifold) – urządzenie lub aparat zaprojektowane w celu równoczesnego opróżniania lub napełniania więcej niż jednego zbiornika ciśnieniowego gazu;

- 62) podpis (signature/signed) – podpis określonej osoby, która wykonała lub dokonała przeglądu danej czynności; może on być dokonany w formie inicjałów, pełnego odręcznego podpisu, osobistej pieczętki lub bezpiecznego podpisu elektronicznego weryfikowanego przy pomocy kwalifikowanego certyfikatu;
- 63) podstawowa dokumentacja produktu (product specification file) – dokumentację referencyjną zawierającą wszystkie informacje niezbędne do zaprojektowania szczegółowych pisemnych instrukcji dotyczących sposobu przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, zwalniania serii i dystrybucji badanego produktu leczniczego;
- 64) posiewowa seria robocza (working seed lot) – szczep mikroorganizmów pochodzący z hodowli macierzystej przeznaczony do użycia w produkcji; są one rozdzielane do pojemników i przechowywane tak jak w przypadku hodowli macierzystej;
- 65) potwierdzenie (confirmation) – podpisane oświadczenie, że proces lub badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania oraz zgodnie z odpowiednim pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jak ustalono na piśmie z Osobą Wykwalifikowaną odpowiedzialną za certyfikację serii końcowego produktu leczniczego przed jej zwolnieniem;
- 66) procedura (procedure) – udokumentowany opis działań, które mają być dokonane, środków ostrożności, które mają być przedsięwzięte, oraz pomiarów, które mają być wykonane, pozostających w bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 67) produkcja (production) – czynności związane z przygotowaniem produktu leczniczego począwszy od przyjęcia materiałów poprzez ich przetwarzanie i pakowanie aż do uzyskania produktu końcowego;
- 68) produkt końcowy (finished product) – produkt leczniczy, który przeszedł wszystkie etapy wytwarzania, łącznie z pakowaniem w opakowania końcowe;
- 69) produkt luzem (bulk product) – produkt, który przeszedł wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem końcowego pakowania;
- 70) produkt porównawczy (comparator product) – produkt w fazie rozwojowej lub produkt dopuszczony do obrotu (na przykład active control) lub placebo używane jako produkt referencyjny w badaniach klinicznych;
- 71) produkt pośredni (intermediate product) – częściowo przetworzony materiał, który musi być poddany dalszym etapom wytwarzania, zanim stanie się produktem luzem;
- 72) profil zanieczyszczeń (impurity profile) – opis zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych zanieczyszczeń, znajdujących się w substancji czynnej;
- 73) protokół walidacji (validation protocol) – sporządzony w formie pisemnej plan, określający sposób prowadzenia walidacji i definiujący kryteria akceptacji;
- 74) przepłukiwanie (purge) – opróżnianie i oczyszczanie butli odbywające się za pomocą rozgazowania i próżni lub za pomocą rozgazowania, częściowego napełnienia danym gazem, a następnie ponownego rozgazowania;
- 75) przerabianie (reworking) – poddanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, niespełniających określonych norm lub wymagań odpowiedniej specyfikacji, jednemu lub kilku etapom procesu, różniącego się od ustalonego procesu wytwarzania (na przykład rekrytalizacja przy użyciu innego rozpuszczalnika) tak aby otrzymać zadawalającą jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 76) powtórne przetwarzanie (reprocessing) – poddanie całości lub części serii produktu o nieodpowiedniej jakości pochodzącej z określonego etapu wytwarzania jednej lub wielu dodatkowym operacjom technologicznym, tak aby przywrócić jej jakość zgodną z wymaganiami;

- 77) randomizacja (randomisation) – proces przydzielenia uczestników badania do jednej z grup terapeutycznych (leczonej lub kontrolnej), z zastosowaniem doboru losowego do ustalenia przydziału;
- 78) roboczy bank komórek (working cell bank) – hodowlę komórek pochodzącą z macierzystego banku komórek i przeznaczoną do stosowania w przygotowywaniu produkcyjnych hodowli komórkowych; roboczy bank komórek jest zwykle przechowywany w temperaturze minus 70° C lub niższej;
- 79) roślina lecznicza (medicinal plant) – roślinę, która w całości lub w części stosowana jest do celów leczniczych;
- 80) roślina nieprzerobiona o właściwościach leczniczych (crude plant, vegetable drug) – świeżą lub wysuszoną roślinę leczniczą lub jej część;
- 81) rozgazowanie (blowing down) – obniżenie ciśnienia do wartości ciśnienia atmosferycznego;
- 82) rozpuszczalnik (solvent) – nieorganiczny lub organiczny płyn stosowany jako nośnik do przygotowania roztworów lub zawiesin;
- 83) roztwór macierzysty (mother liquor) – ciekłą pozostałość po procesach krystalizacji lub izolowania; roztwór macierzysty może zawierać nieprzereagowane materiały, produkty pośrednie, pewną ilość substancji czynnej lub zanieczyszczenia; może on być wykorzystywany do dalszego przerobu;
- 84) składniki krwi (blood components) – składniki krwi o znaczeniu leczniczym (krwinki czerwone, krwinki białe, osocze, płytki krwi), które mogą być przygotowywane poprzez wirowanie, filtrację i zamrażanie przy użyciu konwencjonalnej metodologii stosowanej w bankach krwi;
- 85) specyfikacja (specification) – wykaz badań, odnośników do procedur analitycznych oraz odpowiednich kryteriów akceptacji, wyrażonych jako graniczne wartości liczbowe, zakresy lub inne kryteria odpowiednie dla opisanego badania;
- 86) system (system) – grupę urządzeń przeznaczonych do wspólnego celu;
- 87) system komputerowy (computer system) – składający się z wielu elementów sprzęt komputerowy (hardware) i związane z nim oprogramowanie (software); części składowe systemu komputerowego są zaprojektowane i połączone w jedną funkcjonalną całość dla wykonywania określonego zadania lub wielu zadań;
- 88) system serii posiewowych (seed lot system) – system, zgodnie z którym kolejne serie produktu pochodzą z tej samej hodowli macierzystej, na określonym poziomie pasażowania;
- 89) system skomputeryzowany (computerized system) – proces lub operację zintegrowane z systemem komputerowym;
- 90) system zapewnienia jałowości (sterility assurance system) – ogół działań mających na celu zapewnienie jałowości produktów;
- 91) śluza powietrzna (air lock) – zamkniętą przestrzeń z dwójgiem lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedno mogą być otwarte, znajdującą się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrolowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami; śluza jest tak skonstruowana, że może służyć zarówno do przemieszczania się personelu jak i do przemieszczania materiałów;
- 92) walidacja (validation) – udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników, spełniających określone kryteria akceptacji;

- 93) walidacja czyszczenia (cleaning validation) – udokumentowany dowód, że zatwierdzona procedura czyszczenia zapewnia, że urządzenie nadaje się do przetwarzania produktów leczniczych;
- 94) walidacja powtórna (re-validation) – wykonanie ponownej walidacji po upływie czasu określonego w protokole walidacyjnym lub po wprowadzeniu zmian w celu zapewnienia, że zmiany w procesie lub w urządzeniach wprowadzone zgodnie z procedurami kontroli zmian nie mają negatywnego wpływu na właściwości procesu i jakość produktu;
- 95) walidacja procesu (process validation) – udokumentowany dowód, że proces, prowadzony w ustalonym zakresie parametrów przebiega skutecznie i w sposób powtarzalny i umożliwia wytwarzanie produktu leczniczego spełniającego ustalone wymagania specyfikacji i kryteria jakościowe;
- 96) walidacja prospektywna (prospective validation) – walidację przeprowadzoną przed rozpoczęciem rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży;
- 97) walidacja retrospektywna (retrospective validation) – walidację procesu wytwarzania produktu, który znajduje się w sprzedaży, przeprowadzaną w oparciu o zebrane dane dotyczące produkcji, badania i kontroli serii;
- 98) walidacja równoczesna (concurrent validation) – walidację przeprowadzaną podczas rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży;
- 99) wiązka butli (cylinder bundle) – zestaw butli umocowanych razem w ramie oraz połączonych rurociągiem panelu rozdzielczego, transportowany i używany jako całość;
- 100) wydajność oczekiwana (yield, expected) – przewidywaną ilość materiału wytworzonego w każdym, odpowiednim etapie produkcji lub procent teoretycznej wydajności wyznaczony dla tego etapu, na podstawie uprzednio uzyskanych danych laboratoryjnych, danych z produkcji serii pilotażowych lub wcześniej realizowanych rutynowych produkcji;
- 101) wydajność teoretyczna (yield, theoretical) – ilość materiału, która zostałaby wytworzona w każdym odpowiednim etapie produkcji z danej ilości materiału wyjściowego, jeżeli etap ten przebiegałby bez żadnych strat i błędów;
- 102) wzorzec pierwotny (reference standard, primary standard) – substancję, której tożsamość i wysoki stopień czystości wykazano na drodze szczegółowych badań analitycznych; może on być uzyskany z oficjalnie rozpoznawanego źródła lub przygotowany na drodze syntezy lub uzyskany z istniejącego materiału produkcyjnego charakteryzującego się wysoką czystością lub otrzymany na drodze oczyszczenia (puryfikacji) istniejącego materiału produkcyjnego;
- 103) wzorzec wtórny (reference standard, secondary standard) – substancję o ustalonej jakości i czystości, wykazanej przez porównanie do wzorca pierwotnego, używaną jako wzorzec (reference standard) w rutynowych analizach laboratoryjnych;
- 104) zabezpieczenie (containment) – działanie mające na celu ograniczenie występowania czynnika biologicznego lub innego na określonym obszarze;
- 105) zabezpieczenie pierwotne (primary containment) – zabezpieczenie, które zapobiega wydostawaniu się czynnika biologicznego do najbliższego środowiska pracy; obejmuje ono stosowanie zamkniętych pojemników lub biologicznych boksów bezpieczeństwa, oraz odpowiednich procedur operacyjnych;
- 106) zabezpieczenie wtórne (secondary containment) – zabezpieczenie, które zapobiega wydostawaniu się czynnika biologicznego do środowiska zewnętrznego lub innych obszarów pracy;

- 107) zakażenie (infection) – zanieczyszczenie żywymi, obcymi czynnikami biologicznymi prowadzące do ich namnażania się;
- 108) zamówienie (order) – instrukcję odnoszącą się do procesu, opakowania lub dostarczenia określonej ilości opakowań badanego produktu leczniczego;
- 109) zanieczyszczanie (contamination) – niepożądane wprowadzenie zanieczyszczeń o charakterze chemicznym lub mikrobiologicznym albo ciała obcego w trakcie wytwarzania, pobierania prób, pakowania lub przepakowywania, składowania lub transportu;
- 110) zanieczyszczenie (impurity) – niepożądaną substancję znajdującą się w materiale lub produkcie;
- 111) zanieczyszczenie krzyżowe (cross-contamination) – zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;
- 112) zaślepienie (blinding) – procedurę, w której jedna lub więcej stron badania utrzymywana jest w nieświadomości co do zastosowanego leczenia;
- 113) zawór (valve) – urządzenie do otwierania i zamykania zbiorników;
- 114) zawór przeciwwrotny (non-return valve) – zawór pozwalający na przepływ wyłącznie w jednym kierunku;
- 115) zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe (minimum pressure retention valve) – zawór zwrotny, który utrzymuje określone ciśnienie (od około 3 do 5 barów powyżej ciśnienia atmosferycznego) w celu zapobieżenia zanieczyszczeniu podczas używania pojemnika;
- 116) zbiornik (tank) – stacjonarny pojemnik do przechowywania gazów skroplonych lub kriogenicznych;
- 117) zbiornik ciśnieniowy (container) – naczynie kriogeniczne, zbiornik, cysterne, butlę, wiązkę butli lub inne opakowanie mające bezpośredni kontakt z gazem medycznym;
- 118) zwrot (return) – każde odesłanie do wytwórcy lub dystrybutora produktu (który może być podejrzan o wadę jakościową);
- 119) zwalnianie parametryczne (parametric release) – zwalnianie do obrotu, które na podstawie informacji zebranych podczas procesu wytwarzania, a także stwierdzonej zgodności ze specyficznymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczącymi zwalniania parametrycznego, zapewnia że produkt ma zamierzoną jakość.

§4. Stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania wymaga przestrzegania następujących, szczegółowych zasad :

- 1) do przygotowania banku komórek roboczych stosuje się określoną ilość zbiorników z macierzystego banku komórek; system banku komórek poddawany jest walidacji pod względem stopnia pasażowania lub liczby podwojeń populacji ponad tą, która uzyskiwana jest podczas rutynowej produkcji;
- 2) w obszarze kontrolowanym stopień zastosowanej kontroli powinien uwzględniać charakter organizmu biorącego udział w procesie; wymagania minimalne to utrzymywanie podciśnienia w stosunku do bezpośredniego otoczenia zewnętrznego oraz umożliwianie skutecznego usuwania niewielkich ilości cząstek zanieczyszczających obszar;
- 3) ochrona pośrednia wymaga pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją wentylacyjną, śluzami powietrznymi lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów, albo obydwoma tymi urządzeniami, a także stosowania bezpiecznych procedur operacyjnych;

- 4) obciążenie biologiczne nie powinno być uważane za zanieczyszczenie, chyba że przekroczona została dopuszczalna ilość drobnoustrojów lub zostały wykryte określone, przypadkowe drobnoustroje;
- 5) protokół walidacji określa przykładowo urządzenia produkcyjne, krytyczne parametry procesu i krytyczne zakresy operacyjne, charakterystykę produktu, sposób pobierania prób, konieczne do zebrania dane z badań, ilość przebiegów procesu walidacyjnego i akceptowalne wyniki badań;
- 6) specyfikacja jest zbiorem wymagań, które powinien spełniać materiał, żeby jego jakość została uznana za akceptowalną, a sam materiał mógł być dopuszczony do użycia zgodnego z jego przeznaczeniem; zgodność ze specyfikacją (according specification) oznacza, że materiał poddany badaniom zgodnie z wykazem procedur analitycznych spełnia określone dla tych procedur kryteria akceptacji;
- 7) dla potrzeb systemu serii posiewowych powinny być prowadzone zapisy dotyczące pochodzenia i historii pasażu z hodowli macierzystej i posiewowej serii roboczej; dla produkcji rutynowej, posiewowa seria robocza jest przygotowywana z hodowli macierzystej; produkt końcowy pochodzi z posiewowej serii roboczej i nie jest poddawany większej ilości pasażu z hodowli macierzystej niż szczepionka, której podczas badań klinicznych została udowodniona skuteczność i efektywność w stopniu zadawalającym;
- 8) system zapewnienia jałowości dla produktów sterylizowanych końcowo, obejmuje zwykle następujące zagadnienia:
 - a) projekt produktu,
 - b) znajomość i jeśli to możliwe, ograniczenie zanieczyszczeń mikrobiologicznych materiałów wyjściowych i materiałów pomocniczych procesu (na przykład gazów, smarów),
 - c) kontrolę zanieczyszczeń w procesie wytwarzania w celu uniknięcia przedostania się i namnażania mikroorganizmów w produkcie, co osiąga się zwykle poprzez czyszczenie i sanityzację powierzchni mających kontakt z produktem, przeciwdziałanie zanieczyszczeniom przenoszonym przez powietrze osiągnane dzięki prowadzeniu procesu w pomieszczeniach czystych, przestrzeganiu limitów czasowych trwania procesów oraz, jeżeli jest to konieczne – przestrzeganiu etapów filtracji,
 - d) zapobieganie pomieszaniu produktów jałowych i niejałowych,
 - e) zachowanie właściwości produktu,
 - f) proces sterylizacji,
 - g) System Zapewnienia Jakości, w którym zawiera się system zapewnienia jałowości, w szczególności: kontrola zmian, szkolenia, pisemne procedury, kontrola przy zwalnianiu, planowana konserwacja zapobiegawcza, analiza błędów, zapobieganie ludzkim błędom, walidacja, kalibracja;
- 9) zabezpieczenie wtórne obejmuje stosowanie pomieszczeń ze specjalnie zaprojektowanym systemem wentylacji, posiadających śluzy powietrzne lub sterylizatory służące do wyjaławiania wychodzącego materiału, a także stosowanie odpowiednich procedur operacyjnych; zabezpieczenie wtórne może w wielu przypadkach zwiększać skuteczność zabezpieczenia pierwotnego;
- 10) w zaślepieniu pojedynczo-ślepa próba zwykle odnosi się do uczestnika a podwójnie-ślepa próba zwykle odnosi się do uczestnika, badacza, osoby monitorującej i w niektórych przypadkach - osoby analizującej dane; w odniesieniu do badanego produktu leczniczego zaślepienie może oznaczać zamaskowanie tożsamości

produktu zgodnie z instrukcjami sponsora; odślepianie (unblinding) oznacza ujawnienie tożsamości produktu zaślepionego.

§5. 1. W odniesieniu do importowanych produktów leczniczych oraz badanych produktów leczniczych, importer zapewnia, że sprowadzane produkty zostały wytworzone zgodnie z wymaganiami, które są co najmniej równoważne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

2. Importer produktu leczniczego zapewnia, że produkty lecznicze zostały wytworzone przez podmioty do tego uprawnione. Importer badanych produktów leczniczych zapewnia, że produkty te zostały wytworzone przez wytwórcę zgłoszonego i zaakceptowanego do tego celu przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych, zwanego dalej „Prezesem Urzędu”, w porozumieniu z Głównym Inspektorem Farmaceutycznym.

§6. Wytwórca dokonuje regularnego przeglądu stosowanych przez siebie metod wytwarzania, uwzględniając postęp naukowy i techniczny oraz postęp w pracach badawczo-rozwojowych nad produktem leczniczym. W przypadku konieczności wprowadzenia zmian do dokumentacji stanowiącej podstawę do dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub dokumentacji stanowiącej podstawę wydania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego powinien być złożony wniosek do Prezesa Urzędu o wprowadzenie takiej zmiany.

§7. Wytwórca zapewnia stosowanie skutecznego Systemu Zapewnienia Jakości w wytwarzaniu produktów leczniczych.

§8. 1. Wytwórca zapewnia w każdym miejscu wytwarzania zespół kompetentnych, wykształconych i wyszkolonych pracowników umożliwiających zapewnienie jakości przy wytwarzaniu produktów leczniczych.

2. Zakres obowiązków i odpowiedzialności oraz uprawnienia kierownictwa, w tym osób wykwalifikowanych odpowiedzialnych za wprowadzanie i stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania określa się w formie pisemnej. Zależności służbowe powinny być określone w schemacie organizacyjnym przedsiębiorstwa.

3. Schemat organizacyjny przedsiębiorstwa i zakresy obowiązków powinny być zatwierdzone zgodnie z procedurami wewnętrznymi wytwórcy.

4. Pracownicy muszą odbyć szkolenie wstępne oraz ustawiczne szkolenia uzupełniające i doształcające, których skuteczność powinna być weryfikowana. Szkolenia muszą obejmować teorię i praktykę w zakresie funkcjonowania Systemu Zapewnienia Jakości oraz Dobrej Praktyki Wytwarzania.

5. Wytwórca zapewnia opracowanie i przestrzeganie programów zachowania higieny, odpowiednich do rodzaju działalności produkcyjnej i zakresu wytwarzania. Programy zachowania higieny obejmują w szczególności procedury dotyczące kontroli zdrowia, higieny i odzieży roboczej pracowników.

§9. 1. Pomieszczenia i urządzenia, w których wytwarza się produkty lecznicze, powinny być rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, zainstalowane i konserwowane odpowiednio do wykonywanych operacji, do których są przeznaczone.

2. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i konstrukcja pomieszczeń muszą uwzględniać konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełnienia pomyłek oraz umożliwić skuteczne czyszczenie i konserwację, w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczeń krzyżowych oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktów.

3. Pomieszczenia i urządzenia, przeznaczone do wykonywania operacji wytwarzania, które mają istotny wpływ na jakość produktów, podlegają odpowiedniej kwalifikacji i walidacji.

§10. 1. Wytwórca ustanawia i stosuje system dokumentacji obejmujący specyfikacje, receptury, instrukcje wytwarzania i pakowania, oraz procedury i zapisy dotyczące wykonywania różnych operacji związanych z wytwarzaniem. Dokumenty te muszą być w jasny sposób sformułowane, wolne od błędów i aktualizowane.

2. Dokumentacja, o której mowa w ust. 1, powinna obejmować możliwe do udostępnienia, uprzednio przygotowane, ogólne procedury dotyczące operacji i warunków wytwarzania oraz specyficzne dokumenty dotyczące każdej serii, tak aby umożliwiać prześledzenie historii wytwarzania każdej serii produktu leczniczego oraz zmian wprowadzanych podczas rozwoju badanego produktu leczniczego.

3. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii produktów leczniczych przechowywane są co najmniej przez rok po upływie terminu ważności serii, której dotyczą, ale nie krócej niż przez pięć lat od dnia zwolnienia serii do obrotu.

4. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii badanych produktów leczniczych przechowywane są co najmniej przez pięć lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto daną serię.

5. W przypadku stosowania systemów elektronicznych, techniki fotograficznej lub innych systemów przetwarzania danych, wytwórca musi zwalidować te systemy udowadniając, że wszystkie zarejestrowane dane będą prawidłowo przechowywane przez wymagany czas i udostępniane właściwym organom na każde żądanie.

6. Dane przechowywane w systemach, o których mowa w ust. 5, powinny być łatwo dostępne w czytelnej formie, chronione przed utratą lub zniszczeniem, w szczególności poprzez wykonanie kopii lub przetworzenie w innym systemie przechowywania danych, przy czym powinna być zachowana możliwość odtworzenia historii przetwarzania danych.

§11. 1. Operacje produkcyjne muszą być przeprowadzane zgodnie z uprzednio opracowanymi instrukcjami i procedurami oraz zgodnie z wymaganiami określonymi w załączniku do rozporządzenia. W celu skutecznej kontroli procesu muszą być zapewnione właściwe i wystarczające środki techniczne i organizacyjne. Wszystkie odchylenia od ustalonego przebiegu procesu oraz wady produktu muszą być udokumentowane a ich przyczyny dokładnie wyjaśnione.

2. Wytwórca stosuje odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i pomieszaniu produktów. W przypadku badanych produktów leczniczych należy zwrócić szczególną uwagę na postępowanie z produktem podczas i po wykonaniu jakichkolwiek operacji związanych z zakodowaniem produktu.

3. W przypadku produktów leczniczych wszystkie nowe procesy oraz istotne zmiany w procesach wytwarzania produktów leczniczych muszą być zwalidowane. Krytyczne etapy procesów wytwarzania muszą być regularnie rewalidowane.

4. W przypadku badanych produktów leczniczych, proces wytwarzania musi być zwalidowany w możliwym zakresie, z uwzględnieniem stanu badań naukowych i prac rozwojowych dotyczących produktu. Walidacji poddane powinny być co najmniej krytyczne

etapy procesu. Wszystkie etapy dotyczące projektowania i rozwoju procesu wytwarzania muszą być w pełni udokumentowane.

§12. 1. Wytwórca ustanawia i stosuje system kontroli jakości zarządzany przez osobę niezależną od działu produkcji i posiadającą odpowiednie kwalifikacje.

2. Osoba, o której mowa w ust. 1, musi mieć do swojej dyspozycji co najmniej jedno laboratorium kontroli jakości, z odpowiednim zespołem pracowników i wyposażeniem umożliwiającym wykonywanie wszystkich niezbędnych kontroli oraz badań materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych.

3. W przypadku produktów leczniczych, w tym produktów importowanych, badania może przeprowadzić laboratorium kontrolne, przyjmujące zlecenie na podstawie umowy, o której mowa w art. 50 ustawy z dnia 6 września 2001r. - Prawo farmaceutyczne.

4. W przypadku badanych produktów leczniczych sponsor zapewnia, że laboratorium kontrolne przyjmujące zlecenie wykona zleczone badania zgodnie z dokumentacją, na podstawie której zostało wydane pozwolenie na przeprowadzenie badań klinicznych. Jeżeli badane produkty lecznicze są importowane, wykonanie analiz nie jest obowiązkowe.

5. Podczas kontroli produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu lub do użycia w badaniach klinicznych, system kontroli jakości powinien uwzględniać wyniki analiz oraz inne istotne informacje, w szczególności warunki produkcji i wyniki kontroli procesu, ocenę dokumentacji produkcyjnej oraz zgodność ze specyfikacją produktu wraz z opakowaniem końcowym.

6. Próby z każdej serii końcowego produktu leczniczego przechowuje się co najmniej przez rok po upływie terminu ważności.

7. W przypadku badanych produktów leczniczych przechowuje się próby produktu luzem o odpowiedniej wielkości z każdej serii produktu luzem oraz kluczowych składników opakowania użytych do zapakowania każdej serii produktu końcowego.

8. Próby, o których mowa w ust. 7, powinny być przechowywane co najmniej przez dwa lata po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego była użyta dana seria w zależności od tego, który z tych terminów wypada później.

9. Próby materiałów używanych do produkcji, z wyjątkiem rozpuszczalników, gazów i wody, przechowuje się co najmniej przez dwa lata od dnia zwolnienia serii produktu do obrotu. Okres przechowywania może być skrócony, jeżeli określony w specyfikacji okres trwałości materiału jest krótszy.

10. W przypadku materiałów wyjściowych lub produktów leczniczych wytwarzanych jednorazowo lub w małych ilościach, albo takich, których przechowywanie związane jest ze szczególnym ryzykiem, wytwórca za zgodą Głównego Inspektora Farmaceutycznego może określić inne warunki pobierania i przechowywania prób.

11. Przechowywane próby udostępnia się organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej na ich żądanie.

§13. 1. Wytwórca produktów leczniczych rejestruje i rozpatruje reklamacje oraz zapewnia stosowanie skutecznego systemu niezwłocznego wycofywania serii produktu z obrotu. Wytwórca powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego o każdej okoliczności, która może być powodem ograniczeń w dostawach lub wycofania z obrotu serii produktu leczniczego i wskazuje kraje, do których produkt został wysłany.

2. Wytwórca badanych produktów leczniczych we współpracy ze sponsorem ustanawia i stosuje system rejestracji i rozpatrywania reklamacji oraz skuteczny system niezwłocznego wycofywania badanego produktu, który został już dostarczony.

3. Wytwórca rejestruje każdą reklamację dotyczącą wady produktu, wyjaśnia przyczynę powstania wady i informuje Głównego Inspektora Farmaceutycznego i Prezesa Urzędu o wszystkich wadach mogących być przyczyną wycofania produktu lub decyzji o ograniczeniu dostaw.

4. W przypadku badanych produktów leczniczych muszą być zidentyfikowane wszystkie miejsca, w których prowadzono badania i wskazane kraje, do których produkt został wysłany. W przypadku badanych produktów leczniczych, które posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wytwórca badanego produktu leczniczego, we współpracy ze sponsorem, powiadamia podmiot odpowiedzialny o każdej wadzie produktu dopuszczonego do obrotu na podstawie tego pozwolenia.

5. Sponsor wdraża procedurę niezwłocznego odkodowania zakodowanych produktów, konieczną do niezwłocznego wycofania produktu w sposób, o którym mowa w ust.2. Sponsor zapewni, że procedura ujawni tożsamość zakodowanego produktu tylko w takim zakresie, w jakim jest to konieczne.

§14. 1. Wytwórca przeprowadza systematyczne inspekcje wewnętrzne, będące częścią Systemu Zapewnienia Jakości, mające na celu sprawdzanie stopnia wdrożenia i przestrzegania wymagań określonych w załączniku do rozporządzenia oraz podejmuje niezbędne działania naprawcze.

2. Wytwórca przechowuje raporty z inspekcji wewnętrznych oraz dokumentację dotyczącą wykonania zaleconych działań naprawczych przez okres i w sposób opisany w procedurach Systemu Zapewnienia Jakości.

§15. W przypadku badanych produktów leczniczych informacje umieszczane na etykietach powinny zapewnić ochronę uczestnika badania, zidentyfikowanie produktu i badania oraz ułatwić właściwe użycie badanego produktu leczniczego.

§16. Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2006 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 194, poz. 1436).

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

MINISTER ZDROWIA

UZASADNIENIE

Projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia zawartego w art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn.zm.)

Wymagania dotyczące Dobrej Praktyki Wytwarzania zostały uregulowane w prawie wspólnotowym w postaci załącznika do dyrektywy 2003/94/WE z dnia 8 października 2003 r. ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi i zwierząt oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań.

Problematyka objęta rozporządzeniem była regulowana przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2006 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 194, poz. 1436).

Konieczność wydania nowego aktu wykonawczego, wynika ze stałego postępu naukowego i technicznego i idącej za tym częstej nowelizacji przewodnika europejskiego.

Obowiązkiem europejskich organów sprawujących nadzór nad wytwórcami i importerami produktów leczniczych jest aktywna współpraca, w ramach Europejskiej Agencji Leków (EMA) w celu zachowania pełnej kontroli nad stosowaniem przez podległe podmioty jednakowych standardów jakościowych. Współpraca polega m.in. na przeprowadzaniu wspólnych inspekcji i pisaniu raportów, w których zamieszczone są niezgodności w odniesieniu do konkretnych zapisów prawa wspólnotowego.

Aby umożliwić powyższe działania wszystkie państwa członkowskie Unii Europejskiej oraz państwa członkowskie Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym przyjmują w legislacji narodowej jednakowy dokument odniesienia w postaci przewodnika Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Od 1 stycznia 2006 roku polska inspekcja jest członkiem PIC/S (Schemat Współpracy Inspekcji Farmaceutycznych), organizacji skupiającej 28 państw, dla których posługiwane się jednakowymi standardami (jednakową numeracją opartą o

europejski przewodnik Dobrej Praktyki Wytwarzania) jest kluczowym elementem współpracy.

Dlatego koniecznością jest przyjęcie oryginalnej wersji przewodnika Dobrej Praktyki Wytwarzania opublikowanego przez Komisję Europejską, obowiązującego w państwach członkowskich Unii Europejskiej i państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym oraz inspekcjach należących do Schematu PIC/S.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej i nie podlega notyfikacji w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039, z późn. zm.).

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Główny Inspektor Farmaceutyczny, wytwórcy i importerzy produktów leczniczych w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.). Uszczegółowienie przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania w zakresie wytwarzania i importu produktów leczniczych wpłynie na wzrost bezpieczeństwa stosowania tych produktów, co wpłynie na wzrost bezpieczeństwa zdrowotnego ludności.

2. Konsultacje społeczne

W ramach konsultacji społecznych projekt rozporządzenia zostanie skierowany w szczególności do: Izby Gospodarczej "Farmacja Polska", Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Związku Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych „INFARMA”, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Związku Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych, Naczelnej Rady Aptekarskiej, Naczelnej Rady Lekarskiej.

Projekt rozporządzenia zostanie także umieszczony na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia oraz na stronie Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Wejście w życie rozporządzenia nie wywoła żadnych skutków we wskazanych wyżej obszarach.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie powyższego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość

Powyższe rozporządzenie pozwoli zachować standardy przyjęte w państwach członkowskich Unii Europejskiej oraz państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, co będzie pozytywnie wpływać na konkurencyjność polskich produktów na rynku wspólnotowym. Jednocześnie, uszczegółowienie zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania, może spowodować dodatkowe koszty dostosowawcze dla wytwórców, co może wpłynąć na obniżenie ich konkurencyjności.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Przedmiotowy akt wykonawczy nie będzie miał wpływu na sytuację i rozwój regionów.

CZĘŚĆ I

PODSTAWOWE WYMAGANIA DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

ROZDZIAŁ 1 ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ

Reguła

Wytwórca produktów leczniczych jest obowiązany zapewnić, żeby produkty lecznicze przez niego wytwarzane były odpowiednie do ich przewidzianego zastosowania, spełniały wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i nie narażały pacjentów na ryzyko związane z niedostatecznym bezpieczeństwem stosowania, nieodpowiednią jakością lub zbyt niską skutecznością.

Odpowiedzialność za realizację tych celów jakościowych spoczywa na kierownictwie wytwórni. Osiągnięcie właściwej jakości wymaga udziału i współpracy wszystkich osób zatrudnionych w różnych działach i na różnych szczeblach organizacyjnych wytwórni, a także dostawców i dystrybutorów. Aby w sposób rzetelny osiągnąć cel jakościowy musi być szczegółowo opracowany i prawidłowo wprowadzony system Zapewnienia Jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania oraz Kontrolę Jakości. System powinien być w pełni udokumentowany, a jego skuteczność w sposób ciągły kontrolowana. Wszystkie elementy systemu Zapewnienia Jakości powinny funkcjonować w oparciu zespół pracowników w wystarczającej liczbie i odpowiednich kompetencjach oraz odpowiednie pomieszczenia, urządzenia i instalacje. Wytwórca i Osoba Wykwalifikowana ponoszą także odpowiedzialność prawną.

- 1.1 Podstawowe zasady Zapewnienia Jakości, Dobrej Praktyki Wytwarzania i Kontroli Jakości są ze sobą wzajemnie powiązane i dlatego są przedstawione w celu podkreślenia ich wzajemnych relacji i zasadniczego znaczenia dla produkcji i kontroli produktów leczniczych.

Zapewnienie jakości

- 1.2 Zapewnienie Jakości obejmuje wszystkie zagadnienia, mające osobno lub razem wpływ na jakość produktu i stanowiące sumę wszystkich działań zorganizowanych w celu zapewnienia, aby produkty lecznicze miały jakość, odpowiednią do ich przewidzianego zastosowania. System Zapewnienia Jakości obejmuje zatem poza Dobrą Praktyką Wytwarzania inne czynniki nie objęte zakresem niniejszego załącznika.

System Zapewnienia Jakości odpowiedni do wytwarzania produktów leczniczych powinien zapewniać, że:

- i. produkty lecznicze są zaprojektowane i opracowane z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania i Dobrej Praktyki Laboratoryjnej;
- ii. operacje produkcyjne i kontrolne są jasno określone, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- iii. zakres odpowiedzialności na szczeblach kierowniczych jest jasno określony;
- iv. są ustalone działania dotyczące wytwarzania, dostawy i użycia właściwych materiałów wyjściowych i opakowaniowych;

- v. są przeprowadzane wszystkie niezbędne kontrole produktów pośrednich, kontrole procesów i walidacje;
- vi. produkt końcowy jest prawidłowo wytwarzany oraz kontrolowany, zgodnie z ustalonymi procedurami;
- vii. produkty lecznicze nie są sprzedawane ani dostarczane, zanim Osoba Wykwalifikowana nie poświadczy, że każda seria była wyprodukowana i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i innymi przepisami dotyczącymi produkcji, kontroli oraz zwalniania do obrotu produktów leczniczych;
- viii. istnieją zadowalające warunki zapewniające, na ile to możliwe, aby produkty lecznicze były przechowywane, rozprowadzane i następnie traktowane w taki sposób, aby zachowały one odpowiednią jakość w ciągu całego deklarowanego okresu ważności;
- ix. jest stosowana procedura inspekcji wewnętrznych i/lub audytów jakości, służąca do regularnej oceny skuteczności i możliwości stosowania systemu Zapewnienia Jakości w praktyce.

Dobra Praktyka Wytwarzania produktów leczniczych

- 1.3 Dobra Praktyka Wytwarzania jest tą częścią Zapewnienia Jakości, która gwarantuje, że produkt jest wytwarzany w sposób powtarzalny i kontrolowany zgodnie ze standardami jakości odpowiednimi dla jego zamierzonego zastosowania, i wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub specyfikacji produktu leczniczego. Dobra Praktyka Wytwarzania dotyczy zarówno produkcji, jak i kontroli jakości. Podstawowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania są następujące:
- i. wszystkie procesy wytwarzania są jasno zdefiniowane, systematycznie analizowane w świetle nowych doświadczeń, a ich przydatność do wytwarzania produktów leczniczych o wymaganej jakości i zgodnych ze specyfikacjami w sposób powtarzalny musi być udowodniona;
 - ii. krytyczne etapy procesów wytwarzania i istotne zmiany w procesie są zwalidowane;
 - iii. są zapewnione wszystkie niezbędne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, a w szczególności:
 - a. odpowiednio wykwalifikowani i przeszkoleni pracownicy,
 - b. odpowiednie, wystarczająco duże pomieszczenia,
 - c. odpowiednie urządzenia i ich obsługa,
 - d. właściwe materiały, pojemniki i etykiety,
 - e. zatwierdzone procedury i instrukcje,
 - f. odpowiednie warunki magazynowania i transportu
 - iv. instrukcje i procedury są sporządzone w sposób jednoznaczny i zrozumiały, odpowiedni do ich przeznaczenia;
 - v. pracownicy są przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania procedur;
 - vi. przebieg procesów jest rejestrowany ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących, w celu udowodnienia, że wszystkie czynności wymagane przez ustalone procedury i instrukcje zostały rzeczywiście wykonane oraz że ilość i jakość produktu była zgodna z oczekiwaniami; przy czym każde istotne odchylenie jest szczegółowo opisane i wyjaśnione;

- vii. przechowywane są wyczerpujące i dostępne zapisy dotyczące wytwarzania obejmujące dystrybucję i umożliwiające pełne prześledzenie historii serii;
- viii. dystrybucja produktów ogranicza do minimum ryzyko obniżenia ich jakości;
- ix. istnieje system umożliwiający wstrzymanie dostaw i wycofanie z obrotu każdej serii produktu;
- x. reklamacje dotyczące produktów leczniczych, znajdujących się w obrocie, są badane; przyczyny wad jakościowych wyjaśniane, są podejmowane odpowiednie środki w stosunku do wadliwych produktów oraz w celu zapobieżenia ponownemu pojawianiu się tych wad.

Kontrola jakości

1.4 Kontrola Jakości jest częścią Dobrej Praktyki Wytwarzania związaną z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty do sprzedaży lub przekazania, dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca.

Podstawowe wymagania dotyczące Kontroli Jakości są następujące:

- i. dostępne są odpowiednio wyposażone pomieszczenia, przeszkoleni pracownicy i zatwierdzone procedury dotyczące pobierania prób oraz sprawdzania i badania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem, produktów końcowych i, jeżeli to potrzebne z uwagi na Dobrą Praktykę Wytwarzania, monitorowania warunków otoczenia;
- ii. próby materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych są pobierane przez pracowników i przy zastosowaniu metod zatwierdzonych przez Kontrolę Jakości;
- iii. metody badań są zwalidowane;
- iv. dokonywane są zapisy, ręcznie i/lub za pomocą urządzeń rejestrujących, dowodzące, że wszystkie wymagane procedury dotyczące pobierania prób oraz kontrole i badania zostały rzeczywiście wykonane, a każde odchylenie szczegółowo opisane i wyjaśnione;
- v. produkty końcowe zawierają substancje czynne, zgodne ze składem jakościowym i ilościowym podanym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, mają wymaganą czystość i znajdują się we właściwych pojemnikach oraz są prawidłowo oznakowane;
- vi. prowadzone są zapisy wyników kontroli i badań wskazujących, że materiały wyjściowe, produkty pośrednie, produkty luzem i produkty końcowe są formalnie oceniane przez porównanie ze specyfikacjami. Ocena produktu obejmuje przegląd i ocenę dokumentacji dotyczącej produkcji oraz ocenę odchyleń od określonych procedur;
- vii. żadna seria produktu nie zostanie zwolniona do sprzedaży lub dystrybucji bez uprzedniego poświadczenia przez Osobę Wykwalifikowaną, że spełnia wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- viii. muszą być przechowywane w wystarczającej liczbie próby archiwalne materiałów wyjściowych oraz produktów, aby w razie potrzeby umożliwić powtórzenie pełnego badania produktu w przyszłości; produkt jest przechowywany w swoim opakowaniu końcowym, chyba że produkowane są wyjątkowo duże opakowania.

Przegląd jakości produktu

- 1.5 Regularne okresowe lub stałe przeglądy jakościowe wszystkich produktów leczniczych objętych zezwoleniem na wytwarzanie, łącznie z produktami przeznaczonymi wyłącznie na eksport, powinny być przeprowadzane z uwzględnieniem weryfikacji powtarzalności istniejących procesów, odpowiedniości aktualnych specyfikacji, zarówno dla materiałów wyjściowych jak i produktów gotowych, w celu podkreślenia wszystkich trendów oraz w celu zdefiniowania ulepszeń produktów i procesów. Takie przeglądy powinny być przeprowadzane raz w roku, powinny być udokumentowane i powinny obejmować co najmniej:
- (i) Przegląd materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych używanych do produktu, szczególnie tych, pochodzących z nowych źródeł,
 - (ii) Przegląd krytycznych wyników kontroli procesu i produktu końcowego,
 - (iii) Przegląd wszystkich serii, które nie spełniły wymagań specyfikacji i ich badanie,
 - (iv) Przegląd wszystkich znaczących odstępstw lub niezgodności, ich badań oraz skuteczności podjętych działań naprawczych i zapobiegawczych będących ich rezultatem,
 - (v) Przegląd wszystkich zmian dotyczących procesu lub metod analitycznych,
 - (vi) Przegląd złożonych, zatwierdzonych lub odrzuconych zmian do dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, łącznie ze zmianami dotyczącymi dokumentacji dla produktów przeznaczonych dla krajów trzecich (wyłącznie na eksport),
 - (vii) Przegląd wyników programu monitorowania stabilności i wszystkich niepożądanych trendów,
 - (viii) Przegląd wszystkich zwrotów, reklamacji i wycofań związanych z jakością i dochodzeń przeprowadzanych w tym czasie,
 - (ix) Przegląd prawidłowości wszystkich poprzednich działań naprawczych dotyczących produktu, procesu lub sprzętu,
 - (x) Dla nowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub zmian do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, przegląd zobowiązań porejestacyjnych,
 - (xi) Status kwalifikacji odpowiedniego sprzętu i mediów, HVAC (ogrzewanie, wentylacja, klimatyzacja), wody, sprężonych gazów,
 - (xii) Przegląd Uzgodnień Technicznych w celu zapewnienia ich aktualności.

Wytwórca i podmiot odpowiedzialny powinni oceniać wyniki przeglądu i w ich rezultacie powinna zostać wydana opinia o ewentualnym podjęciu działań naprawczych, zapobiegawczych lub rewalidacji. Przyczyny takich działań naprawczych powinny zostać udokumentowane. Uzgodnione działania naprawcze i zapobiegawcze powinny być skuteczne i zostać ukończone we właściwym czasie. Muszą istnieć procedury dotyczące zarządzania i przeprowadzania na bieżąco przeglądów wszystkich działań naprawczych. Skuteczność zastosowanych rozwiązań należy sprawdzać podczas audytów wewnętrznych. W przypadkach naukowo uzasadnionych, przeglądy jakościowe mogą być pogrupowane według typu produktu, formy suche, formy płynne, produkty sterylne.

W przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny nie jest wytwórcą, powinna zostać zawarta umowa pomiędzy różnymi stronami, która określa ich odpowiedzialność za opracowywanie

przeгляdu jakości. Osoba Wykwalifikowana odpowiedzialna za końcową certyfikację serii, wspólnie z podmiotem odpowiedzialnym, powinna zapewnić, że przegląd jakości jest odpowiedni i że jest dokonywany we właściwym czasie.

ROZDZIAŁ 2 PRACOWNICY

Reguła

Ustanowienie i utrzymanie zadowalającego Systemu Zapewnienia Jakości oraz prawidłowe wytwarzanie produktów leczniczych zależy od ludzi, dlatego musi być do dyspozycji dostatecznie wykwalifikowany personel, aby wykonać wszystkie zadania, za które wytwórca ponosi odpowiedzialność. Odpowiedzialność osobista poszczególnych pracowników powinna być w pełni przez nich rozumiana i określona na piśmie. Wszyscy pracownicy powinni znać zasady Dobrej Praktyki Wytwarzania, które ich dotyczą, powinni przechodzić szkolenia wstępne i ustawiczne obejmujące także zasady higieny odpowiednie do ich potrzeb.

Wymagania ogólne

- 2.1. Wtwórca powinien zatrudniać odpowiednią liczbę pracowników z niezbędnymi kwalifikacjami i doświadczeniem praktycznym. Zakres odpowiedzialności spoczywający na poszczególnych pracownikach nie powinien być tak duży, aby powodował jakiegokolwiek ryzyko obniżenia jakości.
- 2.2. Wtwórca musi mieć schemat organizacyjny. Pracownicy zatrudnieni na odpowiedzialnych stanowiskach powinni mieć szczegółowy zakres obowiązków określony na piśmie oraz uprawnienia niezbędne do realizacji zadań za które są odpowiedzialni. Obowiązki te mogą być przekazane określonym imiennie zastępcom posiadającym niezbędne kwalifikacje.
W zakresie odpowiedzialności pracowników związanych ze stosowaniem Dobrej Praktyki Wytwarzania nie może być żadnych luk ani nieuzasadnionego nakładania się odpowiedzialności.

Personel kluczowy

- 2.3. Personel kluczowy to Kierownik Produkcji, Kierownik Kontroli Jakości oraz Osoba Wykwalifikowana. Zwykle stanowiska kluczowe powinny być obsadzone przez osoby zatrudnione w pełnym wymiarze czasu pracy. Kierownicy Produkcji i Kontroli Jakości muszą być od siebie niezależni. W dużych wytwórniach może być konieczne delegowanie niektórych obowiązków wymienionych w punktach 2.5, 2.6. oraz 2.7.
- 2.4. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej (Osób Wykwalifikowanych) są w pełni opisane w art. 48 ustawy z dnia 6.09.2001r Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. Nr 53 poz.533 z 2004r.), (art.51 Dyrektywy 2001/83/EC) i mogą być scharakteryzowane w następujący sposób:
 - a) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych na obszarze Wspólnoty Europejskiej, Osoba Wykwalifikowana musi zapewnić, że każda seria została wyprodukowana i przebadana / skontrolowana zgodnie z dyrektywami/prawem farmaceutycznym i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu,
 - b) w przypadku produktów leczniczych wytwarzanych poza obszarem Wspólnoty Europejskiej, Osoba Wykwalifikowana musi zapewnić, że każda importowana seria przeszła w kraju importera badania określone w art. 48 ustawy z dnia 6.09.2001r. Prawo farmaceutyczne (art. 51 par. 1b dyrektywy 2001/83/EC),
 - c) Osoba Wykwalifikowana musi poświadczyć w rejestrze lub w równorzędnym dokumencie, po wykonaniu operacji produkcyjnych, a przed zwolnieniem, że każda

seria produkcyjna spełnia postanowienia art. 48 ust.1., (art. 51 dyrektywy 2001/83/EC),

Osoby odpowiedzialne za wypełnianie tych obowiązków muszą mieć odpowiednie kwalifikacje i aby pełnić swe obowiązki muszą stale, w ciągły sposób być do dyspozycji wytwórcy. Ich obowiązki mogą być przekazane, ale jedynie innej Osobie Wykwalifikowanej.

2.5. Kierownik Działu Produkcji zwykle ponosi następującą odpowiedzialność za:

- i. zapewnienie, aby produkty były produkowane i przechowywane zgodnie z właściwą dokumentacją, w celu uzyskania wymaganej jakości;
- ii. zatwierdzanie instrukcji dotyczących operacji produkcyjnych i zapewnianie ich ścisłego przestrzegania;
- iii. zapewnienie, aby raporty produkcyjne były przed wysłaniem do Działu Kontroli Jakości oceniane i podpisywane przez uprawnione osoby;
- iv. sprawdzanie sposobu prowadzenia konserwacji pomieszczeń i urządzeń w jego dziale;
- v. zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
- vi. zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i doksztalcające szkolenia pracowników zatrudnionych w Dziale Produkcji;

2.6. Kierownik Działu Kontroli Jakości zwykle ponosi następującą odpowiedzialność za:

- i. akceptowanie bądź odrzucanie badanych materiałów wyjściowych, materiały opakowaniowe, produktów pośrednich, produktów luzem oraz produktów końcowych;
- ii. ocenianie raportów serii (szarzy);
- iii. zapewnianie wykonywania wszystkich niezbędnych badań;
- iv. zatwierdzanie specyfikacji, instrukcji pobierania prób, metod badań i innych procedur Kontroli Jakości;
- v. zatwierdzanie analityków kontraktowych i nadzorowanie ich pracy;
- vi. sprawdzanie prowadzenia konserwacji pomieszczeń i aparatury w dziale;
- vii. zapewnienie wykonania stosownych walidacji;
- viii. zapewnienie, aby były prowadzone i dostosowywane do aktualnych potrzeb wstępne i doksztalcające szkolenia personelu zatrudnionego w podległym dziale.

Pozostałe obowiązki Działu Kontroli Jakości są określone w Rozdziale 6.

2.7. Obowiązki Kierowników Produkcji i Kontroli Jakości dotyczące jakości mogą być wykonywane wspólnie lub oddzielnie. Obowiązki mogą obejmować:

- zatwierdzanie pisemnych procedur i innych dokumentów, łącznie z poprawkami;
- monitorowanie i kontrolę środowiska produkcji;
- higienę wytwórni;
- walidację procesów;
- szkolenia;
- zatwierdzanie i kontrolowanie dostawców materiałów;
- zatwierdzanie i kontrolowanie wytwórców kontraktowych;
- ustalanie i kontrolowanie warunków magazynowania materiałów i produktów;
- przechowywanie dokumentów rejestrujących;
- monitorowanie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- kontrolę, wyjaśnianie i pobieranie prób w celu monitorowania czynników mogących mieć wpływ na jakość produktu.

Szkolenia

- 2.8. Wytwórca powinien zapewnić szkolenia wszystkim pracownikom, którzy z racji swoich obowiązków muszą przebywać w pomieszczeniach produkcyjnych lub w laboratoriach kontrolnych (łącznie z pracownikami technicznymi, i utrzymania ruchu i pracownikami sprzątającymi) a także innym pracownikom, których praca może mieć wpływ na jakość produktu.
- 2.9. Oprócz podstawowego przeszkolenia z teorii i praktycznego stosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania, nowi pracownicy powinni być przeszkoleni w zakresie odpowiednim do powierzonych im obowiązków. Powinny być także prowadzone szkolenia doksztalające, a ich skuteczność powinna być okresowo oceniana. Powinny być opracowane programy szkoleń, zatwierdzone odpowiednio przez Kierownika Produkcji lub Kierownika Kontroli Jakości. Powinny być przechowywane zapisy ze szkoleń.
- 2.10. Pracownicy pracujący w pomieszczeniach, w których zanieczyszczenia stanowią zagrożenie w pomieszczeniach czystych lub w pomieszczeniach, gdzie są używane substancje silnie działające, trujące, zakaźne bądź uczulające, powinni przejść specjalne przeszkolenie.
- 2.11. Goście lub osoby odwiedzające i pracownicy nieprzeszkoleni nie powinni mieć w zasadzie wstępu do pomieszczeń produkcyjnych i pomieszczeń działu kontroli jakości. Jeżeli nie można tego uniknąć, powinni oni wcześniej otrzymać wskazówki, szczególnie dotyczące higieny osobistej i zalecanej odzieży ochronnej. Osoby takie muszą pozostawać pod ścisłym nadzorem.
- 2.12. Koncepcja Zapewnienia Jakości i wszystkie środki umożliwiające jej zrozumienie i stosowanie powinny być w pełni przedyskutowane w czasie sesji szkoleniowych.

Higiena osobista

- 2.13. Powinny być opracowane szczegółowe programy higieny, dostosowane do różnych potrzeb występujących w wytwórni. Powinny one zawierać procedury dotyczące zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży personelu. Procedury te powinny być rozumiane i ściśle przestrzegane przez wszystkich pracowników, którzy z racji pełnionych obowiązków muszą przebywać w obszarach produkcyjnych i obszarach kontroli jakości.
Programy higieny powinny być promowane przez kierownictwo i szeroko dyskutowane w czasie sesji szkoleniowych.
- 2.14. Wszyscy pracownicy przyjmowani do pracy muszą być poddani badaniom lekarskim. Wytwórca jest odpowiedzialny za opracowanie i przestrzeganie instrukcji zapewniających, że przekazywane mu są informacje o stanie zdrowia pracowników, jeżeli może to mieć wpływ na jakość produktów. Po wstępnym badaniu lekarskim, powinny być przeprowadzane następne badania, tak często jak jest to konieczne, ze względu na charakter pracy lub zdrowie pracowników.
- 2.15. Powinny być podjęte kroki zapewniające, aby żadna osoba chora na chorobę zakaźną lub mająca otwarte zmiany na odkrytej powierzchni ciała nie mogła być dopuszczona do wytwarzania produktów leczniczych.
- 2.16. Każda osoba wchodząca do obszarów produkcyjnych powinna nosić odzież ochronną odpowiednią do czynności wykonywanych w tych obszarach.

- 2.17. Jedzenie, picie, żucie lub palenie tytoniu, jak również przechowywanie pożywienia, napojów, artykułów tytoniowych lub prywatnych leków w pomieszczeniach produkcyjnych lub magazynowych jest zabronione. Zabronione jest również każde niehigieniczne zachowanie w pomieszczeniach produkcyjnych lub w innych obszarach, w których mogłoby mieć to niekorzystny wpływ na produkt.
- 2.18. Nie należy dopuszczać do bezpośredniego kontaktu dłoni pracownika z nieosłoniętym materiałem lub produktem, jak również dłoni pracownika z częściami urządzeń stykającymi się bezpośrednio z produktem.
- 2.19. Pracownicy powinni być poinstruowani o konieczności korzystania z urządzeń do mycia rąk.
- 2.20. Specyficzne wymagania dotyczące wytwarzania specjalnych grup produktów (produktów jałowych) , są podane w załącznikach.

ROZDZIAŁ 3 POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA

Reguła

Pomieszczenia i urządzenia muszą być rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, przystosowane i konserwowane w sposób odpowiedni do prowadzonych operacji. Ich rozmieszczenie i konstrukcja musi mieć na celu ograniczenie do minimum ryzyka popełnienia błędów oraz umożliwienie skutecznego czyszczenia i konserwacji, tak aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych, gromadzenia się kurzu i brudu oraz, w ogóle, jakiegokolwiek niekorzystnego wpływu na jakość produktów.

POMIESZCZENIA

Wymagania ogólne

- 3.1. Pomieszczenia powinny być usytuowane w takim otoczeniu, aby w połączeniu ze środkami chroniącymi proces wytwarzania, ograniczyć do minimum ryzyko zanieczyszczenia materiałów lub produktów.
- 3.2. Pomieszczenia powinny być starannie konserwowane, w taki sposób, aby naprawy lub czynności konserwacyjne nie stanowiły zagrożenia dla jakości produktów. Powinny być czyszczone i, jeśli jest to potrzebne, dezynfekowane, zgodnie ze szczegółowymi pisemnymi procedurami.
- 3.3. Oświetlenie, temperatura, wilgotność i wentylacja powinny być odpowiednie i nie powinny wywierać, bezpośrednio bądź pośrednio, ujemnego wpływu na produkty lecznicze w czasie ich wytwarzania i przechowywania oraz na prawidłowe działanie urządzeń.
- 3.4. Pomieszczenia powinny być zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby stworzyć jak najlepszą ochronę przed przedostawaniem się owadów lub innych zwierząt.
- 3.5. Pomieszczenia muszą być zabezpieczone przed wejściem osób nieupoważnionych. Pomieszczenia produkcyjne, magazynowe oraz pomieszczenia kontroli jakości nie mogą służyć jako przejście dla niezatrudnionych tam pracowników.

Obszary produkcyjne

- 3.6. W celu zmniejszenia do minimum poważnego zagrożenia medycznego spowodowanego zanieczyszczeniami krzyżowymi, do produkcji szczególnych produktów leczniczych, takich jak materiały silnie uczulające (penicyliny) lub preparaty biologiczne (z żywych drobnoustrojów), muszą być przeznaczone oddzielne pomieszczenia, służące wyłącznie do tej produkcji. Produkcja niektórych produktów (niektórych antybiotyków, niektórych hormonów, niektórych cytostatyków, niektórych silnie działających leków i produktów nieleczniczych), nie powinna być prowadzona w tych samych obiektach. W wyjątkowych przypadkach, można dopuścić wytwarzanie tych produktów metodą kampanijną, w tych samych obiektach, pod warunkiem, że zostaną zastosowane specjalne środki ostrożności i będą przeprowadzone konieczne walidacje. Wytwarzanie trucizn technicznych, takich jak pestycydy i herbicydy nie jest dozwolone w pomieszczeniach używanych do wytwarzania produktów leczniczych.

- 3.7. Rozkład pomieszczeń powinien być zaplanowany w taki sposób, aby umożliwić przebieg produkcji w pomieszczeniach rozplanowanych w porządku logicznym, odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom, oraz wymaganym klasom czystości.
- 3.8. W pomieszczeniach produkcyjnych i magazynach międzyoperacyjnych powinno być wystarczająco dużo miejsca, aby umożliwić uporządkowane i logiczne rozmieszczenie urządzeń i materiałów, tak aby ograniczyć ryzyko pomylenia różnych produktów leczniczych i ich składników, uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i zredukować do minimum ryzyko pominięcia lub błędnego wykonania któregośkolwiek etapu produkcyjnego bądź kontrolnego.
- 3.9. W pomieszczeniach w których materiały wyjściowe, bezpośrednie materiały opakowaniowe, produkty pośrednie lub produkty luzem są narażone na kontakt z otoczeniem, wewnętrzne powierzchnie pomieszczeń (ściany, podłogi i sufity) powinny być gładkie, pozbawione rys, pęknięć i otwartych spoin, nie powinny stanowić źródła cząstek stałych i powinny być łatwe do skutecznego czyszczenia, a jeżeli to konieczne także do dezynfekcji.
- 3.10. Rurociągi, punkty oświetleniowe i wentylacyjne oraz inne instalacje powinny być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby nie tworzyły trudnych do czyszczenia zakamarków. W miarę możliwości, powinny być one dostępne z zewnątrz pomieszczeń produkcyjnych w celu konserwacji.
- 3.11. Odpływy kanalizacyjne powinny mieć odpowiednie wymiary oraz zamknięcia syfonowe. Należy unikać otwartych kanałów, a jeżeli są konieczne, powinny być płytkie, aby ułatwić czyszczenie i dezynfekcję.
- 3.12. Pomieszczenia produkcyjne powinny być skutecznie wentylowane z zastosowaniem instalacji kontroli parametrów powietrza (obejmującej temperaturę i jeśli konieczne wilgotność oraz filtrację) odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.
- 3.13. Ważenie materiałów wyjściowych zwykle powinno odbywać się w oddzielnych, specjalnie do tego zaprojektowanych pokojach wagowych.
- 3.14. Podczas procesów, w których wydziela się dużo pyłu (podczas pobierania prób, ważenia, mieszania, przetwarzania lub pakowania produktów suchych) należy stosować specjalne zabezpieczenia, zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ułatwiające czyszczenie.
- 3.15. Pomieszczenia przeznaczone do pakowania produktów leczniczych powinny być specjalnie zaprojektowane i tak rozplanowane, aby uniknąć pomieszania lub zanieczyszczeń krzyżowych.
- 3.16. Pomieszczenia produkcyjne powinny być dobrze oświetlone, zwłaszcza w miejscach, w których na linii produkcyjnej prowadzona jest kontrola wzrokowa.
- 3.17. Czynności dotyczące kontroli procesu mogą być prowadzone w pomieszczeniach produkcyjnych pod warunkiem, że nie powodują żadnego ryzyka dla prawidłowego przebiegu procesów produkcyjnych.

Pomieszczenia magazynowe

- 3.18 Pomieszczenia magazynowe powinny być dostatecznie duże, aby umożliwić przechowywanie w sposób uporządkowany różnych rodzajów materiałów i produktów: materiałów wyjściowych i opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, produktów w czasie kwarantanny, zwolnionych, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych).
- 3.19 Pomieszczenia magazynowe powinny być zaprojektowane lub zaadaptowane tak, aby zapewnić dobre warunki magazynowania. W szczególności muszą być czyste, suche, a panująca w nich temperatura musi być utrzymywana w dopuszczalnych granicach. Jeśli wymagane są specjalne warunki przechowywania (temperatura, wilgotność), warunki te powinny być zapewnione, sprawdzane i monitorowane.
- 3.20 Na rampach załadunkowych i wyładunkowych materiały i produkty powinny być zabezpieczone przed działaniem czynników atmosferycznych. Komory przyjęć powinny być tak zaprojektowane i wyposażone, aby umożliwić w razie potrzeby czyszczenie pojemników z przyjmowanymi materiałami, przed magazynowaniem.
- 3.21 Jeśli kwarantannę przeprowadza się przez przechowywanie w oddzielnych pomieszczeniach, muszą być one wyraźnie oznakowane, a dostęp do nich mogą mieć wyłącznie upoważnieni pracownicy. Każdy inny system, zastępujący kwarantannę przez oddzielenie fizyczne, powinien zapewniać równoważny stopień zabezpieczenia.
- 3.22 Próby materiałów wyjściowych powinny być w zasadzie pobierane w oddzielnym pomieszczeniu. Jeżeli pobieranie prób odbywa się w pomieszczeniu magazynowym, powinno odbywać się w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom z otoczenia lub zanieczyszczeniom krzyżowym.
- 3.23. Materiały i produkty odrzucone, wycofane lub zwrócone powinny być przechowywane w oddzielonych miejscach.
- 3.24. Materiały lub produkty o silnym działaniu powinny być przechowywane w pomieszczeniach zabezpieczonych i chronionych.
- 3.25. Drukowane materiały opakowaniowe ze względu na krytyczne znaczenie dla właściwej identyfikacji produktów leczniczych, muszą być szczególnie zabezpieczone i chronione podczas przechowywania.

Pomieszczenia Kontroli Jakości

- 3.26. Laboratoria Kontroli Jakości powinny być zwykle oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jest to szczególnie ważne w przypadku laboratoriów do kontroli materiałów biologicznych, mikrobiologicznych i radioizotopowych, które to pomieszczenia dodatkowo muszą być oddzielone od siebie.
- 3.27. Laboratoria kontrolne powinny być zaprojektowane odpowiednio do czynności, jakie mają być w nich wykonywane. Powinny być wystarczająco duże, aby można było uniknąć pomieszania i zanieczyszczeń krzyżowych. Powinno znajdować się w nich odpowiednie miejsce do przechowywania prób oraz zapisów.
- 3.28. W razie potrzeby muszą być wydzielone osobne pomieszczenia zapewniające ochronę czułych urządzeń pomiarowych przed drganiami, zakłóceniami elektrycznymi, wilgocią.

- 3.29. W laboratoriach kontrolnych zajmujących się badaniem szczególnych substancji (prób materiałów biologicznych lub radioaktywnych) muszą być spełnione specjalne wymagania.

Pomieszczenia pomocnicze

- 3.30. Pomieszczenia przeznaczone do odpoczynku i spożywania posiłków powinny być oddzielone od innych pomieszczeń.
- 3.31. Przebieralnie, umywalnie i toalety powinny być łatwo dostępne i dostosowane do liczby użytkowników. Toalety nie powinny mieć bezpośrednich połączeń z pomieszczeniami produkcyjnymi lub magazynowymi.
- 3.32. Warsztaty konserwacyjne powinny być, na ile to możliwe oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jeżeli części zapasowe i narzędzia są przechowywane w pomieszczeniach produkcyjnych, należy je trzymać w specjalnie do tego przeznaczonych schowkach.
- 3.33. Zwierzętarnie powinny być dobrze odizolowane od innych pomieszczeń, powinny mieć osobne wejście dla zwierząt oraz urządzenia wentylacyjne.

URZĄDZENIA

- 3.34. Urządzenia produkcyjne powinny być zaprojektowane, usytuowane i konserwowane odpowiednio do zamierzonego zastosowania.
- 3.35. Naprawy i prace konserwacyjne nie powinny stanowić zagrożenia dla jakości produktów.
- 3.36. Urządzenia produkcyjne powinny być tak zaprojektowane, aby można je było łatwo i dokładnie czyścić. Powinny one być czyszczone według szczegółowych pisemnych instrukcji i przechowywane w stanie czystym i suchym.
- 3.37. Sprzęt do mycia i czyszczenia powinien być tak dobrany i używany, aby nie stanowił źródła zanieczyszczeń.
- 3.38. Urządzenia powinny być zainstalowane w taki sposób, aby nie stwarzały żadnego ryzyka pomyłek lub zanieczyszczeń.
- 3.39. Urządzenia produkcyjne nie powinny stwarzać żadnego zagrożenia dla produktów. Części urządzeń produkcyjnych, które mają bezpośredni kontakt się z produktem, nie mogą z nim reagować, ani niczego absorbować bądź wydzielać, w stopniu mogącym wpływać na jakość produktu i tym samym stwarzać zagrożenie.
- 3.40. Do wykonania czynności produkcyjnych i kontrolnych powinny być używane wagi i wyposażenie pomiarowe o odpowiednim zakresie i dokładności.
- 3.41. Urządzenia do mierzenia, ważenia, rejestracji i kontroli powinny być kalibrowane i sprawdzane odpowiednimi metodami, w określonych odstępach czasu. Powinny być przechowywane odpowiednie zapisy dotyczące tych czynności.
- 3.42. Rurociągi trwale połączone powinny być wyraźnie oznakowane, z określeniem ich zawartości oraz, gdy ma to zastosowanie, z zaznaczeniem kierunku przepływu.

- 3.43. Rurociągi z wodą destylowaną i dejonizowaną oraz, o ile to potrzebne, także inne rurociągi wodne powinny być sanityzowane według pisemnych instrukcji, określających dopuszczalne limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych i środki jakie muszą być podjęte w przypadku ich przekroczenia.
- 3.44. Urządzenia niesprawne powinny być, jeśli to możliwe, usunięte z pomieszczeń produkcyjnych i kontroli jakości, albo przynajmniej wyraźnie oznakowane jako niesprawne.

ROZDZIAŁ 4 DOKUMENTACJA

Reguła

Dobra dokumentacja jest zasadniczym elementem systemu Zapewnienia Jakości. Jasno napisana dokumentacja zapobiega błędom powstającym przy ustnym przekazywaniu informacji oraz pozwala odtworzyć historię serii. Specyfikacje, przepisy wytwarzania, instrukcje, procedury i zapisy danych muszą być sporządzane na piśmie i nie mogą zawierać błędów. Czytelność dokumentów jest sprawą o fundamentalnym znaczeniu.

Wymagania ogólne

- 4.1 Specyfikacje opisują szczegółowo wymagania, którym muszą odpowiadać produkty albo materiały używane lub otrzymywane w trakcie produkcji. Stanowią one podstawę oceny jakości.

Przepisy wytwarzania oraz instrukcje przetwarzania i pakowania opisują wszystkie używane materiały wyjściowe i wszystkie czynności dotyczące operacji przetwarzania i pakowania.

Procedury określają sposób wykonywania pewnych operacji takich jak: czyszczenie, zmiana odzieży, kontrola środowiska, pobieranie prób, wykonanie badań, obsługa urządzeń.

Raporty zawierają historię każdej serii produktu, łącznie z jej dystrybucją, jak również wszystkie inne istotne okoliczności mające wpływ na jakość produktu końcowego.

- 4.2 Dokumenty powinny być starannie zaprojektowane, sporządzone, przeglądane i rozprowadzane. Powinny być zgodne z odpowiednimi częściami dokumentacji złożonej przy ubieganiu się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zezwolenie na wytwarzanie.
- 4.3 Dokumenty powinny być zatwierdzone, podpisane i datowane przez właściwe osoby uprawnione.
- 4.4 Dokumenty powinny mieć treść pozbawioną dwuznaczności; ich tytuł, rodzaj oraz cel powinny być jasno sformułowane. Powinny one mieć uporządkowany układ i być łatwe do sprawdzania. Kopie dokumentów muszą być wyraźne i czytelne. Kopiowanie dokumentów roboczych z dokumentów wzorcowych musi być wykonywane w sposób uniemożliwiający powstawanie błędów.
- 4.5. Dokumenty powinny być regularnie przeglądane i uaktualniane. Jeśli dokument jest zmieniany, powinien działać system zabezpieczający przed nieumyślnym użyciem zastąpionych dokumentów.
- 4.6. Dokumenty nie powinny być pisane ręcznie, jednak jeśli dokumenty wymagają wpisywania danych, ręcznie wpisane dane powinny być wyraźne, czytelne, i niemożliwe do usunięcia. Na wpisywanie danych należy przewidzieć wystarczająco dużo miejsca.
- 4.7. Każda zmiana zapisu w dokumencie powinna być podpisana i datowana; sposób wprowadzenia zmiany powinien umożliwiać odczytanie pierwotnej informacji. Należy wpisać powód wprowadzenia zmiany, o ile jest to celowe.

- 4.8. Zapisy powinny być dokonywane lub uzupełniane w czasie wykonywania każdej czynności, w taki sposób, aby wszystkie ważne czynności dotyczące wytwarzania produktów leczniczych były możliwe do odtworzenia. Zapisy powinny być zachowane przez co najmniej jeden rok po upływie terminu ważności produktu końcowego.
- 4.9. Dane mogą być zapisywane w systemach elektronicznego przetwarzania danych, techniką fotograficzną lub innymi pewnymi metodami, ale muszą być dostępne szczegółowe procedury odnoszące się do stosowanego systemu, a dokładność zapisu musi być sprawdzana. Jeżeli dokumentacja jest prowadzona metodami elektronicznego przetwarzania danych, dane mogą być wprowadzane do komputera lub modyfikowane wyłącznie przez osoby upoważnione. Powinien być prowadzony rejestr wprowadzanych zmian i usuwania danych. Dostęp do danych powinien być chroniony hasłami lub innymi sposobami, a poprawność wprowadzania ważnych danych powinna być sprawdzana niezależną metodą. Raporty serii, przechowywane w formie elektronicznej, powinny być zabezpieczone przez skopiowanie na taśmę magnetyczną, mikrofilm, papier lub inny nośnik. Jest bardzo ważne, aby dane były łatwo dostępne w czasie całego okresu ich przechowywania.

Wymagane dokumenty

Specyfikacje

- 4.10. Powinny istnieć właściwie autoryzowane i datowane specyfikacje materiałów wyjściowych i opakowaniowych oraz produktów końcowych a także, jeśli to potrzebne, produktów pośrednich i produktów luzem.

Specyfikacje materiałów wyjściowych i opakowaniowych

- 4.11. Specyfikacje materiałów wyjściowych oraz bezpośrednich lub drukowanych materiałów opakowaniowych powinny zawierać, odpowiednio do zastosowania:
- opis materiałów, zawierający:
 - ustaloną nazwę, oraz wewnętrzny kod identyfikacyjny;
 - odsyłacz do monografii w farmakopei (jeśli istnieje);
 - wskazanie zatwierdzonych dostawców i, jeśli to możliwe, oryginalnego producenta materiałów;
 - wzory materiałów drukowanych;
 - instrukcje pobierania prób oraz wykonania badań, albo odsyłacze do odpowiednich procedur;
 - wymagania jakościowe i ilościowe z dopuszczalnymi odchyleniami;
 - warunki przechowywania i środki ostrożności
 - najdłuższy dopuszczalny okres przechowywania przed ponownym badaniem.

Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem

- 4.12. Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem powinny być dostępne, jeśli produkty te są kupowane lub wysyłane, albo jeśli uzyskane dane dotyczące produktów pośrednich są wykorzystywane do oceny produktu końcowego. Specyfikacje powinny być podobne jeśli to właściwe do specyfikacji materiałów wyjściowych lub produktów końcowych.

Specyfikacje produktów końcowych

- 4.13. Specyfikacje produktów końcowych powinny zawierać:

- a) ustaloną nazwę produktu i kod identyfikacyjny, jeśli jest stosowany;
- b) skład lub wskazanie dokumentu zawierającego skład;
- c) opis postaci farmaceutycznej oraz elementów opakowania;
- d) instrukcje pobierania prób i wykonania badań lub wskazanie odpowiednich procedur;
- e) wymagania jakościowe i ilościowe z dopuszczalnymi odchyleniami;
- f) warunki przechowywania i specjalne środki ostrożności, jeżeli są potrzebne;
- g) okres ważności.

Przepis wytwarzania i instrukcje wytwarzania

Powinny istnieć formalnie zatwierdzone przepisy i instrukcje wytwarzania dla każdego produktu i dla każdej wielkości serii, jaka ma być produkowana. Często są one połączone w jeden dokument.

- 4.14. Przepis wytwarzania powinien zawierać:
- a) nazwę produktu i kod identyfikacyjny mający odniesienie do specyfikacji produktu;
 - b) opis postaci farmaceutycznej oraz moc (dawkę) produktu i wielkość serii;
 - c) listę wszystkich materiałów wyjściowych, które mają być użyte, z podaniem ilości każdego z nich, przy czym materiały te mają być zidentyfikowane za pomocą ustalonej nazwy i symbolu unikalnego dla każdego z nich; powinny być wymienione wszystkie substancje, także te, które zanikają w czasie procesu wytwarzania;
 - d) oczekiwaną wydajność końcową wraz z dopuszczalnymi odchyleniami oraz, wydajności ważnych produktów pośrednich, jeżeli ma to zastosowanie.
- 4.15. Instrukcje wytwarzania powinny zawierać:
- a) określenie miejsca produkcji i najważniejszych urządzeń, które mają być używane;
 - b) metody bądź wskazanie metod stosowanych przy przygotowaniu krytycznych urządzeń do pracy (czyszczenie, montaż, wzorcowanie, sterylizacja);
 - c) szczegółowe instrukcje wytwarzania „krok po kroku” (podające sposób kontroli i przygotowania materiałów, kolejność załadunku materiałów, czas mieszania, temperaturę);
 - d) instrukcje dotyczące kontroli procesu wraz z ich dopuszczalnymi odchyleniami;
 - e) gdy to konieczne, wymagania dotyczące przechowywania produktów luzem, z uwzględnieniem pojemników, etykiet oraz specjalnych warunków przechowywania, o ile są potrzebne;
 - f) wszystkie specjalne środki ostrożności, które mają być stosowane.

Instrukcje pakowania

- 4.16. Powinny być formalnie zatwierdzone instrukcje pakowania każdego produktu, dla każdej wielkości i typu opakowania. Powinny one zwykle zawierać następujące informacje (bądź wskazanie tych informacji):
- a) nazwę produktu;
 - b) opis postaci farmaceutycznej oraz moc (dawkę) – jeżeli dotyczy;
 - c) wielkość opakowania wyrażoną jako liczba jednostek, masa lub objętość produktu w pojemniku końcowym;
 - d) kompletną listę wszystkich materiałów opakowaniowych, potrzebnych do zapakowania serii produktu normalnej wielkości, z uwzględnieniem ilości, wielkości i typów materiałów oraz identyfikacyjnych numerów kodowych mających odniesienie do specyfikacji każdego materiału opakowaniowego;

- e) tam gdzie to wymagane, wzory albo kopie odpowiednich drukowanych materiałów opakowaniowych i ich próbki wskazujące gdzie ma być nadrukowany numer serii i termin ważności produktu;
- f) specjalne środki ostrożności, z uwzględnieniem starannej kontroli pomieszczeń i urządzeń w celu upewnienia się, że linia pakująca została oczyszczona przed rozpoczęciem operacji pakowania;
- g) opis operacji pakowania, z uwzględnieniem wszystkich ważnych operacji pomocniczych oraz urządzeń, które mają być użyte;
- h) szczegóły kontroli procesu z instrukcjami pobierania prób i dopuszczalnymi odchyleniami.

Raport wytwarzania serii

- 4.17. Raport wytwarzania serii powinien być przechowywany dla każdej wyprodukowanej serii. Powinien być oparty na aktualnym, zatwierdzonym przepisie i instrukcji wytwarzania. Raporty powinny być przygotowywane w taki sposób, aby uniknąć błędów przepisywania. W raporcie musi być podany numer wytwarzanej serii.

Przed rozpoczęciem każdej operacji produkcyjnej należy sprawdzić i potwierdzić, że urządzenia i stanowisko pracy jest oczyszczone z poprzednich produktów oraz dokumentów lub materiałów niepotrzebnych do realizacji planowanego procesu oraz że urządzenia są czyste i nadają się do użycia.

W trakcie przetwarzania wymienione niżej informacje powinny być zapisywane podczas wykonywania każdej czynności, a po jej zakończeniu zapis powinien być datowany i podpisany przez osoby odpowiedzialne za wykonanie operacji produkcyjnych. Zapisywane informacje powinny obejmować:

- a) nazwę produktu;
- b) datę i czas rozpoczęcia produkcji, rozpoczęcia i zakończenia ważnych etapów pośrednich oraz zakończenia produkcji;
- c) nazwisko osoby odpowiedzialnej za każdy etap produkcji;
- d) inicjały wykonawców ważnych etapów produkcji i, jeśli to konieczne, inicjały osób, które kontrolują każdy z tych etapów (ważenie);
- e) numer serii i/lub numer kontroli analitycznej oraz odważone ilości każdego materiału wyjściowego (także numer serii i ilość każdego dodanego, odzyskanego lub powtórnie przerabianego materiału);
- f) opis wszystkich istotnych operacji produkcyjnych i zaistniałych zdarzeń oraz użytych podstawowych urządzeń;
- g) zapisy dotyczące kontroli procesu, inicjały osób przeprowadzających kontrolę i uzyskane wyniki;
- h) wydajność produktu uzyskiwanego w różnych, odpowiednio wybranych etapach wytwarzania;
- i) szczegółowe uwagi dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem aprobatą wszystkich odchyień od przepisu wytwarzania lub instrukcji.

Raporty pakowania serii

- 4.18. Raport pakowania serii powinien być sporządzany dla każdej wytworzonej serii lub jej części. Powinien on być oparty na odpowiednich częściach instrukcji pakowania. Raporty powinny być przygotowywane w taki sposób, aby uniknąć błędów przepisywania. Raport powinien zawierać numer serii i ilość przeznaczonego do zapakowania produktu luzem, jak również numer serii i planowaną ilość produktu końcowego, która ma być wytworzona.

Przed rozpoczęciem każdej operacji pakowania, należy sprawdzić i potwierdzić na piśmie, że w urządzeniach i na stanowisku pracy nie ma poprzednich produktów, ani

dokumentów i materiałów niepotrzebnych do wykonania planowanej operacji pakowania, oraz że urządzenia są czyste i przygotowane do użycia.

Podczas wykonywania każdej czynności i po jej zakończeniu, muszą być zapisywane wymienione poniżej informacje. Zapisy powinny być datowane i podpisane przez osoby odpowiedzialne za operację pakowania. Zapisywane informacje powinny zawierać:

- a) nazwę produktu;
- b) datę i czas operacji pakowania;
- c) nazwisko osoby odpowiedzialnej za wykonanie operacji pakowania;
- d) inicjały osób wykonujących kolejne ważne etapy tej operacji;
- e) zapisy dotyczące sprawdzenia tożsamości produktu i zgodności procesu z instrukcją pakowania, zawierające również wyniki kontroli procesu;
- f) szczegóły dotyczące wykonania operacji pakowania, łącznie z informacjami o użytych urządzeniach i liniach pakujących;
- g) jeżeli to możliwe, wzory drukowanych materiałów opakowaniowych z przykładami nadrukowanego numeru serii i terminu ważności oraz wszystkich dodatkowych nadruków;
- h) szczegółowe uwagi dotyczące nietypowych problemów i zdarzeń, z zatwierdzeniem podpisem wszystkich odchyień od przepisu i instrukcji wytwarzania;
- i) ilości i numery lub symbole identyfikacyjne wszystkich drukowanych materiałów opakowaniowych i produktu luzem, pobranych, zużytych, zniszczonych lub zwróconych do magazynu, a także ilość produktu wytworzonego, w celu sporządzenia odpowiedniego bilansu.

Procedury i zapisy

Odbiór materiałów

- 4.19. Powinny istnieć pisemne procedury i zapisy odbioru każdej dostawy każdego materiału wyjściowego oraz każdego bezpośredniego i drukowanego materiału opakowaniowego.
- 4.20. Zapisy dotyczące odbioru powinny zawierać:
 - a) nazwę materiału znajdującą się w dokumentach dostawy oraz na pojemnikach;
 - b) nazwę wewnętrzną i/lub kod materiału (jeżeli są inne niż w punkcie a);
 - c) datę odbioru;
 - d) nazwę dostawcy i, jeśli to możliwe, nazwę producenta;
 - e) numer serii lub numer identyfikacyjny nadany przez producenta;
 - f) całkowitą ilość otrzymanego materiału i liczbę pojemników;
 - g) numer serii nadany przy odbiorze;
 - h) wszystkie istotne uwagi (dotyczące stanu opakowań).
- 4.21. Powinny istnieć pisemne procedury dotyczące stosowania etykiet wewnętrznych, kwarantanny i przechowywania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych i innych materiałów, w razie potrzeby.

Pobieranie prób

- 4.22. Powinny istnieć pisemne procedury pobierania prób, określające osobę(y) uprawnioną(e) do pobierania prób, stosowane metody i używany sprzęt, wielkość pobieranych prób oraz środki ostrożności, jakie mają być stosowane, aby uniknąć zanieczyszczenia materiału lub jakiegokolwiek pogorszenia jego jakości (patrz Rozdział 6, punkt 6. 13).

Badania

- 4.23. Powinny istnieć pisemne procedury badania materiałów i produktów na różnych etapach wytwarzania, opisujące metody badań i stosowane urządzenia. Wykonywane badania powinny być rejestrowane (patrz Rozdział 6, punkt 6.17).

Inne

- 4.24. Powinny istnieć pisemne procedury zwalniania lub odrzucania materiałów i produktów, w tym szczególnie zwalniania produktów końcowych do obrotu przez Osobę Wykwalifikowaną zgodnie z wymaganiami art. 48 ustawy z dnia 06.09.2001r. Prawo Farmaceutyczne (art.51 dyrektywy 2001/83/EC)
- 4.25. Muszą być prowadzone i przechowywane rejestry dystrybucji każdej serii produktu w celu ułatwienia wycofania serii z obrotu, jeśli okaże się to konieczne (patrz Rozdział 8).
- 4.26. Powinny istnieć pisemne procedury i związane z nimi zapisy dotyczące, odpowiednio, podejmowanych działań lub uzyskanych wyników, w zakresie:
- walidacji;
 - montażu i kalibracji urządzeń;
 - konserwacji, czyszczenia i odkażania;
 - zagadnień dotyczących pracowników, takich jak szkolenia, odzież ochronna, higiena;
 - monitorowania środowiska;
 - zwalczania szkodników;
 - reklamacji;
 - wycofywania z obrotu;
 - zwrotów.
- 4.27. Powinny być dostępne jasne i zrozumiałe instrukcje obsługi głównych urządzeń produkcyjnych i kontrolnych.
- 4.28. Powinny być prowadzone dzienniki głównych i krytycznych urządzeń technologicznych ze stosownymi zapisami dotyczącymi odpowiednio walidacji, kalibracji, konserwacji, czyszczenia i napraw, z podaniem dat oraz danych identyfikacyjnych osób, które wykonały te operacje.
- 4.29. W dziennikach powinny być również dokonywane w chronologicznym porządku zapisy, dotyczące użycia do produkcji głównych i krytycznych urządzeń technologicznych oraz pomieszczeń, w których wykonywane są operacje produkcyjne.

ROZDZIAŁ 5 PRODUKCJA

Reguła

Operacje produkcyjne muszą być wykonywane zgodnie z jasno ustalonymi procedurami; muszą one być zgodne z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, aby uzyskane produkty miały wymaganą jakość i aby zachować zgodność z zezwoleniem na wytwarzanie i pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

WYMAGANIA OGÓLNE

- 5.1. Produkcja powinna być wykonywana i nadzorowana przez osoby kompetentne.
- 5.2. Wszystkie operacje dotyczące materiałów i produktów takie jak: odbiór, kwarantanna, pobieranie prób, przechowywanie, etykietowanie, wydawanie z magazynu, przetwarzanie, pakowanie i dystrybucja powinny odbywać się zgodnie z istniejącymi pisemnymi procedurami lub instrukcjami i, jeżeli to potrzebne, powinny być dokumentowane.
- 5.3. Wszystkie przychodzące materiały powinny być sprawdzane, w celu upewnienia się, że dostawa odpowiada zamówieniu. Pojemniki powinny być czyszczone jeżeli to konieczne i zaopatrywane w etykiety z odpowiednimi danymi.
- 5.4. Uszkodzenia pojemników lub inne problemy mogące ujemnie wpłynąć na jakość materiałów powinny być zbadane i zapisane a sprawozdanie przekazane do Działu Kontroli Jakości.
- 5.5. Przychodzące materiały wyjściowe i produkty końcowe powinny być natychmiast po przyjęciu lub przetworzeniu poddane fizycznej lub administracyjnej kwarantannie, dopóki nie zostaną zwolnione do użycia lub dystrybucji.
- 5.6. Zakupione produkty pośrednie i produkty luzem, powinny być przy przyjmowaniu traktowane jako materiały wyjściowe.
- 5.7. Wszystkie materiały i produkty powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach, określonych przez Wytwórcę, w sposób uporządkowany, umożliwiający rozróżnienie poszczególnych serii i rotację zapasów.
- 5.8. Kontrola wydajności i bilans ilościowy powinny być prowadzone, o ile to konieczne, w celu upewnienia się, że nie ma odchyleń przekraczających dopuszczalne granice.
- 5.9. Operacje z użyciem różnych produktów nie powinny być wykonywane jednocześnie lub kolejno po sobie w tych samych pomieszczeniach chyba, że nie istnieje ryzyko pomieszania produktów bądź zanieczyszczeń krzyżowych.
- 5.10. Na każdym etapie wytwarzania produkty i materiały powinny być chronione przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i innymi.
- 5.11. W czasie pracy z materiałami lub produktami pylistymi, należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, zabezpieczające przed powstawaniem i rozprzestrzenianiem się pyłu szczególnie w przypadku materiałów silnie działających lub uczulających.

- 5.12. Podczas procesu wytwarzania, wszystkie materiały, pojemniki zawierające produkty luzem, główne elementy aparatury oraz, gdy to wskazane, także pomieszczenia powinny być opatrzone etykietą lub inaczej identyfikowane z podaniem produktu lub materiału tam wytwarzanego, jego mocy lub dawki jeżeli ma to zastosowanie oraz numeru serii. Jeśli jest to możliwe należy także określić etap produkcji.
- 5.13. Etykiety stosowane do oznakowania pojemników, urządzeń i pomieszczeń powinny być czytelne, jednoznaczne i mieć określony format, ustalony przez wytwórcę. Dodatkowe stosowanie kolorów na etykietach w celu oznakowania statusu (kwarantanna, zaakceptowane, odrzucone, czyste i tym podobne) jest często pomocne.
- 5.14. Należy przeprowadzać kontrole potwierdzające, że rurociagi oraz inne elementy urządzeń stosowane do transportu produktów pomiędzy różnymi obszarami połączone są we właściwy sposób.
- 5.15. Należy unikać, na ile jest to możliwe, odstępstw od ustalonych procedur lub instrukcji. Jeżeli pojawi się jakieś odstępstwo, powinno ono być pisemnie zatwierdzone przez osobę kompetentną oraz przy udziale Działu Kontroli Jakości, jeśli to niezbędne
- 5.16. Dostęp do pomieszczeń produkcyjnych powinien być zastrzeżony dla pracowników upoważnionych.
- 5.17. Należy unikać produkcji produktów innych niż lecznicze w pomieszczeniach i w urządzeniach przeznaczonych do wytwarzania produktów leczniczych.

Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym w produkcji

- 5.18. Nie wolno dopuścić do zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i produktów innymi materiałami i produktami. Ryzyko przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego powstaje w sytuacji niekontrolowanego wydostawania się pyłów, gazów, par, aerozoli lub organizmów z przetwarzanych materiałów i produktów oraz z pozostałości zalegających na urządzeniach i na odzieży pracowników. Znaczenie tego ryzyka zależy od rodzaju zanieczyszczeń i produktu narażonego na zanieczyszczenie. Do najbardziej niebezpiecznych zanieczyszczeń należą materiały silnie uczulające, preparaty biologiczne zawierające żywe organizmy, niektóre hormony, związki cytotoksyczne oraz inne materiały silnie działające. Obecność zanieczyszczeń ma największe znaczenie w przypadku produktów podawanych w formie iniekcji, bądź w dużych dawkach i/lub długotrwale.
- 5.19. Należy zapobiegać zanieczyszczeniom krzyżowym, stosując odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne, w szczególności:
 - a. prowadzenie produkcji w oddzielnych pomieszczeniach (wymagane zwłaszcza dla produktów takich jak: penicyliny, żywe szczepionki, żywe preparaty bakteryjne i niektóre preparaty biologiczne) lub stosowanie metody kampanijnej (rozdzielenie w czasie) połączone z odpowiednim czyszczeniem pomieszczeń i urządzeń;
 - b. stosowanie odpowiednich śluz i wyciągów powietrznych;
 - c. zmniejszanie ryzyka zanieczyszczenia powodowanego przez recyrkulację lub zawracanie nieuzdatnionego lub niewystarczająco oczyszczonego powietrza;
 - d. pozostawianie odzieży ochronnej wewnątrz pomieszczeń, gdzie przetwarzane są produkty szczególnie zagrożone zanieczyszczeniem krzyżowym;

- e. stosowanie procedur czyszczenia i odkażania o sprawdzonej skuteczności, gdyż nieskutecznie czyszczone urządzenia są częstym źródłem zanieczyszczeń krzyżowych;
 - f. stosowanie hermetycznych urządzeń produkcyjnych;
 - g. wykrywanie pozostałości i oznaczanie urządzeń etykietami statusu pozwalającymi stwierdzić, czy urządzenie jest, czy nie jest oczyszczone;
- 5.20. Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ich skuteczność powinny być okresowo sprawdzane zgodnie z ustalonymi procedurami.

Walidacja

- 5.21. Badania walidacyjne powinny umacniać zasady Dobrej Praktyki Wytwarzania i być prowadzone zgodnie z określonymi procedurami. Wyniki i wnioski powinny być zapisywane.
- 5.22. W czasie wdrażania nowego przepisu technologicznego lub metody wytwarzania, należy wykazać jej przydatność do powtórnego przetworzenia. Należy udowodnić, że określony proces, w którym używa się określonych materiałów i urządzeń prowadzi w powtarzalny sposób do otrzymania produktu wymaganej jakości.
- 5.23. Istotne zmiany wprowadzane do procesu wytwarzania, łącznie ze wszystkimi zmianami, dotyczącymi stosowanych urządzeń lub materiałów, które mogą wpłynąć na jakość produktu i/lub powtarzalność procesu muszą podlegać walidacji.
- 5.24. Procesy i procedury powinny być okresowo poddawane krytycznej rewalidacji, aby zapewnić, że nadal umożliwiają one osiągnięcie zamierzonych rezultatów.

Materiały wyjściowe

- 5.25. Zakup materiałów wyjściowych jest ważną operacją, w którą powinni być zaangażowani pracownicy posiadający szczegółową i dogłębną wiedzę o dostawcach.
- 5.26. Materiały wyjściowe powinny być kupowane wyłącznie od zatwierdzonych dostawców wymienionych w odpowiednich specyfikacjach, a jeśli to możliwe, bezpośrednio od producenta. Zalecane jest omówienie z dostawcami specyfikacji, ustalonych przez wytwórcę dla materiałów wyjściowych. Wskazane jest przedyskutowanie przez wytwórcę i dostawcę wszystkich aspektów dotyczących produkcji i kontroli materiałów wyjściowych, łącznie ze sposobami ich traktowania, etykietowania, pakowania, jak również z procedurami reklamacji i odrzucania.
- 5.27. Przy każdej dostawie należy sprawdzać czy opakowanie i plomby pojemników nie zostały naruszone oraz czy dokument dostawy jest zgodny z etykietami dostawcy.
- 5.28. Jeżeli jedna dostawa materiału składa się z różnych serii, każda seria musi być oddzielnie traktowana przy pobieraniu prób, badaniu i zwalnianiu
- 5.29. Materiały wyjściowe, przechowywane w pomieszczeniach magazynowych muszą być odpowiednio oznakowane (patrz Rozdział 5, pkt 5.13). Etykiety powinny zawierać co najmniej następujące informacje:
- ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
 - numer serii nadany przy odbiorze;
 - status danego materiału (na przykład: w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
 - jeśli jest to potrzebne termin ważności lub termin ponownego badania.

Jeśli system magazynowania w danej wytwórni jest w pełni skomputeryzowany, powyższe informacje nie muszą znajdować się w czytelnej formie na etykietach.

- 5.30. Powinny istnieć odpowiednie procedury lub środki zapewniające identyfikację zawartości każdego pojemnika z materiałem wyjściowym. Pojemniki z materiałem luzem, z których pobrano próby powinny być oznakowane (patrz Rozdział 6, punkt 6.13).
- 5.31. Można używać tylko materiałów wyjściowych zwolnionych przez Dział Kontroli Jakości, w okresie ich ważności.
- 5.32. Materiały wyjściowe powinny być odważane (odmierzone) tylko przez wyznaczone osoby, zgodnie z pisemną procedurą, aby zapewnić, że właściwe materiały zostały dokładnie odważone (odmierzone) do czystych i prawidłowo oznakowanych pojemników.
- 5.33. Każdy z odważanych (odmierzanych) materiałów i jego masa lub objętość powinny być niezależnie sprawdzone, a wynik tej kontroli powinien być zapisany.
- 5.34. Materiały odważone (odmierzone) do produkcji jednej serii powinny być przechowywane razem i wyraźnie oznakowane.

Operacje przetwarzania: produkty pośrednie i produkty luzem

- 5.35. Przed rozpoczęciem każdej operacji należy zapewnić, że obszar pracy i urządzenia są czyste i wolne od materiałów wyjściowych, produktów, pozostałości produktów oraz dokumentów nie wymaganych do przeprowadzenia bieżącej operacji.
- 5.36. Produkty pośrednie oraz produkty luzem powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach.
- 5.37. Krytyczne procesy powinny być zwalidowane (patrz „Walidacja” w niniejszym rozdziale).
- 5.38. Powinny być przeprowadzone i rejestrowane niezbędne kontrole procesu i środowiska.
- 5.39. Każde istotne odchylenie od oczekiwanej wydajności powinno być rejestrowane i badane.

Materiały opakowaniowe

- 5.40. Zakup, sposób postępowania i kontrola bezpośrednich i drukowanych materiałów opakowaniowych powinny odbywać się w sposób podobny do postępowania z materiałami wyjściowymi.
- 5.41. Szczególną uwagę należy zwrócić na materiały opakowaniowe drukowane. Powinny one być przechowywane w odpowiednio bezpiecznych warunkach, aby uniemożliwić dostęp osobom nieupoważnionych. Pocięte etykiety i inne materiały drukowane luzem, powinny być przechowywane i transportowane w oddzielnych, zamkniętych pojemnikach w celu uniemożliwienia ich pomieszania. Materiały opakowaniowe powinny być wydawane tylko przez pracowników upoważnionych, według zatwierdzonych procedur.

- 5.42. Każda dostawa bądź seria bezpośrednich lub drukowanych materiałów opakowaniowych powinna otrzymać specjalny numer lub znak identyfikacyjny.
- 5.43. Przeterminowane lub zdezaktualizowane materiały opakowaniowe bezpośrednio lub drukowane powinny być zniszczone, a fakt ten udokumentowany.

Operacje pakowania

- 5.44. Ustalając plan operacji pakowania należy zwrócić szczególną uwagę na zmniejszenie do minimum ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych oraz pomieszania lub zamiany. Różne produkty nie mogą być pakowane w bliskim sąsiedztwie, chyba że istnieje fizyczne wydzielenie przestrzeni.
- 5.45. Przed rozpoczęciem pakowania, należy zapewnić, że obszar pracy, linie pakowania, maszyny drukujące i inny sprzęt są czyste i wolne od wszelkich produktów, materiałów i dokumentów, poprzednio używanych i niepotrzebnych do przeprowadzenia bieżącej operacji. Oczyszczanie linii powinno odbywać się według odpowiedniej listy kontrolnej.
- 5.46. Wszystkie stanowiska lub linie pakowania powinny być oznakowane nazwą produktu i numerem pakowanej serii.
- 5.47. Wszystkie produkty i materiały opakowaniowe, które mają być używane, powinny być podczas dostawy do oddziału pakowania sprawdzone co do ilości, tożsamości i zgodności z instrukcjami pakowania.
- 5.48. Pojemniki przeznaczone do napełniania powinny być czyste. Należy zwracać szczególną uwagę na unikanie i usuwanie wszelkich zanieczyszczeń, takich jak fragmenty szkła lub metalu.
- 5.49. Etykietowanie powinno zwykle następować tak szybko jak to możliwe po napełnieniu i zamknięciu opakowań. Jeżeli tak nie jest, powinno się zastosować odpowiednie procedury zabezpieczające przed pomieszaniem lub błędnym etykietowaniem produktów.
- 5.50. Prawidłowość każdej operacji znakowania (numerów kodowych, terminów ważności) wykonanej oddzielnie lub w ciągu procesu pakowania powinna być sprawdzona i udokumentowana. Należy zwrócić szczególną uwagę na drukowanie wykonywane ręcznie, które powinno być sprawdzane w regularnych odstępach czasu.
- 5.51. Używanie ciętych etykiet lub wykonywanie nadruków poza linią pakowania wymaga szczególnej uwagi. Stosowanie etykiet w rolach jest korzystniejsze niż stosowanie etykiet ciętych, ze względu na mniejsze ryzyko pomyłki.
- 5.52. Należy kontrolować czy elektroniczne czytniki kodu, liczniki etykiet i podobne urządzenia pracują prawidłowo.
- 5.53. Informacje drukowane i wytłaczane na materiałach opakowaniowych powinny być wyraźne i odporne na blaknięcie lub ścieranie.
- 5.54. Kontrola produktów na linii podczas pakowania powinna obejmować sprawdzanie co najmniej:
- a) ogólnego wyglądu opakowań;
 - b) kompletności opakowań;
 - c) prawidłowości zastosowanych produktów i materiałów opakowaniowych;

- d) prawidłowości nadruków;
 - e) prawidłowości funkcjonowania urządzeń monitorujących linię pakowania.
- Próby pobrane z linii pakowania nie powinny być ponownie dołączane do serii.

- 5.55. Produkty, których dotyczyło niespodziewane zdarzenie losowe, mogą być dołączane do serii dopiero po specjalnej kontroli, zbadaniu i zatwierdzeniu przez osoby upoważnione. Należy przechowywać szczegółowy zapis takiej operacji.
- 5.56. Każda istotna lub nietypowa rozbieżność występująca w bilansie pomiędzy zużytymi ilościami produktu luzem i drukowanych materiałów opakowaniowych, a liczbą wyprodukowanych opakowań jednostkowych produktu powinna być dokładnie wyjaśniona i rozliczona, w sposób zadowalający przed zwolnieniem produktu do obrotu.
- 5.57. Po zakończeniu pakowania, wszystkie niewykorzystane materiały opakowaniowe opatrzone numerem serii powinny zostać zniszczone, a fakt ten zapisany. Przy zwracaniu do magazynu materiałów zadrukowanych nieoznakowanych numerem serii, należy postępować zgodnie z zatwierdzoną procedurą.

Produkty końcowe

- 5.58. Produkty końcowe powinny być poddane kwarantannie do czasu ich ostatecznego zwolnienia do obrotu, na warunkach ustalonych przez wytwórcę.
- 5.59. Ocena produktów końcowych oraz dokumentacja, niezbędna do zwolnienia produktu do obrotu jest opisana w rozdziale 6 (Kontrola Jakości).
- 5.60. Produkty końcowe zwolnione do obrotu powinny być przechowywane jako nadające się do użycia, w warunkach określonych przez wytwórcę.

Materiały odrzucone, odzyskane i zwrócone

- 5.61. Materiały i produkty odrzucone powinny być wyraźnie oznakowane i przechowywane oddzielnie, w wyznaczonych obszarach. Powinny być one albo zwrócone dostawcy albo, jeśli to wskazane, przerobione lub zniszczone. Każde z powyższych działań musi być zatwierdzone i udokumentowane przez upoważnionych pracowników.
- 5.62. Przerabianie produktów odrzuconych powinno być stosowane wyjątkowo. Przerabianie jest dopuszczalne wyłącznie, pod warunkiem, że nie będzie miało wpływu na jakość produktu końcowego, zostaną spełnione wymagania specyfikacji i jeżeli będzie wykonane zgodnie z określoną i zatwierdzoną procedurą, po ocenie związanego z tym ryzyka. Należy przechowywać rejestr przypadków przerabiania produktów.
- 5.63. Odzyskiwanie całości lub części poprzednich serii spełniających wymagania jakościowe poprzez wprowadzanie ich do serii tego samego produktu na określonym etapie wytwarzania powinno być wcześniej zatwierdzone. Odzyskiwanie produktu musi być prowadzone zgodnie z określoną procedurą i po dokonaniu oceny związanego z tym ryzyka, łącznie z możliwym wpływem na okres ważności. Fakt odzyskania produktów musi być udokumentowany.
- 5.64. Dział Kontroli Jakości powinien rozważyć potrzebę przeprowadzenia dodatkowego badania każdego przerabianego produktu końcowego i produktu końcowego, do którego był dołączony produkt odzyskany.

- 5.65. Produkty, które zostały zwrócone z rynku, gdzie znajdowały się poza kontrolą wytwórcy, powinny zostać zniszczone z wyjątkiem sytuacji, kiedy ich jakość jest niewątpliwie zadowalająca; wówczas można rozważyć ich ponowne wprowadzenie do obrotu, zmianę etykiet lub odzyskanie w kolejnej serii po krytycznej ocenie przez Dział Kontroli Jakości, zgodnie z pisemną procedurą. Ocena powinna uwzględniać charakter produktu, specjalne warunki przechowywania, o ile są wymagane, stan i historię produktu a także czas, który upłynął od zwolnienia produktu do obrotu. Jeżeli pojawiają się jakiegokolwiek wątpliwości co do jakości produktu, nie powinien być on ponownie zwalniany do obrotu lub użycia, nawet wówczas gdy jest możliwe odzyskanie substancji czynnych w podstawowym procesie chemicznego przerabiania. Każda podjęta decyzja powinna zostać odpowiednio udokumentowana.

ROZDZIAŁ 6 KONTROLA JAKOŚCI

Reguła

Kontrola Jakości obejmuje pobieranie prób, specyfikacje, badania, a także organizację, dokumentację i procedury zwalniania zapewniające, że wszystkie niezbędne i odpowiednie badania są przeprowadzane oraz że materiały nie są zwalniane do użycia ani produkty do obrotu i sprzedaży, zanim ich jakość nie zostanie oceniona jako zadowalająca. Kontrola Jakości nie ogranicza się wyłącznie do prac laboratoryjnych, lecz obejmuje również wszystkie decyzje dotyczące jakości produktu.

Niezależność Kontroli Jakości od Produkcji jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego wykonywania zadań Kontroli Jakości (patrz też Rozdział 1).

WYMAGANIA OGÓLNE

- 6.1. Każdy Wytwórca powinien posiadać Dział Kontroli Jakości, który musi być niezależny od innych działów i zarządzany przez osobę o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu dysponującą jednym lub kilkoma laboratoriami kontrolnymi. Dział Kontroli Jakości musi dysponować odpowiednimi środkami umożliwiającymi efektywne i rzetelne przeprowadzanie działań.
- 6.2. Zasadnicze obowiązki Kierownika Kontroli Jakości są scharakteryzowane w Rozdziale 2. Do zadań Działu Kontroli Jakości należy także opracowywanie, walidacja i wdrażanie wszystkich procedur kontroli jakości, przechowywanie prób archiwalnych materiałów i produktów, zapewnianie prawidłowego oznakowania pojemników z próbami zawierających materiały i produkty, badanie stabilności produktów, uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających dotyczących reklamacji związanych z jakością produktów.
Wszystkie czynności powinny być prowadzone zgodnie z pisemnymi procedurami i jeśli to konieczne udokumentowane.
- 6.3. Ocena produktu końcowego powinna obejmować wszystkie istotne czynniki takie jak: warunki produkcji, wyniki kontroli procesu, przegląd dokumentacji wytwarzania (w tym pakowania), sprawdzenie zgodności ze specyfikacją produktu końcowego i badanie opakowania końcowego.
- 6.4. Pracownicy Kontroli Jakości powinni mieć wstęp do pomieszczeń produkcyjnych w celu pobierania prób i prowadzenia działań wyjaśniających.

DOBRA PRAKTYKA LABORATORYJNA KONTROLI JAKOŚCI

- 6.5. Pomieszczenia i urządzenia laboratoriów kontrolnych powinny spełniać ogólne i specjalne wymagania dotyczące obszarów Kontroli Jakości opisane w Rozdziale 3.
- 6.6. Pracownicy, pomieszczenia i wyposażenie laboratoriów kontrolnych powinny być odpowiednie do zadań wynikających z rodzaju i zakresu operacji wytwarzania. Korzystanie z laboratoriów kontrolnych zewnętrznych spoza wytwórni, z uwzględnieniem zasad podanych w rozdziale 7 - "Wytwarzanie i analizy kontraktowe", jest dopuszczalne w szczególnych przypadkach, ale należy to zapisać w dokumentacji Kontroli Jakości.

Dokumentacja

- 6.7. Dokumentacja laboratoryjna musi być zgodna z zasadami podanymi w Rozdziale 4. Znaczna część tej dokumentacji dotyczy Kontroli Jakości i następujące jej elementy powinny być łatwo dostępne dla Działu Kontroli Jakości:
- specyfikacje;
 - procedury pobierania prób;
 - procedury i zapisy badań (łącznie z analitycznymi kartami pracy lub dziennikami laboratoryjnymi);
 - raporty lub świadectwa analityczne
 - dane dotyczące monitorowania środowiska, o ile są wymagane;
 - raporty walidacji metod badania, o ile są wymagane;
 - procedury i protokoły kalibracji urządzeń pomiarowych i konserwacji sprzętu.
- 6.8. Wszystkie dokumenty Kontroli Jakości, związane z raportem serii powinny być przechowywane przez rok po upływie terminu ważności danej serii i co najmniej przez pięć lat po zwolnieniu serii przez Osobę Wykwalifikowaną.
- 6.9. Dla niektórych rodzajów danych (wyników badań analitycznych, wydajności, kontroli środowiska, i tym podobne) zaleca się przechowywanie dokumentów w sposób pozwalający na analizę i ocenę trendów.
- 6.10. Inne oryginalne dokumenty, takie jak dzienniki lub sprawozdania laboratoryjne powinny być przechowywane i łatwo dostępne jako zawierające dodatkowe informacje względem raportu serii.

Pobieranie prób

- 6.11. Pobieranie prób powinno odbywać się według zatwierdzonych pisemnych procedur, które opisują:
- metodę pobierania prób;
 - rodzaj stosowanego sprzętu;
 - wielkość próby, która ma być pobrana;
 - instrukcje dotyczące sposobu podziału pobranej próby;
 - rodzaj i wymagania dla pojemnika, do którego pobiera się próby;
 - sposób oznakowania pojemników, z których pobrano próby;
 - specjalne środki ostrożności, związane z pobieraniem prób materiałów sterylnych lub szkodliwych dla zdrowia;
 - warunki przechowywania;
 - instrukcje mycia i przechowywania urządzeń do pobierania prób.
- 6.12. Próby archiwalne powinny być reprezentatywne dla serii materiałów lub produktów, z której zostały pobrane. Mogą być też pobierane próby w celu kontroli przebiegu ważnych etapów procesu (na początku lub końcu procesu).
- 6.13. Pojemniki z próbami powinny być oznaczone etykietami zawierającymi informacje dotyczące zawartości, numeru serii, daty pobrania próby oraz informacje dotyczące pojemników, z których pobrano próby.
- 6.14. Próby archiwalne pobrane z każdej serii produktów końcowych powinny być przechowywane w opakowaniach końcowych, w wymaganych warunkach co

najmniej przez rok od upływu terminu ważności. Próby materiałów wyjściowych (innych niż rozpuszczalniki, gazy i woda) powinny być przechowywane przez okres przynajmniej dwóch lat od zwolnienia produktu do obrotu, jeśli tylko pozwala na to ich stabilność. Wielkość prób archiwalnych materiałów i produktów powinna umożliwiać przeprowadzenie przynajmniej pełnego powtórnego badania.

Badania

- 6.15. Metody analityczne powinny być zwalidowane. Wszystkie wykonywane badania opisane w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny być wykonywane zgodnie z zatwierdzonymi metodami.
- 6.16. Uzyskiwane wyniki powinny być rejestrowane i sprawdzane w celu upewnienia się co do ich zgodności. Wszystkie obliczenia powinny być krytycznie oceniane.
- 6.17. Przeprowadzane badania powinny być zapisane, a zapis powinien zawierać co najmniej następujące dane:
 - a) nazwę materiału lub produktu oraz, o ile ma to zastosowanie, postać farmaceutyczną i dawkę (moc, stężenie);
 - b) numer serii, nazwę wytwórcy lub dostawcy;
 - c) odsyłacze do odpowiednich specyfikacji i procedur wykonywania badań;
 - d) wyniki badań, łącznie z obserwacjami i obliczeniami oraz odsyłacze do świadectw analitycznych;
 - e) daty przeprowadzanych badań;
 - f) inicjały osób, które wykonywały badania;
 - g) inicjały osób, które sprawdzały badania i obliczenia;
 - h) jednoznaczne oświadczenie o zwolnieniu lub odrzuceniu (bądź innej decyzji) potwierdzone datą i podpisem wyznaczonej osoby odpowiedzialnej.
- 6.18. Wszystkie kontrole procesu, także wykonywane w pomieszczeniach produkcyjnych i przez pracowników zatrudnionych przy produkcji muszą być wykonywane zgodnie z metodami zatwierdzonymi przez Dział Kontroli Jakości. Wyniki wszystkich badań należy zapisywać.
- 6.19. Należy zwrócić szczególną uwagę na jakość odczynników laboratoryjnych, szkła miarowego, roztworów, wzorców i pożywek hodowlanych. Powinny one być przygotowywane zgodnie z pisemnymi procedurami.
- 6.20. Odczynniki laboratoryjne przeznaczone do długoterminowego stosowania powinny być oznaczone datą przygotowania i podpisem osoby, która je przygotowała. Data ważności i specjalne warunki przechowywania odczynników nietrwałych i pożywek hodowlanych powinny być wyszczególnione na etykiecie. Dla roztworów mianowanych, powinna być dodatkowo podana ostatnia data wzorcowania i określone miano.
- 6.21. Jeśli to niezbędne, na pojemnikach zawierających substancje używane do badań kontrolnych (odczynniki lub wzorce) powinna znajdować się data ich przyjęcia (dostawy) oraz wskazówki dotyczące stosowania i przechowywania. W pewnych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie badań identyfikacyjnych lub innych badań odczynników po ich otrzymaniu lub przed użyciem.
- 6.22. Zwierzęta używane do badań materiałów lub produktów powinny być, jeśli ma to zastosowanie, poddane kwarantannie przed badaniem. Powinny być utrzymywane i kontrolowane w sposób zapewniający przydatność do przeznaczonego stosowania.

Zwierzęta powinny być identyfikowane i należy prowadzić odpowiednie rejestry dokumentujące historię prowadzonych na nich badań.

Program ciągłego badania stabilności

- 6.23. Po ukazaniu się produktu na rynku, stabilność produktu leczniczego powinna być monitorowana zgodnie z ciągłym, odpowiednim programem, który pozwoli na wykrycie każdego czynnika dotyczącego stabilności (zmiana poziomu zanieczyszczeń lub profilu uwalniania) związanego z postacią leku w opakowaniu handlowym.
- 6.24. Celem programu ciągłego monitorowania stabilności jest monitorowanie produktu w ciągu jego okresu ważności oraz określenie, że produkt pozostaje i można oczekiwać, że będzie pozostawał w zgodzie ze specyfikacją, jeżeli jest przechowywany w warunkach określonych na etykiecie.
- 6.25. Powyższe odnosi się głównie do produktu leczniczego w opakowaniu, w którym jest sprzedawany, ale należy wziąć pod uwagę włączenie do programu także produkt luzem. Na przykład, kiedy produkt luzem jest magazynowany przez długi czas przed zapakowaniem lub przed wysyłką z miejsca wytwarzania do miejsca pakowania, należy ocenić i przebadać wpływ na stabilność zapakowanego produktu leczniczego w warunkach otoczenia. Ponadto należy zwrócić uwagę na produkty pośrednie, które są magazynowane i używane w dłuższym okresie. Badania stabilności produktu po rekonstytucji są przeprowadzane podczas rozwoju produktu i nie wymagają ciągłego monitorowania, aczkolwiek, tam, gdzie jest to istotne, należy monitorować stabilność produktu po rekonstytucji.
- 6.26. Program ciągłego monitorowania stabilności powinien być opisany w pisemnych protokołach, zgodnie z zasadami ogólnymi zawartymi w Rozdziale 4, a wyniki należy zapisywać w formie raportu. Sprzęt używany do programu ciągłego monitorowania stabilności (między innymi komory stabilności), powinien być kwalifikowany i utrzymywany zgodnie z zasadami ogólnymi opisanymi w Rozdziale 3 i Aneksiem 15.
- 6.27. Protokół programu ciągłego badania stabilności powinien wykraczać poza okres ważności produktu i powinien zawierać, co najmniej następujące parametry:
- numery serii dla mocy i różnych wielkości serii, jeżeli ma to zastosowanie,
 - odpowiednie fizyczne, chemiczne, mikrobiologiczne i biologiczne metody badań,
 - kryteria akceptacji,
 - odsyłacze do metod badań,
 - opis systemu zamykania pojemników,
 - okresy pomiędzy badaniami (punkty czasowe),
 - opis warunków przechowywania (powinny zostać zastosowane standaryzowane warunki ICH dla badań długookresowych, zgodne z opisanymi na etykiecie),
 - inne, specyficzne dla produktu, mające zastosowanie parametry.
- 6.28. Protokół programu ciągłego badania stabilności może się różnić od protokołu dla wstępnych, długookresowych badań stabilności, jakie zostały dostarczone z dokumentacją stanowiącą podstawę uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, pod warunkiem, że zostało to uzasadnione i udokumentowane w protokole (na przykład częstość badań, lub w przypadku aktualizacji do zaleceń ICH).
- 6.29. Liczba serii i częstotliwość badań powinna dostarczać wystarczających danych do przeprowadzenia analizy trendów. Przynajmniej jedna seria, każdej mocy i każdego rodzaju opakowania bezpośredniego wytwarzanego produktu, powinna zostać

włączona do programu raz do roku, chyba, że istnieje inne uzasadnienie (chyba, że nie wyprodukowano w danym roku żadnej serii). Dla produktów, dla których ciągle monitorowanie stabilności wymaga badań z użyciem zwierząt i nie są dostępne odpowiednie, alternatywne, zwalidowane techniki, należy, przy określaniu częstotliwości badań brać pod uwagę podejście ryzyko-korzyść. Można stosować zasady określania grup i macierzy (*bracketing and matrixing*), jeżeli są one naukowo uzasadnione w protokole.

- 6.30. W szczególnych sytuacjach, dodatkowe serie powinny zostać włączone do programu ciągłego monitorowania stabilności. Na przykład, ciągle badanie stabilności powinno być prowadzone po każdej znaczącej zmianie lub znaczącym odchyleniu od procesu czy opakowania. Powinna zostać wzięta pod uwagę możliwość włączenia do programu serii które podlegały operacji przerobu, przetworzenia lub odzysku.
- 6.31. Należy udostępniać wyniki ciągłego badania stabilności personelowi kluczowemu, a w szczególności Osobie Wykwalifikowanej. W przypadku prowadzenia ciągłego badania stabilności w innym miejscu wytwarzania niż w tym, gdzie się wytwarza produkt luzem lub produkt końcowy, należy zawrzeć pisemną umowę pomiędzy stronami. Wyniki ciągłego badania stabilności powinny być dostępne w miejscu wytwarzania w celu weryfikacji przez organy kompetentne.
- 6.32. Powinny być oceniane wyniki poza specyfikacją lub znaczące, nietypowe trendy. Każdy potwierdzony wynik poza specyfikacją lub znaczący, negatywny trend powinien zostać zgłoszony do odpowiednich, kompetentnych organów. Powinien zostać rozważony możliwy wpływ na serie znajdujące się w obrocie, zgodnie z zapisami w Rozdziale 8 części I niniejszego Załącznika oraz zgodnie z konsultacjami z organem kompetentnym.
- 6.33. Należy zapisywać i przechowywać podsumowanie zebranych danych, łącznie z wnioskami wewnętrznymi dotyczącymi programu. Takie podsumowanie powinno być przedmiotem okresowych przeglądów.

ROZDZIAŁ 7 WYTWARZANIE I ANALIZY NA ZLECENIE

Reguła

Wytwarzanie i analizy na zlecenie muszą być prawidłowo zdefiniowane, uzgodnione i kontrolowane w celu uniknięcia nieporozumień, w wyniku których mógłby powstać produkt lub usługa o nieodpowiedniej jakości. Musi istnieć pisemna umowa pomiędzy Zleceniodawcą i Zleceniobiorcą, jednoznacznie określająca obowiązki każdej ze stron oraz sposób, w jaki Osoba Wykwalifikowana, odpowiedzialna za zwolnienie każdej serii produktu do obrotu wykonuje zadania związane z jej odpowiedzialnością.

Uwaga:

Rozdział niniejszy dotyczy odpowiedzialności wytwórców wobec uprawnionych władz państw członkowskich Unii Europejskiej oraz państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym do wydawania dokumentów dopuszczających produkty lecznicze do obrotu i zezwoleń na wytwarzanie. Nie odnoszą się natomiast do odrębnych uregulowań określających odpowiedzialność zleceniodawców i zleceniobiorców wobec nabywców produktów leczniczych.

Wymagania ogólne

- 7.1. Pisemna umowa dotycząca wytwarzania lub analiz objętych zleceniem powinna również określać uzgodnienia techniczne związane z tymi działaniami.
- 7.2. Wszystkie ustalenia wytwarzania i analiz na zlecenie łącznie ze wszystkimi proponowanymi zmianami uzgodnień technicznych lub innych powinny być zgodne z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danego produktu.

Zleceniodawca

- 7.3. Zleceniodawca jest odpowiedzialny za ocenę kompetencji Zleceniobiorcy do prawidłowego wykonania zleconej pracy i za zapewnienie w odpowiednio sformułowanej umowie, że wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania omówione w tym przewodniku będą przestrzegane.
- 7.4. Zleceniodawca powinien dostarczyć Zleceniobiorcy wszystkie informacje niezbędne do prawidłowego przeprowadzenia zleconych prac. Prace muszą przebiegać zgodnie z wymaganiami ustalonymi przy wydawaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz z innymi wymaganiami zawartymi w obowiązujących przepisach prawa. Zleceniodawca powinien się upewnić, że Zleceniobiorca jest świadomy wszelkich problemów związanych z produktem lub wykonywaną w związku z nim pracą, mogących stwarzać u Zleceniobiorcy zagrożenie dla pomieszczeń, urządzeń, pracowników, innych materiałów lub innych produktów.
- 7.5. Zleceniodawca powinien upewnić się, że wszystkie wytworzone produkty i dostarczane mu przez Zleceniobiorcę materiały są zgodne ze specyfikacjami oraz, że produkty zostały zwolnione przez Osobę Wykwalifikowaną.

Zleceniobiorca

- 7.6. Zleceniobiorca musi posiadać odpowiednie pomieszczenia i urządzenia, wiedzę i doświadczenie a także dysponować kompetentnymi pracownikami, aby w sposób zadowalający wykonać pracę zleconą przez Zleceniodawcę. Wytwarzanie na zlecenie

może być podjęte wyłącznie przez wytwórcę posiadającego zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych.

- 7.7. Zleceniobiorca powinien upewnić się, że wszystkie produkty i dostarczane materiały są odpowiednie do swojego przeznaczenia.
- 7.8. Zleceniobiorca nie może przekazywać stronie trzeciej żadnej pracy powierzonej mu w ramach zawartej umowy bez uprzedniej oceny i akceptacji nowych ustaleń przez Zleceniodawcę. Ustalenia pomiędzy Zleceniobiorcą i stroną trzecią powinny gwarantować udostępnienie wszelkich informacji dotyczących wytwarzania lub analizy w taki sam sposób jak pomiędzy pierwszym Zleceniodawcą i Zleceniobiorcą.
- 7.9. Zleceniobiorca nie powinien podejmować działalności mogącej mieć ujemny wpływ na jakość produktu wytwarzanego lub analizowanego na zlecenie.

Umowa

- 7.10. Pomędzy Zleceniodawcą i Zleceniobiorcą powinna być zawarta umowa określająca zobowiązania obu stron odnoszące się do wytwarzania i kontroli produktu. Postanowienia techniczne umowy powinny być opracowane przez osoby kompetentne, posiadające wiedzę w zakresie technologii postaci leku, analizy i Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wszystkie ustalenia odnośnie wytwarzania i analizy powinny być zgodne z wymaganiami ustalonymi przy wydawaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i powinny zostać zaakceptowane przez obie strony.
- 7.11. Umowa powinna określać sposób, w jaki Osoba Wykwalifikowana, zwalnająca serię produktu do obrotu upewnia się, że każda seria była wytworzona i zbadana zgodnie z wymaganiami ustalonymi przy wydawaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- 7.12. Umowa powinna jednoznacznie określać, kto jest odpowiedzialny za zakup materiałów, ich badanie i zwalnianie, podjęcie produkcji, kontrolę jakości (w tym także kontrolę procesu), pobieranie prób i wykonywanie analiz. W przypadku analiz wykonywanych na zlecenie, umowa powinna określać, która ze stron pobiera próby w pomieszczeniach wytwórcy.
- 7.13. Zapisy dotyczące wytwarzania, analiz i dystrybucji oraz próby archiwalne powinny być przechowywane przez Zleceniodawcę lub w dostępnym dla Zleceniodawcy miejscu. Wszystkie dokumenty istotne dla oceny jakości produktu w przypadku reklamacji lub podejrzenia wady muszą być dostępne i wyszczególnione w procedurach postępowania z produktami wadliwymi i procedurach wycofywania z rynku, posiadanych przez Zleceniodawcę.
- 7.14. Umowa powinna zezwalać Zleceniodawcy na wizytowanie pomieszczeń, którymi dysponuje Zleceniobiorca.
- 7.15. W przypadku analiz wykonywanych na zlecenie, Zleceniobiorca podlega inspekcji upoważnionych władz.

ROZDZIAŁ 8 REKLAMACJE I WYCOFYWANIE PRODUKTU

Reguła

Wszystkie reklamacje oraz inne informacje związane z ewentualną wadliwością produktu muszą być uważnie zbadane, zgodnie z zasadami podanymi w pisemnych procedurach. W celu uwzględnienia wszystkich nieprzewidzianych ewentualności oraz zgodnie z § 12 niniejszego rozporządzenia powinien być opracowany system szybkiego i skutecznego wycofywania z obrotu produktów o stwierdzonej lub domniemanej wadliwości.

Reklamacje

- 8.1. Należy wyznaczyć osobę odpowiedzialną za postępowanie w przypadku reklamacji oraz za decyzje dotyczące środków, które należy podjąć. Osoba ta powinna mieć do dyspozycji odpowiednio liczny zespół współpracowników. Jeśli pracownik, o którym mowa nie jest Osobą Wykwalifikowaną, wówczas Osoba Wykwalifikowana, powinna być powiadamiana o każdej reklamacji, postępowaniu wyjaśniającym lub wycofaniu produktu.
- 8.2. Powinny być opracowane pisemne procedury, opisujące działania jakie muszą być podjęte, łącznie z możliwością wycofania produktu, w przypadku reklamacji dotyczącej prawdopodobnej wady produktu.
- 8.3. Każda reklamacja dotycząca wady produktu, powinna zostać zarejestrowana z uwzględnieniem wszystkich szczegółów dotyczących powstania reklamacji, oraz dokładnie wyjaśniona. Osoba odpowiedzialna za Kontrolę Jakości powinna być zaangażowana w badanie tych problemów.
- 8.4. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia wady dotyczącej serii produktu, należy rozważyć sprawdzenie innych serii w celu określenia czy one także zawierają produkty wadliwe. W szczególności należy zbadać inne serie, mogące zawierać przerobioną, wadliwą serię.
- 8.5. Wszystkie decyzje i środki podjęte w związku z reklamacją powinny być dokumentowane i zawierać odсылaczę do odpowiednich raportów serii.
- 8.6. Rejestry reklamacji powinny być regularnie przeglądane w celu wychwycenia specyficznych lub powtarzających się problemów wymagających uwagi i ewentualnie wycofania produktów znajdujących się w obrocie.
- 8.7 Należy zwrócić szczególną uwagę na rozpatrywanie reklamacji mogących wynikać z sfałszowania produktu leczniczego.
- 8.8. W przypadku, gdy wytwórca rozważa podjęcie pewnych działań w następstwie podejrzenia wadliwej produkcji, zepsucia się produktu lub jakichkolwiek innych poważnych wad dotyczących jakości produktu, powinien powiadomić o tym Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

Wycofania

- 8.9. Powinna zostać wyznaczona osoba odpowiedzialna za przeprowadzenie i koordynację wycofywania produktu. Osoba ta powinna mieć do dyspozycji wystarczającą liczbę pracowników do przeprowadzenia akcji szybkiego wycofania

produktów. Osoba ta powinna być niezależna służbowo od działów sprzedaży i marketingu. Jeśli pracownik ten nie jest Osobą Wykwalifikowaną, wówczas powinien on powiadomić Osobę Wykwalifikowaną o przeprowadzeniu każdej operacji wycofywania produktu.

- 8.10. Powinny istnieć pisemne procedury wycofywania produktów z rynku, które należy regularnie przeglądać i aktualizować.
- 8.11. Operacje wycofywania produktu z rynku powinny być rozpoczynane bezzwłocznie i możliwe do podjęcia w każdym czasie.
- 8.12. Odpowiednie władze wszystkich krajów, w których produkty mogły być dystrybuowane, powinny zostać natychmiast poinformowane o zamierzonym wycofaniu produktu z powodu wady stwierdzonej lub podejrzewananej.
- 8.13. Rejestry dystrybucji produktów powinny być łatwo dostępne dla osoby odpowiedzialnej za wycofanie. Powinny zawierać informacje o hurtowniach i klientach zaopatrywanych bezpośrednio (z adresami, telefonami lub numerami faksów w czasie i poza czasem pracy, numerami serii i dostarczonymi ilościami). Dotyczy to także produktów wyeksportowanych i prób dla lekarzy.
- 8.14. Produkty wycofane powinny być oznakowane i przechowywane oddzielnie w bezpiecznym miejscu do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu.
- 8.15. Przebieg procesu wycofywania powinien być dokumentowany a po jego zakończeniu należy opracować sprawozdanie końcowe zawierające bilans wydanych i odzyskanych ilości produktów.
- 8.16. Powinna być okresowo oceniana skuteczność działań zmierzających do wycofania produktów z obrotu.

ROZDZIAŁ 9 INSPEKCJE WEWNĘTRZNE

Reguła

Inspekcje wewnętrzne powinny być prowadzone w celu kontrolowania wprowadzenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz w celu wskazania koniecznych działań korygujących.

- 9.1. Powinien być ustalony program regularnego weryfikowania zgodności pracy pracowników i funkcjonowania pomieszczeń, urządzeń, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, dystrybucji produktów leczniczych, procedur reklamacji i wycofywania oraz systemu inspekcji wewnętrznych z zasadami Zapewnienia Jakości.
- 9.2. Inspekcje wewnętrzne powinny być prowadzone w sposób szczegółowy i niezależny przez wyznaczoną(-e), kompetentną(-e) osobę(-y) z przedsiębiorstwa. Mogą także być wykonywane niezależne audyty przez ekspertów z zewnątrz.
- 9.3. Ze wszystkich inspekcji wewnętrznych powinny być sporządzane raporty. Zapisy powinny obejmować wszystkie obserwacje z inspekcji i propozycje działań korygujących (jeśli znajduje to zastosowanie). Oświadczenia o deklarowanych działaniach następczych powinny być zapisane.

CZĘŚĆ II- PODSTAWOWE WYMAGANIA DLA SUBSTANCJI CZYNNYCH UŻYWANYCH JAKO MATERIAŁY WYJŚCIOWE

SPIS TREŚCI

Numer Tytuł rozdziału

1. Wstęp

- 1.1 Cel
- 1.2 Zastosowanie regulacji
- 1.3 Zakres

2. Zarządzanie jakością

- 2.1 Zasady ogólne
- 2.2 Zakres odpowiedzialności Działu Jakości
- 2.3 Zakres odpowiedzialności Działu Produkcji
- 2.4 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)
- 2.5 Przegląd jakości produktu

3. Personel

- 3.1 Kwalifikacje pracowników
- 3.2 Higiena pracowników
- 3.3 Konsultanci

4. Budynki i pomieszczenia

- 4.1 Projektowanie i budowa
- 4.2 Instalacje wspomagające
- 4.3 Woda
- 4.4 Izolacja od otaczającego środowiska
- 4.5 Oświetlenie
- 4.6 Ścieki i odpady
- 4.7 Sanityzacja i konserwacja

5. Urządzenia procesowe

- 5.1 Projektowanie i budowa
- 5.2 Konserwacja i czyszczenie urządzeń
- 5.3 Kalibracja
- 5.4 Systemy komputerowe

6. Dokumentacja i zapisy

- 6.1 System dokumentacji i specyfikacje
- 6.2 Zapisy czyszczenia i użytkowania sprzętu
- 6.3 Zapisy dotyczące surowców, produktów pośrednich oraz etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych
- 6.4 Główne Instrukcje Technologiczne (Główne Rejestry Produkcji i Kontroli)
- 6.5 Raporty produkcji serii (raporty kontroli i produkcji serii)
- 6.6 Zapisy kontroli laboratoryjnej
- 6.7 Przegląd raportów produkcji serii

7. Zarządzanie materiałami

- 7.1 Kontrole ogólne
- 7.2 Przyjmowanie i kwarantanna
- 7.3 Pobieranie prób i badanie przyjmowanych materiałów produkcyjnych
- 7.4 Magazynowanie
- 7.5 Ponowna ocena

8. Produkcja i kontrola procesu

- 8.1 Operacje produkcyjne
- 8.2 Limity czasowe
- 8.3 Pobieranie prób i kontrole procesowe
- 8.4 Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych
- 8.5 Kontrola zanieczyszczenia

9. Pakowanie i oznakowywanie substancji czynnych i półproduktów

- 9.1 Zasady ogólne
- 9.2 Materiały opakowaniowe
- 9.3 Wydawanie i kontrola etykiet
- 9.4 Operacje pakowania i etykietowania

10. Przechowywanie i dystrybucja

- 10.1 Procedury magazynowania
- 10.2 Procedury dystrybucji

11. Kontrole laboratoryjne

- 11.1 Kontrole ogólne
- 11.2 Badanie produktów pośrednich i substancji czynnych
- 11.3 Walidacja procedur analitycznych
- 11.4 Certyfikaty Analityczne
- 11.5 Monitoring stabilności substancji czynnej
- 11.6 Termin ważności i termin ponownego badania
- 11.7 Próby archiwalne / rezerwowe

12. Walidacja

- 12.1 Polityka walidacji
- 12.2 Dokumentacja walidacji
- 12.3 Kwalifikacja
- 12.4 Metodyka walidacji procesu
- 12.5 Program walidacji procesu
- 12.6 Okresowy przegląd systemów zwalidowanych
- 12.7 Walidacja czyszczenia
- 12.8 Walidacja metod analitycznych

13. Kontrola zmian

14. Odrzucanie i ponowne wykorzystanie materiałów

- 14.1 Odrzucanie
- 14.2 Powtórne przetwarzanie
- 14.3 Przerabianie
- 14.4 Odzyskiwanie materiałów i rozpuszczalników
- 14.5 Zwroty

15. Reklamacje i wycofania

16. Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria)

17. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy oraz przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania)

- 17.1 Zastosowanie
- 17.2 Odtwarzalność informacji o dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich
- 17.3 Zarządzanie jakością

17.4 Przepakowywanie, wtórne oznakowywanie etykietami i przechowywanie substancji czynnych i półproduktów

17.5 Stabilność

17.6 Przepływ informacji

17.7 Postępowanie z reklamacjami i wycofaniami

17.8 Postępowanie ze zwrotami

18. Szczegółowe wytyczne dotyczące substancji czynnych wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej /fermentacji

18.1 Zasady ogólne

18.2 Utrzymywanie banku komórek i prowadzenie zapisów

18.3 Hodowla komórkowa/fermentacja

18.4 Zbiór, izolacja i oczyszczanie

18.5 Etapy usuwania/inaktywacji wirusów

19. Substancje czynne przeznaczone do stosowania w badaniach klinicznych

19.1 Zasady ogólne

19.2 Jakość

19.3 Sprzęt i obiekty

19.4 Kontrola surowców

19.5 Produkcja

19.6 Walidacja

19.7 Zmiany

19.8 Kontrole laboratoryjne

19.9 Dokumentacja

1. Wstęp

1.1 Cel

Celem niniejszego załącznika jest sformułowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) w zakresie wytwarzania substancji czynnych (APIs), w ramach odpowiedniego systemu zarządzania jakością.

Sformułowanie poniższych wytycznych ma na celu ułatwienie zapewnienia, że wytworzone substancje czynne spełniają oczekiwane lub stawiane im wymagania pod względem jakości i czystości.

W niniejszym załączniku termin „wytwarzanie” obejmuje wszystkie operacje: przyjmowanie materiałów, produkcję, pakowanie, przepakowywanie, oznakowanie etykietami, zmianę oznakowania, kontrolę jakości, zwalnianie, przechowywanie i dystrybucję substancji czynnych, oraz towarzyszące tym operacjom czynności kontrolne. Używane poniżej wyrażenie „powinien” należy interpretować jako zalecenia, których wdrożenie jest wymagane, i którego niespełnienie jest dopuszczalne jedynie wówczas, kiedy dane zalecenie nie ma zastosowania, lub zostały wdrożone działania alternatywne, w stosunku do zalecanych, zapewniające osiągnięcie co najmniej równoważnego poziomu zapewnienia jakości.

Dla celów niniejszego załącznika wyrażenia „aktualna dobra praktyka wytwarzania” (cGMP) oraz „dobra praktyka wytwarzania” (GMP) są równoważne.

załącznik nie obejmuje zagadnień związanych z bezpieczeństwem pracowników, ani też zagadnień ochrony środowiska. Producent substancji czynnych jest zobowiązany do sprawowania kontroli nad wyżej wymienionymi zagadnieniami, zgodnie z zapisami regulującego je prawa.

Załącznik nie ma na celu definiowania wymagań stawianych przy rejestracji ani też modyfikowania wymagań farmakopealnych. Załącznik nie zmienia kompetencji właściwych urzędów państwowych, upoważnionych do ustalania szczegółowych wymagań stawianych przy rejestracji, odnoszących się do substancji czynnych, w zakresie uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zezwolenia na wytwarzanie lub zaleceń odnośnie zastosowania substancji czynnych w produktach leczniczych. Niezależnie od zaleceń sformułowanych w załączniku, wszystkie regulowane prawnie wymagania dokumentacji rejestracyjnej muszą zostać spełnione.

1.2 Zastosowanie regulacji zawartych w załączniku

Obowiązujące w różnych krajach przepisy, regulujące zasady klasyfikacji substancji jako substancji czynnych, nie są jednolite. Jeżeli w danym regionie lub kraju substancja jest klasyfikowana jako substancja czynna i jest wytwarzana lub używana jako składnik produktu leczniczego, wytwarzanie tej substancji powinno być prowadzone zgodnie z niniejszym załącznikiem.

1.3 Zakres

Niniejszy załącznik dotyczy wytwarzania substancji czynnych, wykorzystywanych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi i zwierząt. Mają one zastosowanie do produkcji jałowych substancji czynnych, tylko do etapu bezpośrednio poprzedzającego sterylizację. Sterylizacja i przetwarzanie aseptyczne sterylnych substancji czynnych nie jest objęte tym załącznikiem, jednak powinno ono być przeprowadzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, określonymi w niniejszym Rozporządzeniu ze szczególnym uwzględnieniem wymagań zawartych w Aneksie 1.

W przypadku ektoparazytów do użytku weterynaryjnego, mogą zostać zastosowane inne standardy, które zapewnią, że materiał jest odpowiedniej jakości.

Załącznik nie dotyczy pełnej krwi i osocza, co zostało opisane w dyrektywie 2002/98/WE i w wymogach technicznych będących uzupełnieniem tej dyrektywy i określających szczegółowe wymagania dla poboru i badania krwi, jednakże odnoszą się one do substancji czynnych dla których materiałem wyjściowym była krew lub osocze. Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do produktów leczniczych pakowanych luzem. Stosuje się go do wszystkich innych czynnych materiałów wyjściowych nieujętych w poszczególnych aneksach załącznika do niniejszego rozporządzenia, dotyczy to w szczególności Aneksów od 2 do 7, w których znajdują się dodatkowe wytyczne dla pewnych rodzajów substancji czynnych. Aneksy będą podlegały przeglądowi, ale do momentu zakończenia procesu ich rewizji, wytwórca może stosować wymagania zawarte w Części I i w odpowiednich dla danych produktów Aneksach, lub zastosować wymogi zawarte w Części II załącznika do niniejszego rozporządzenia.

Rozdział 19 zawiera wytyczne mające zastosowanie wyłącznie do produkcji substancji czynnych stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do badań klinicznych (badane produkty lecznicze). Należy zaznaczyć, że stosowanie powyższego załącznika w tym przypadku jest zalecane a nie wymagane przez właściwe przepisy Unii Europejskiej.

W rozumieniu załącznika:

„Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej (API)” - jest to surowiec, produkt pośredni lub substancja czynna, wykorzystywana do wytworzenia danej substancji czynnej (API), w ten sposób, że w trakcie procesu produkcyjnego jego cząsteczka jest wbudowywana jako istotny element struktury danej substancji czynnej (API).

„Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej” - może być artykułem powszechnie dostępnym, materiałem kupowanym od jednego lub większej liczby dostawców w oparciu o podpisany kontrakt lub umowę handlową, lub też może być produkowany w miejscu wytwarzania danej substancji czynnej. Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej ma zwykle zdefiniowane własności chemiczne i budowę strukturalną.

Wytwórca danej substancji czynnej powinien określić i udokumentować uzasadnienie wyboru etapu procesu, w którym rozpoczyna się produkcja substancji czynnej (API). Dla procesów syntezy jest to etap, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej zostaje wprowadzony do procesu. Dla innych procesów (fermentacji, ekstrakcji, puryfikacji) uzasadnienie powinno być opracowane indywidualnie dla każdego przypadku. W Tabeli 1 przedstawiono wytyczne odnośnie etapu, którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej jest zwykle wprowadzany do procesu.

Począwszy od tego etapu, kolejne etapy procesu wytwarzania związków pośrednich lub substancji czynnej należy prowadzić zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, zdefiniowanymi w niniejszym załączniku. Zastosowanie wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania powinno obejmować walidację etapów krytycznych procesu, mających wpływ na jakość wytwarzanej substancji czynnej. Należy jednak podkreślić, że wybór przez przedsiębiorcę danego etapu do walidacji nie jest jednoznaczny z uznaniem tego etapu za etap krytyczny.

Wytyczne zawarte w tym załączniku zwykle będą zastosowane do etapów pokazanych w Tabeli 1 na szarym tle. Nie oznacza to, że wszystkie pokazane etapy muszą być wykonane. Nacisk na przestrzeganie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania podczas wytwarzania substancji czynnej powinien zwiększać się wraz z zaawansowaniem procesu, w kierunku od etapów początkowych produkcji do etapów końcowych – oczyszczania wytworzonej substancji czynnej i jej pakowania. Procesy

fizyczne, którym poddawane są substancje czynne takie jak granulacja, powlekanie, operacje fizyczne prowadzące do uzyskania żądanej wielkości cząstek (mielenie, mikronizacja) powinny być przeprowadzane co najmniej zgodnie ze standardami określonymi w niniejszym załączniku.

Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do etapów produkcji przed wprowadzeniem materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej.

Tabela 1: Zastosowanie wytycznych do produkcji substancji czynnych

Sposób wytwarzania	Zastosowanie Wytycznych do etapów (pokazanych na szarym tle) występujących w danym sposobie wytwarzania				
Wytwarzanie na drodze syntezy chemicznej	Produkcja „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej”	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Produkcja związków pośrednich (półproduktów)	Wydzielanie (izolacja) i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej z surowców pochodzenia zwierzęcego	Pobieranie narządów, płynów lub tkanek	Rozdrabnianie, mieszanie i/lub obróbka wstępna	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja) i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej na drodze ekstrakcji z surowców roślinnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja(e) wstępna(e)	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja) i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Używanie ekstraktów ziołowych jako substancji czynnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja(e) wstępna(e)		Ekstrakcja	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Wytworzenie substancji czynnej składającej się z rozkruszonych lub sproszkowanych ziół	Zbieranie roślin i/lub uprawa i zbieranie roślin	Cięcie/ Rozkruszanie			Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Biotechnologia: Fermentacja/ hodowla komórkowa	Założenie macierzystego banku komórkowego i roboczego banku komórkowego	Utrzymywanie roboczego banku komórkowego	Hodowla komórkowa i/lub fermentacja	Wydzielanie (izolacja) i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
„Klasyczna” fermentacja ukierunkowana na produkcję substancji czynnej	Założenie banku komórkowego	Utrzymywanie banku komórkowego	Wprowadzenie komórek do procesu fermentacji	Wydzielanie (izolacja) i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie

Wzrastające wymagania GMP



2 Zarządzanie jakością

2.1 Zasady ogólne

- 2.10 Za jakość powinny być odpowiedzialne wszystkie osoby uczestniczące w wytwarzaniu.
- 2.11 Każdy wytwórca powinien utworzyć, udokumentować i wdrożyć skuteczny system zarządzania jakością, obejmujący aktywny udział kierownictwa przedsiębiorstwa oraz odpowiednich pracowników związanych z wytwarzaniem.
- 2.12 System zarządzania jakością powinien obejmować strukturę organizacyjną, procedury, procesy i zasoby, jak również działania konieczne do zapewnienia, że substancja czynna będzie spełniała oczekiwane wymagania specyfikacji dotyczące jej jakości i czystości. Wszystkie działania dotyczące jakości powinny być zdefiniowane i udokumentowane.
- 2.13 W przedsiębiorstwie powinien istnieć dział(y) zarządzania jakością, niezależny od działu produkcji, odpowiedzialna za zapewnienie jakości (ZJ) (quality assurance - QA) i kontrolę jakości (KJ) (Quality Control - QC). Powyższe funkcje mogą być realizowane przez odrębne działy ZJ i KJ, lub mogą być pełnione przez jedną osobę lub jeden zespół, w zależności od wielkości i struktury przedsiębiorstwa.
- 2.14 Osoby upoważnione do zwalniania produktów pośrednich i API muszą być określone.
- 2.15 Wszystkie działania związane z jakością powinny być rejestrowane w czasie ich wykonywania.
- 2.16 Wszelkie odchylenia od ustalonych procedur powinny zostać udokumentowane i wyjaśnione. Odchylenia krytyczne powinny zostać zbadane, a postępowanie wyjaśniające i wnioski powinny być udokumentowane.
- 2.17 Żaden materiał nie może być zwolniony i użyty w produkcji przed uzyskaniem pozytywnych wyników oceny przeprowadzonej przez dział(y) jakości. Dopuszcza się odstępianie od powyższej zasady wyłącznie wówczas, jeżeli istnieje odpowiedni system pozwalający na takie użycie (zwalnianie z kwarantanny opisane w Rozdziale 10.20 niniejszego załącznika, lub użycie surowców albo półproduktów przed zakończeniem badań jakościowych i oceną ich wyników).
- 2.18 Powinny istnieć procedury niezwłocznego informowania odpowiedzialnego kierownictwa o przewidzianych przepisami okresowych inspekcjach, istotnych niezgodnościach w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, wadach produktu i działaniach podjętych w związku ze stwierdzeniem tych wad (o reklamacjach jakościowych, wycofaniach produktu, działaniach wynikających z obowiązujących przepisów).

2.2 Zakres odpowiedzialności Działu Jakości

- 2.20 Dział jakości powinien uczestniczyć we wszystkich sprawach mających związek z jakością.
- 2.21 Dział jakości powinien dokonywać przeglądu i zatwierdzać wszystkie odpowiednie związane z jakością dokumenty.
- 2.22 Główna odpowiedzialność niezależnego działu jakości nie powinna być delegowana do innych działów. Zakres głównych odpowiedzialności powinien być szczegółowo opisany i powinien obejmować przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:
1. Zwalnianie lub odrzucanie wszystkich substancji czynnych. Zwalnianie lub odrzucanie wszystkich produktów pośrednich do użycia poza kontrolą wytwórcy.
 2. Ustalenie systemu zwalniania lub odrzucania surowców, produktów pośrednich, materiałów opakowaniowych i etykiet służących do oznakowywania.
 3. Dokonywanie przeglądu kompletnych raportów produkcji kontroli laboratoryjnej danej serii w odniesieniu do krytycznych etapów procesu przed zwolnieniem substancji czynnej do dystrybucji.

4. Upewnianie się, że odnośnie krytycznych odchyień jest przeprowadzane postępowanie wyjaśniające i naprawcze.
5. Zatwierdzanie wszystkich specyfikacji i głównych instrukcji produkcyjnych.
6. Zatwierdzanie wszystkich procedur mających wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych.
7. Sprawdzanie czy są prowadzone audyty wewnętrzne (inspekcje własne).
8. Zatwierdzanie kontraktowych wytwórców produktów pośrednich i substancji czynnych.
9. Zatwierdzanie zmian, mających potencjalny wpływ na jakość półproduktów lub substancji czynnych.
10. Dokonywanie przeglądu i zatwierdzania protokołów i raportów walidacyjnych.
11. Sprawdzanie postępowania wyjaśniającego i naprawczego, prowadzonego w przypadku reklamacji.
12. Sprawdzanie skuteczności systemów oprzyrządowania używanego do konserwacji i kalibracji krytycznych elementów wyposażenia;
13. Sprawdzanie, czy materiały są poddawane odpowiednim badaniom, oraz czy wyniki badań są właściwie dokumentowane;
14. Sprawdzanie, czy terminy ważności i powtórnego badania, oraz warunki przechowywania półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych, zostały określone w oparciu o badania stabilności;
15. Wykonywanie przeglądów jakości produktu (zobacz Rozdział 2.5 niniejszego Załącznika).

2.3 Zakres odpowiedzialności Działu Produkcji

Odpowiedzialność za działania związane z produkcją powinna być szczegółowo opisana i powinna obejmować przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:

1. Przygotowanie, przegląd, zatwierdzanie i dystrybucję instrukcji produkcyjnych półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych, zgodnie z obowiązującymi procedurami.
2. Produkcję farmaceutycznych substancji czynnych i półproduktów, zgodnie z uprzednio zatwierdzonymi instrukcjami.
3. Przegląd raportów serii i upewnienie się, że zawierają one kompletne zapisy i wszystkie wymagane podpisy.
4. Upewnianie się, że wszystkie odchylenia, które wystąpiły podczas produkcji są zgłoszone i poddane ocenie oraz, że krytyczne odchylenia są poddane procedurze wyjaśniającej a wynikające z niej wnioski są udokumentowane.
5. Sprawdzanie czy pomieszczenia produkcyjne są czyszczone i jeśli to potrzebne dezynfekowane.
6. Sprawdzenie, czy niezbędne kalibracje są wykonywane i przechowywana jest odnośna dokumentacja.
7. Sprawdzenie czy przeprowadzana jest konserwacja pomieszczeń i urządzeń oraz przechowywana jest dokumentacja dotycząca konserwacji.
8. Sprawdzenie czy protokoły i raporty walidacyjne są przeglądane i zatwierdzane.
9. Dokonywanie oceny proponowanych zmian dotyczących produktu, procesu lub wyposażenia.
10. Sprawdzenie czy jest przeprowadzana kwalifikacja nowych i, o ile potrzebne, poddanych modyfikacjom pomieszczeń i urządzeń.

2.4 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)

- 2.40 W celu zweryfikowania zgodności warunków wytwarzania substancji czynnych z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania powinny być przeprowadzane regularne audyty wewnętrzne, zgodnie z zatwierdzonym harmonogramem.
- 2.41 Wyniki audytów i zalecenia dotyczące działań naprawczo-korygujących, powinny być udokumentowane i przedstawione odpowiedzialnemu kierownictwu przedsiębiorstwa. Zatwierdzone działania naprawczo-korygujące powinny być skutecznie i terminowo wdrożone.

2.5 Przegląd jakości produktu

- 2.50 Powinny być przeprowadzane regularne przeglądy jakości substancji czynnych w celu obiektywnej oceny procesu ich wytwarzania. Przeglądy te powinny być przeprowadzane i dokumentowane raz do roku i powinny obejmować co najmniej:
- przegląd wyników kontroli krytycznych etapów procesu i wyników badań krytycznych własności farmaceutycznych substancji czynnych,
 - przegląd wszystkich serii, które nie spełniły wymagań określonych w zatwierdzonych specyfikacjach,
 - przegląd wszystkich odchyłeń krytycznych oraz niezgodności, oraz dotyczących ich, prowadzonych postępowań wyjaśniających,
 - przegląd wszystkich zmian wprowadzonych do procesu lub metod analitycznych,
 - przegląd wyników badań stabilności,
 - przegląd wszystkich zwrotów, reklamacji i serii wycofanych, spowodowanych zastrzeżeniami dotyczącymi jakości,
 - przegląd skuteczności wdrożonych działań naprawczo-korygujących.
- 2.51 Wyniki przeglądu należy poddać ocenie. Ocena wyników przeglądu powinna być podstawą do stwierdzenia potrzeby przeprowadzenia rewalidacji lub określonych działań korygujących. Należy udokumentować powody, dla których podejmuje się działania korygujące. Zatwierdzone działania korygujące powinny być skutecznie i terminowo wdrożone.

3 Personel

3.1 Kwalifikacje pracowników

- 3.10 Wytwórca powinien zatrudnić wystarczającą liczbę wykształconych, przeszkolonych i doświadczonych pracowników, posiadających odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia produkcji półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych, i sprawowania nad nią właściwego nadzoru.
- 3.11 Zakres odpowiedzialności i kompetencji pracowników zatrudnionych przy produkcji półproduktów i substancji czynnych powinien być jednoznacznie zdefiniowany i opisany.
- 3.12 Należy zapewnić pracownikom regularne szkolenia, prowadzone przez osoby o odpowiednich kwalifikacjach. Szkolenia powinny dotyczyć, co najmniej czynności, wykonywanych przez pracowników, oraz zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązujących pracowników na ich stanowiskach pracy. Należy przechowywać zapisy z prowadzonych szkoleń. Skuteczność szkolenia powinna być okresowo oceniana.

3.2 Higiena pracowników

- 3.20 Pracownicy powinni znać i stosować zasady higieny osobistej i zdrowotnej.

- 3.21 Pracownicy powinni nosić czyste ubrania, odpowiednie do wykonywanych przez nich czynności produkcyjnych. Ubrania powinny być odpowiednio często zmieniane. Pracownicy powinni stosować dodatkowe środki ochronne, takie jak okrycia głowy, twarzy, dłoni i ramion, gdy jest to konieczne dla zabezpieczenia półproduktów i substancji czynnych przed zanieczyszczeniem.
- 3.22 Pracownicy powinni unikać bezpośredniego kontaktu z półproduktami lub substancjami czynnymi.
- 3.23 Palenie tytoniu, jedzenie, picie, żucie gumy i przechowywanie żywności powinno być ograniczone do wyznaczonych miejsc, oddzielonych od pomieszczeń produkcyjnych.
- 3.24 Pracownicy cierpiący na choroby zakaźne lub mający otwarte zmiany na odsłoniętej powierzchni ciała nie powinni podejmować czynności, których wykonanie może spowodować obniżenie jakości farmaceutycznych substancji czynnych. Osoba, u której (w toku obserwacji prowadzonej przez przełożonego, lub w wyniku badania lekarskiego) stwierdzono chorobę lub występowanie otwartych zmian, powinna być odsunięta od czynności w których schorzenia te mogłyby niekorzystnie wpłynąć na jakość substancji czynnych. Odsunięcie pracownika od czynności związanych z produkcją powinno trwać do czasu zagojenia się zmian, wyzdrowienia lub stwierdzenia przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia, że włączenie pracownika nie wpłynie ujemnie na bezpieczeństwo i jakość substancji czynnych.

3.3 Konsultanci

- 3.30 Konsultanci udzielający porad dotyczących wytwarzania i kontroli półproduktów lub substancji czynnych powinni mieć właściwe wykształcenie, przeszkolenie i doświadczenie, oraz odpowiednią wiedzę, aby móc doradzać w zakresie określonym przy ich zatrudnieniu.
- 3.31 Należy prowadzić rejestr zawierający następujące dane na temat zatrudnionych konsultantów: imię i nazwisko, adres, kwalifikacje i rodzaj świadczonych przez danego konsultanta usług.

4. Budynki i pomieszczenia

4.1 Projektowanie i budowa

- 4.10 Budynki i pomieszczenia stosowane do wytwarzania półproduktów i substancji czynnych powinny być zlokalizowane, zaprojektowane i zbudowane tak, aby umożliwić i ułatwić czyszczenie, konserwację i prowadzenie operacji produkcyjnych, odpowiednich dla danego procesu i etapu wytwarzania. Pomieszczenia i urządzenia powinny również być tak zaprojektowane, aby zminimalizować ryzyko potencjalnego zanieczyszczenia produktów. Jeżeli dla danego półproduktu lub substancji czynnej istnieją wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, pomieszczenia powinny być również tak zaprojektowane aby, odpowiednio ograniczyć możliwość zanieczyszczeń mikrobiologicznych.
- 4.11 Budynki i pomieszczenia powinny mieć odpowiednią wielkość, umożliwiającą logiczne i uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów w sposób zapobiegający pomieszaniu materiałów i zanieczyszczeniom.
- 4.12 Jeżeli urządzenia produkcyjne zapewniają wystarczającą ochronę materiałów (na przykład urządzenia zamknięte lub chronione), dopuszcza się możliwość lokalizacji takich urządzeń na zewnątrz budynków.
- 4.13 Przepływ materiałów i personelu w obrębie budynku lub pomieszczeń powinien być zaplanowany w sposób wykluczający możliwość zanieczyszczeń i pomieszania materiałów
- 4.14 Należy wyznaczyć obszary lub zastosować inny system kontrolny do prowadzenia następujących czynności i operacji:

- przyjmowanie, identyfikacja, pobieranie prób i kwarantanna przychodzących materiałów, które oczekują na zwolnienie lub odrzucenie,
 - kwarantanna przed zwolnieniem lub odrzuceniem półproduktów i substancji czynnych,
 - pobieranie prób półproduktów i substancji czynnych,
 - przechowywanie materiałów odrzuconych przed decyzją o ich przeznaczeniu (na przykład: zwrócenie, przetworzenie, zniszczenie),
 - przechowywanie materiałów zwolnionych do produkcji,
 - operacje produkcyjne,
 - pakowanie i etykietowanie,
 - badania laboratoryjne.
- 4.15 Pracownicy powinni mieć do dyspozycji odpowiednie, czyste umywalnie i toalety. Sanitariaty powinny być wyposażone w ciepłą i zimną wodę, mydło lub detergent, suszarki lub jednorazowe ręczniki. Umywalnie i toalety powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych, powinny być jednak łatwo dostępne. Powinna być zapewniona możliwość umycia się pod natryskiem i/lub zmiany ubrania, jeżeli zaistnieje taka potrzeba.
- 4.16 Pomieszczenia laboratoryjne, w których wykonuje się czynności kontrolne, powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Niektóre pomieszczenia laboratoryjne, zwłaszcza wykorzystywane do kontroli procesu, mogą być zlokalizowane w obszarach produkcyjnych pod warunkiem, że czynności produkcyjne nie mają wpływu na dokładność badań laboratoryjnych, a laboratorium i jego działalność nie wpływają niekorzystnie na proces produkcji półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych.

4.2 Instalacje wspomagające

- 4.20 Wszystkie instalacje wspomagające (pary wodnej, gazów, sprężonego powietrza oraz ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji i tym podobne), które mogą mieć wpływ na jakość produktu powinny być kwalifikowane i odpowiednio monitorowane, a w przypadku przekroczenia ustalonych limitów parametrów powinny być podejmowane odpowiednie działania korygujące. Schematy powyższych instalacji powinny być dostępne.
- 4.21 Jeżeli jest to potrzebne ze względu na jakość półproduktów i substancji czynnych, powinny być zapewnione: odpowiednia wentylacja, filtracja powietrza i instalacje wyciągowe. Systemy te powinny być tak zaprojektowane i zbudowane, aby minimalizować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych oraz powinny być wyposażone w przyrządy umożliwiające kontrolę ciśnienia powietrza, monitorowanie czystości mikrobiologicznej (jeżeli wymagane) oraz poziomu zanieczyszczeń cząstkami, a także pomiary wilgotności i temperatury, zgodnie z wymaganiami właściwymi dla odpowiedniego etapu produkcji. Szczególną uwagę należy zwrócić na pomieszczenia, w których substancje czynne są eksponowane w środowisku.
- 4.22 Jeżeli w pomieszczeniach produkcyjnych stosowana jest recyrkulacja powietrza w obiegu zamkniętym, należy kontrolować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych.
- 4.23 Elementy instalacji zamontowane na stałe powinny być jednoznacznie zidentyfikowane. Realizacja powyższego zalecenia polega na oznakowaniu poszczególnych linii, prowadzeniu odpowiedniej dokumentacji, wdrożeniu komputerowych lub alternatywnych systemów kontroli. Elementy instalacji powinny być rozmieszczone w sposób wykluczający ryzyko zanieczyszczenia półproduktów lub substancji czynnych.

- 4.24 Odpływy kanalizacyjne powinny mieć odpowiednie wymiary i być zaopatrzone w syfony lub inne urządzenia, zabezpieczające przed przepływem wstecznym jeśli to właściwe.

4.3 Woda

- 4.30 Należy wykazać, że woda stosowana do wytwarzania substancji czynnych ma jakość odpowiednią do jej przeznaczenia.
- 4.31 Jeżeli to nie jest regulowane przez odrębne przepisy, woda stosowana w procesach technologicznych powinna spełniać, co najmniej wymagania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), obowiązujące dla wody pitnej.
- 4.32 Jeżeli woda pitna nie spełnia wymagań jakościowych, niezbędnych dla zapewnienia właściwej jakości wytwarzanych substancji czynnych, i istnieje potrzeba uzdatniania wody, należy zdefiniować i udokumentować oczekiwane parametry fizykochemiczne i mikrobiologiczne uzdatnionej wody, tj. między innymi całkowitą liczbę drobnoustrojów, organizmy niepożądane, których obecność jest niedopuszczalna i/lub wymagania odnośnie dopuszczalnego stężenia endotoksyn w wodzie.
- 4.33 Jeżeli woda stosowana w procesie produkcji podlega oczyszczeniu i uszlachetnieniu przez wytwórcę w celu uzyskania odpowiedniej jakości, proces oczyszczania powinien być zwalidowany i monitorowany z zastosowaniem odpowiednich limitów alarmowych.
- 4.34 Jeżeli producent niesterylnej substancji czynnej zamierza przeznaczyć daną substancję czynną do dalszych etapów procesu, w wyniku których zostanie wytworzony jałowy produkt leczniczy, lub też deklaruje, że dana substancja czynna jest odpowiednia do dalszego przetwarzania, którego celem jest wytworzenie jałowego produktu leczniczego, parametry wody stosowanej w ostatnim etapie wydzielania i oczyszczania substancji czynnej powinny być monitorowane. Należy także wykonywać oznaczenie całkowitej liczby drobnoustrojów, obecności mikroorganizmów oportunistycznych i chorobotwórczych i stężenia endotoksyn w wodzie.

4.4 Izolacja od otaczającego środowiska

- 4.40 Do produkcji silnie uczulających substancji czynnych, takich jak penicyliny i cefalosporyny, powinny być przeznaczone instalacje i pomieszczenia dedykowane. Muszą one obejmować pomieszczenia, urządzenia do obróbki powietrza lub urządzenia do prowadzenia procesu.
- 4.41 Należy brać pod uwagę dedykowane obszary produkcyjne wówczas, kiedy wytwarzana substancja czynna ma charakter zakaźny, lub cechuje się silnym działaniem farmakologicznym, albo jest toksyczna (pewne sterydy lub związki cytotoksyczne, stosowane w terapii nowotworów). Stosowanie dedykowanych pomieszczeń i instalacji do wytwarzania wyżej wymienionych substancji nie jest wymagane, jeżeli zostały wprowadzone i zwalidowane procedury dezaktywacji tych substancji lub procedury czyszczenia.
- 4.42 Należy opracować i wprowadzić działania systemowe zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym, wynikającym z przemieszczania się pracowników, materiałów z jednego obszaru dedykowanego do drugiego.
- 4.43 Żadne czynności produkcyjne (w tym ważenie, mielenie lub pakowanie), materiałów niefarmaceutycznych o wysokiej toksyczności, takich jak herbicydy i pestycydy, nie mogą być prowadzone w tych samych zabudowaniach lub przy użyciu tych samych urządzeń, które są używane do produkcji substancji czynnych. Transport i magazynowanie tych niefarmaceutycznych materiałów o dużej toksyczności, powinny być wykonywane oddzielnie od substancji czynnych.

4.5 Oświetlenie

- 4.50 We wszystkich pomieszczeniach powinno być zapewnione odpowiednie oświetlenie umożliwiające czyszczenie, konserwacje i prowadzenie wymaganych operacji.

4.6 Ścieki i odpady

- 4.60 Ścieki, odpady i inne pozostałości (stałe, ciekłe lub gazowe produkty uboczne procesu produkcyjnego) powinny być usuwane z zabudowań i ich otoczenia w sposób bezpieczny, bez zwłoki i z zachowaniem przepisów sanitarnych i przepisów ochrony środowiska. Pojemniki lub rurociągi do materiałów odpadowych powinny być czytelnie i jednoznacznie oznakowane.

4.7 Sanitacja i konserwacja

- 4.70 Obiekty, w których odbywa się wytwarzanie półproduktów i substancji czynnych powinny być utrzymywane w czystości, konserwowane i remontowane.
- 4.71 Należy opracować i wprowadzić pisemne procedury określające odpowiedzialność za sanitację, opisujące harmonogramy i metody czyszczenia oraz wyposażenie i materiały stosowane do czyszczenia budynków i pomieszczeń.
- 4.72 Jeżeli jest to konieczne, należy również opracować i wprowadzić pisemne procedury dotyczące stosowania środków do deratyzacji i dezynsekcji, preparatów grzybobójczych, środków stosowanych do odrywania pomieszczeń oraz do czyszczenia i odkażania w celu zapobiegania zanieczyszczeniu elementów wyposażenia, surowców, materiałów opakowaniowych, etykiet, półproduktów i substancji czynnych.

5 Urządzenia procesowe

5.1 Projektowanie i budowa

- 5.10 Urządzenia stosowane w wytwarzaniu półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych powinny być odpowiednio zaprojektowane i mieć odpowiednią wielkość. Ich lokalizacja powinna umożliwiać prawidłowe użytkowanie zgodnie z przeznaczeniem, a także czyszczenie, sanitację (jeżeli jest wymagana) i konserwację.
- 5.11 Urządzenia powinny być skonstruowane w taki sposób, aby powierzchnie mające kontakt z surowcami, półproduktami lub substancjami czynnymi nie wpływały na jakość półproduktów ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.
- 5.12 Urządzenia produkcyjne powinny pracować jedynie w zakresie parametrów ustalonym podczas kwalifikacji operacyjnej.
- 5.13 Główne urządzenia (reaktory, zbiorniki) i na stałe zainstalowane linie produkcyjne, stosowane podczas produkcji półproduktów lub farmaceutycznych substancji czynnych, powinny być odpowiednio oznakowane.
- 5.14 Wszystkie materiały pomocnicze związane z działaniem urządzeń, takie jak smary, płyny grzewcze lub chłodnicze nie powinny mieć kontaktu z półproduktami lub farmaceutycznymi substancjami czynnymi, tak by ich stosowanie nie wpływało na jakość półproduktów ani farmaceutycznych substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań odpowiednich specyfikacji. Wszelkie odchylenia od tego powinny być ocenione w celu sprawdzenia, czy nie wywarły one

- ujemnego wpływu na jakość półproduktu lub substancji czynnej. Jeśli to możliwe, należy stosować smary i oleje używane w przemyśle spożywczym.
- 5.15 Należy stosować urządzenia zamknięte lub o ograniczonym dostępie wszędzie tam, gdzie jest to wymagane. Jeśli wykorzystywane są urządzenia otwarte lub okresowo są otwierane, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia.
- 5.16 Należy przechowywać kompletne i aktualne schematy urządzeń i instalacji krytycznych (w tym oprzyrządowania).

5.2 Konserwacja i czyszczenie urządzeń

- 5.20 Należy opracować harmonogramy i wprowadzić udokumentowane procedury (zawierające m.in. określenie zakresu odpowiedzialności) dotyczące konserwacji urządzeń.
- 5.21 Należy opracować i wprowadzić udokumentowane procedury i instrukcje czyszczenia urządzeń, oraz ich dopuszczania do produkcji półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych. Procedury czyszczenia powinny być na tyle szczegółowe, aby umożliwić operatorom czyszczenie każdego typu urządzeń w sposób powtarzalny i skuteczny. Procedury te powinny obejmować:
- określenie odpowiedzialności za czyszczenie urządzeń,
 - harmonogramy czyszczenia, obejmujące (o ile jest to zasadne), harmonogramy sanityzacji,
 - kompletny opis metod i materiałów, w tym stężenie środków czyszczących stosowanych do czyszczenia urządzeń,
 - jeżeli jest to uzasadnione, instrukcje demontażu i ponownego montażu każdego elementu urządzenia w celu umożliwienia skutecznego czyszczenia,
 - instrukcje usuwania lub niszczenia etykiet identyfikacyjnych stosowanych przy produkcji poprzedniej serii,
 - instrukcje zabezpieczenia czystych urządzeń przed zanieczyszczeniem do czasu ich ponownego użycia,
 - sposób kontroli czystości urządzenia bezpośrednio przed użyciem, jeżeli praktyka potwierdza zasadność takiej kontroli,
 - określenie maksymalnego czasu, który może upłynąć pomiędzy zakończeniem procesu a czyszczeniem urządzenia, jeżeli jest to uzasadnione.
- 5.22 Wyposażenie i narzędzia powinny być czyszczone, przechowywane, i jeżeli jest to uzasadnione sanityzowane lub sterylizowane w celu zabezpieczenia przed zanieczyszczeniem lub skażeniem, co mogłoby obniżyć jakość półproduktów lub substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.
- 5.23 Jeżeli urządzenia są przeznaczone do produkcji prowadzonej w sposób ciągły, albo produkcji kampanijnej kolejnych serii tego samego półproduktu lub farmaceutycznej substancji czynnej, powinny one być czyszczone w odpowiednich odstępach czasu, aby zapobiec nagromadzeniu i przenoszeniu zanieczyszczeń (produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych).
- 5.24 Wyposażenie wielozadaniowe powinno być czyszczone pomiędzy produkcją różnych materiałów aby zapobiec zanieczyszczeniom krzyżowym.
- 5.25 Należy określić kryteria akceptacji dotyczące maksymalnej ilości pozostałości. Należy również określić procedury czyszczenia oraz wybrać środki czyszczące i uzasadnić ich wybór.
- 5.26 Wyposażenie powinno być oznakowane w sposób umożliwiający jednoznaczną identyfikację ich zawartości i oraz rozróżnienie urządzeń przed i po czyszczeniu.

5.3 Kalibracja

- 5.30 Wyposażenie do kontroli, ważenia, mierzenia, monitorowania i testowania, krytyczne dla jakości półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych, powinno być kalibrowane zgodnie z pisemnymi procedurami i ustalonym harmonogramem.
- 5.31 Kalibracja sprzętu powinna być przeprowadzana przy użyciu wzorców mających odniesienie do wzorców certyfikowanych, jeżeli takie istnieją.
- 5.32 Należy przechowywać zapisy dotyczące przeprowadzonych kalibracji.
- 5.33 Powinien być znany i możliwy do sprawdzenia aktualny status kalibracji wyposażenia krytycznego.
- 5.34 Urządzenia niespełniające kryteriów kalibracji nie powinny być użytkowane.
- 5.35 Odchylenia od zatwierdzonych wzorców kalibracyjnych, dotyczące urządzeń krytycznych powinny być oceniane w celu stwierdzenia, czy mogły mieć wpływ na jakość półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych, wyprodukowanych za pomocą tych urządzeń od czasu ostatniej prawidłowej kalibracji.

5.4 Systemy komputerowe

- 5.40 Systemy komputerowe używane w operacjach, w których wymagana jest zgodność z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania, powinny być zwalidowane. Zakres walidacji jest zależny od wielkości, złożoności i stopnia krytyczności aplikacji komputerowych.
- 5.41 Należy wykazać adekwatność sprzętu komputerowego i oprogramowania do przewidzianego przeznaczenia poprzez wykonanie odpowiedniej kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.
- 5.42 Oprogramowanie dostępne w handlu, które zostało skwalifikowane, nie wymaga pełnego testowania. Jeżeli istniejący system nie był poddany walidacji w czasie zainstalowania, dopuszcza się przeprowadzenie walidacji retrospektywnej, jeżeli dostępna jest odpowiednia dokumentacja.
- 5.43 Systemy komputerowe powinny być w wystarczający sposób zabezpieczone w celu uniemożliwienia osobom nieuprawnionym dostępu do danych lub wprowadzania zmian danych. Powinny istnieć zabezpieczenia uniemożliwiające utratę danych (w przypadku nieprawidłowego wyłączenia systemu). Powinien istnieć rejestr wszystkich zmian danych, określający osobę wprowadzającą zmianę oraz czas dokonania zmiany.
- 5.44 Należy opracować pisemne procedury opisujące eksploatację i konserwację systemów komputerowych.
- 5.45 W sytuacji, kiedy dane o krytycznym znaczeniu są wprowadzane ręcznie przez operatora, powinien istnieć dodatkowy system sprawdzania ich poprawności. Może być wykonywane poprzez sprawdzenie przez innego operatora, lub przez sam system.
- 5.46 Wszystkie zdarzenia związane z działaniem systemów komputerowych, które mogą mieć wpływ na jakość półproduktów lub farmaceutycznych substancji czynnych, oraz na wiarygodność danych w tym wyników badań, powinny być rejestrowane i prześledzone.
- 5.47 Zmiany w systemie komputerowym powinny być wprowadzane zgodnie z procedurą kontroli zmian. Wszystkie zmiany powinny być formalnie zatwierdzone, udokumentowane i zarejestrowane. Należy prowadzić i przechowywać rejestry dokonanych zmian, w tym modyfikacji i usprawnień wprowadzanych do sprzętu i oprogramowania komputerowego oraz do innych krytycznych elementów systemu. Rejestry te powinny dowodzić, że system jest utrzymywany w stanie zgodnym ze stanem zwalidowanym.
- 5.48 Jeżeli nie można wykluczyć, że awarie lub uszkodzenia systemu mogą spowodować trwałą utratę danych, należy zainstalować system kopiujący zapewniający trwałą archiwizację danych. Dla wszystkich stosowanych systemów komputerowych należy opracować i wdrożyć procedury zapewniające odpowiednie zabezpieczenie danych.
- 5.49 Dopuszcza się możliwość stosowania niezależnego systemu rejestracji danych, w uzupełnieniu do systemu komputerowego.

6. Dokumentacja i zapisy

6.1 System dokumentacji i specyfikacje

- 6.10 Wszystkie dokumenty odnoszące się do wytwarzania półproduktów lub substancji czynnych powinny być przygotowane, przeglądane, zatwierdzane i dystrybuowane zgodnie z pisemnymi procedurami. Takie dokumenty powinny istnieć w formie papierowej lub elektronicznej.
- 6.11 Wydawanie, przegląd, zastępowanie i wycofywanie dokumentów powinno odbywać się w sposób kontrolowany z zachowaniem historii przeglądu dokumentów.
- 6.12 Powinna zostać ustanowiona procedura przechowywania wszystkich odpowiednich dokumentów (rozwój zapisów historycznych, raportów powiększania skali, raportów transferów technicznych, raportów walidacji procesów, rejestrów szkoleń, raportów produkcyjnych, raportów kontroli i rejestrów dystrybucji). Okres przechowywania tych dokumentów powinien być zdefiniowany.
- 6.13 Wszystkie raporty produkcji, kontroli i dystrybucji powinny być przechowywane przez co najmniej jeden rok po upływie terminu ważności serii. Dokumentacja dotycząca substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania powinna być przechowywana, przez co najmniej 3 lata od zakończenia sprzedaży danej serii.
- 6.14 Jeśli w dokumentach dokonywane są zapisy, powinny one być dokonane w sposób trwały w miejscach, które są do tego przeznaczone bezpośrednio po dokonaniu czynności i powinny one identyfikować osobę, która dokonała wpisu. Poprawki zapisów powinny być datowane i opatrzone podpisem przy jednoczesnym zachowaniu czytelności oryginalnego zapisu.
- 6.15 W okresie przechowywania danych, oryginały lub kopie dokumentów zawierających zapisy powinny być łatwo dostępne w miejscu, w którym czynności opisane w w/w dokumentach miały miejsce. Dopuszcza się inne miejsca przechowywania dokumentacji pod warunkiem że mogą one być niezwłocznie udostępnione w formie elektronicznej lub w inny sposób.
- 6.16 Specyfikacje, instrukcje, procedury i raporty mogą być przechowywane zarówno jako oryginały jak też jako kopie w postaci: fotokopii, mikrofilmów, mikrozdjęcia lub innych odpowiednich reprodukcji oryginalnych dokumentów. W przypadku stosowania techniki zmniejszania takich jak mikrofilm lub stosowany jest zapis elektroniczny powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do odtwarzania czy drukowania.
- 6.17 Należy opracować specyfikacje surowców, produktów pośrednich - jeżeli jest to konieczne, substancji czynnych, materiałów opakowaniowych i etykiet. Specyfikacje powinny mieć formę zatwierdzonych dokumentów. Ponadto może zaistnieć potrzeba opracowania i zatwierdzenia specyfikacji materiałów pomocniczych stosowanych w czasie produkcji półproduktów lub substancji czynnych, przykładowo uszczelki, mogących w krytyczny sposób wpływać na jakość produkowanych substancji. Należy ustanowić i udokumentować kryteria akceptacji materiałów pomocniczych, dla celów kontroli procesu.
- 6.18 Stosowanie podpisów elektronicznych wymaga potwierdzenia ich autentyczności, oraz zabezpieczenia przed ich nieuprawnionym użyciem.

6.2 Zapisy czyszczenia i użytkowania sprzętu

- 6.20 Zapisy użytkowania głównych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji i konserwacji powinny zawierać datę, czas (jeżeli ma zastosowanie), nazwę produktu, numer każdej serii wytwarzanej na tym sprzęcie, oraz nazwisko osoby, która czyściła i konserwowała sprzęt.

6.21 Jeżeli urządzenie jest dedykowane do wytwarzania określonego produktu pośredniego lub jednej substancji czynnej i jeżeli wytwarzanie serii półproduktu lub substancji czynnej następuje po sobie w odtwarzalnej sekwencji którą można prześledzić nie ma konieczności tworzenia indywidualnych rejestrów. W przypadku stosowania sprzętu dedykowanego, zapisy czyszczenia, konserwacji i użytkowania tego sprzętu mogą być częścią raportu serii lub mogą być sporządzane oddzielnie.

6.3 Zapisy dotyczące surowców, produktów pośrednich oraz etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych.

6.30 Prowadzone zapisy powinny zawierać:

- Nazwę wytwórcy, dane umożliwiające identyfikację i ilość każdej dostawy każdej serii danego surowca, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnej; nazwę dostawcy; numer kontrolny dostawcy (jeżeli jest znany), lub inny numer identyfikacyjny; numer oraz datę przyjęcia dostawy;
- Wyniki wszystkich wykonanych testów lub badań oraz wnioski z nich wpływające;
- Rejestry zużycia materiałów;
- Dokumentację kontroli i przeglądu etykiet i materiałów opakowaniowych substancji czynnych na zgodność ze specyfikacjami; i
- Decyzję końcową dotyczącą odrzuconych surowców, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych.

6.31 Główna (zatwierdzona) etykieta powinna być przechowywana w celu porównania z etykietami wydanymi.

6.4 Główne Instrukcje Technologiczne (Główne Rejestry Produkcji i Kontroli)

6.40 W celu zapewnienia jednorodności każdej wytwarzanej serii, powinny zostać przygotowane główne instrukcje technologiczne dla każdego produktu pośredniego i substancji czynnej. Instrukcje powinny być opatrzone datą i podpisem jednej osoby oraz powinny być niezależnie sprawdzone, datowane i podpisane przez osobę z Działu Jakości.

6.41 Główne Instrukcje Technologiczne powinny zawierać:

- Nazwę wytwarzanego produktu pośredniego lub substancji czynnej i kod referencyjny dokumentu identyfikującego, jeśli ma to zastosowanie;
- Pełną listę surowców i produktów pośrednich określonych nazwą lub kodem identyfikacyjnym i szczególne cechy jakościowe;
- Określenie dokładnych ilości lub współczynnika zawartości każdego surowca lub produktu pośredniego, który ma być użyty, łącznie z podaniem jednostki miary. Kiedy ilość nie jest znana, powinno się umieścić kalkulację wielkości każdej serii lub współczynnik produkcji. Jeżeli jest to uzasadnione, należy zamieścić dopuszczalne odchylenia od wyznaczonych ilości;
- Lokalizacja produkcji oraz ważniejszy używany sprzęt produkcyjny;
- Szczegółowe instrukcje produkcyjne, zawierające:
 - etapy postępowania,
 - zakresy parametrów procesowych, jakie będą stosowane,
 - instrukcje poboru prób i kontroli procesu wraz z kryteriami akceptacji, tam, gdzie ma to zastosowanie,
 - limity czasowe zakończenia poszczególnych etapów procesu lub całego procesu, tam, gdzie ma to zastosowanie,
 - zakresy oczekiwanych wydajności dla odpowiednich faz procesu lub odpowiedniego czasu;
- Tam, gdzie ma to zastosowanie, specjalne oznaczenia lub informacja o konieczności zastosowania środków ostrożności, lub odsyłacze do nich,

- Instrukcje przechowywania produktów pośrednich lub substancji czynnych zapewniającego ich odpowiednią do użycia jakość, łącznie z materiałami opakowaniowymi, etykietami i specjalnymi warunkami przechowywania uwzględniającymi limity czasowe tam, gdzie ma to zastosowanie.

6.5 Raporty produkcji serii (raporty kontroli i produkcji serii)

- 6.50 Raporty produkcji serii powinny być przygotowane dla każdego produktu pośredniego i API i powinny zawierać pełną informację odnoszącą się do produkcji i kontroli każdej serii. Raport produkcji serii powinien być sprawdzony przed wydaniem, w celu zapewnienia, że jest to wersja poprawna, która czytelnie, wiernie odtwarza odpowiednią główną instrukcję produkcyjną. Jeżeli raport produkcji serii jest sporządzony w oparciu o oddzielną część dokumentu głównego, ten dokument powinien zawierać odnośniki do aktualnej głównej instrukcji produkcyjnej, która jest stosowana.
- 6.51 Raporty te powinny być ponumerowane niepowtarzalnym numerem serii lub numerem identyfikacyjnym, datowane i podpisane w chwili wydawania. Podczas produkcji ciągłej, kod produktu razem z datą i godziną mogą służyć jako unikalny identyfikator, dopóki nie zostanie nadany końcowy numer.
- 6.52 Dokumentacja dotycząca zakończenia każdego, ważnego etapu w raporcie produkcji serii (zapisy produkcji i kontroli serii), powinna zawierać:
- Daty i jeżeli dotyczy godziny;
 - Dane umożliwiające identyfikację głównego użytego sprzętu (reaktorów, suszarek, młynów);
 - Szczegółowe zapisy identyfikujące każdą serię zawierające masę, objętość i numer serii surowców i produktów pośrednich lub każdego materiału przetwarzanego, użytego podczas wytwarzania;
 - Rzeczywiste zarejestrowane wartości krytycznych parametrów procesu;
 - Każde pobranie prób;
 - Podpisy osób wykonujących i bezpośrednio nadzorujących lub sprawdzających każdy krytyczny etap wytwarzania;
 - Wyniki testów kontroli procesu i laboratoryjnych;
 - Rzeczywistą wydajność i czas trwania danego etapu procesu;
 - Opis opakowania lub etykiety dla produktu pośredniego lub substancji czynnej;
 - Wzór etykiety zastosowanej do oznakowania substancji czynnej lub produktu pośredniego, jeśli etykieta będzie umieszczana na opakowaniach handlowych;
 - Każde zauważone odchylenie, jego ocena, przeprowadzone postępowanie wyjaśniające (jeśli ma to zastosowanie) lub odsyłacz do dokumentacji zawierającej opis postępowania wyjaśniającego, jeżeli jest ona przechowywana oddzielnie;
 - Wyniki badań końcowych wykonanych przed zwolnieniem serii.
- 6.53 Powinny być opracowane i przestrzegane pisemne procedury określające tryb postępowania wyjaśniającego prowadzonego w przypadku wystąpienia odchyłeń krytycznych lub niezgodności serii produktu pośredniego lub substancji czynnej ze specyfikacją. Postępowanie wyjaśniające powinno objąć także inne serie, których może dotyczyć dane odchylenie lub niezgodność.

6.6 Zapisy kontroli laboratoryjnej

- 6.60 Zapisy z kontroli laboratoryjnej powinny zawierać kompletne dane pochodzące z wszystkich badań przeprowadzonych w celu potwierdzenia zgodności badanych parametrów z ustalonymi specyfikacjami i wzorcami łącznie z badaniem i oceną następujących elementów:

- Opis prób otrzymanych do badania w tym nazwę lub pochodzenie materiału, numer serii lub inny charakterystyczny kod identyfikacyjny, datę pobrania próby i tam gdzie ma to zastosowanie wielkość i datę otrzymania próby do badania;
 - Opis lub odsyłacz do każdej zastosowanej metody badania;
 - Deklaracja masy lub objętości próby użytej do każdego badania zgodnie z opisaną metodą; dane dotyczące przygotowania i badania wzorców, odczynników i roztworów wzorcowych lub odsyłacz do tych danych we właściwym piśmiennictwie,
 - Kompletny zapis wszystkich surowych danych otrzymanych podczas każdego badania jako uzupełnienie wykresów, schematów i spektrogramów uzyskanych z urządzeń laboratoryjnych, odpowiednio opisanych w sposób zapewniający jednoznaczną identyfikację badanego materiału albo serii;
 - Zapis wszystkich obliczeń dokonanych w odniesieniu do każdego badania obejmujących jednostki miary, przeliczniki i współczynniki równoważności;
 - Zestawienie wyników badań i ich porównanie z ustalonymi kryteriami akceptacji;
 - Podpis osoby wykonującej każde badanie oraz datę przeprowadzenia badań;
 - Datę i podpis drugiej osoby, stanowiące potwierdzenie przeglądu i sprawdzenia oryginalnych zapisów pod względem ich dokładności, kompletności i zgodności z obowiązującymi wzorcami,
- 6.61 Należy również przechowywać kompletne zapisy dotyczące:
- Każdej zmiany odnoszącej się do ustalonych metod analitycznych;
 - Okresowej kalibracji przyrządów laboratoryjnych, aparatów, przyrządów pomiarowych i urządzeń rejestrujących;
 - Wszystkich badań stabilności substancji czynnej;
 - Postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS).

6.7 Przegląd raportów produkcji serii

- 6.70 Powinny być ustanowione i wdrożone pisemne procedury przeglądu i zatwierdzenia raportów produkcji serii oraz zapisów kontroli laboratoryjnej, obejmującej pakownię i etykietowanie w celu określenia zgodności produktów pośrednich lub substancji czynnych z ustalonymi specyfikacjami przed zwolnieniem lub dystrybucją danej serii.
- 6.71 Przed zwolnieniem lub dystrybucją serii substancji czynnej wszystkie znajdujące się w raportach produkcji i kontroli jakości serii zapisy dotyczące krytycznych etapów procesu powinny być sprawdzone i zatwierdzone przez dział jakości. Zapisy dotyczące innych etapów mogą być sprawdzone przez wykwalifikowanych pracowników produkcji lub innych działów, zgodnie z procedurami zatwierdzonymi przez dział jakości.
- 6.72 Wszystkie odchylenia, przeprowadzone postępowania wyjaśniające i raporty z z postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS) powinny być sprawdzane podczas przeglądu raportu serii przed jej zwolnieniem.
- 6.73 Dział jakości może delegować odpowiedzialność za zwolnienie produktów pośrednich do działu produkcji z wyłączeniem tych produktów pośrednich, zwalnianych poza kontrolą wytwórcy.

7 Zarządzanie materiałami

7.1 Kontrole ogólne

- 7.10 Powinny istnieć pisemne procedury opisujące przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, magazynowanie, przemieszczanie, pobieranie prób, badanie i zatwierdzanie lub odrzucanie materiałów.
- 7.11 Wytwórcy produktów pośrednich lub substancji czynnych powinni posiadać system oceny dostawców materiałów o znaczeniu krytycznym.

- 7.12 Materiały powinny być kupowane zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami od dostawcy lub dostawców zatwierdzonych przez dział jakości.
- 7.13 Jeżeli dostawca materiału o znaczeniu krytycznym nie jest producentem tego materiału wytwórca produktów pośrednich lub substancji czynnych powinien znać nazwę i adres tego producenta.
- 7.14 Zmiana źródła dostawy surowców o znaczeniu krytycznym powinna być traktowana zgodnie z zasadami opisanymi w Rozdziale 13.

7.2 Przyjmowanie i kwarantanna

- 7.20 Po przyjęciu materiału a przed jego akceptacją, każdy pojemnik lub grupa pojemników zawierających dany materiał powinna być poddana kontroli wizualnej obejmującej: napisy na etykietach (w tym obejmujących zależność pomiędzy nazwą używaną przez dostawcę i nazwą używaną przez odbiorcę jeżeli one się różnią), sprawdzenie czy nie ma uszkodzenia pojemnika, ani zerwania plomby lub śladów wskazujących na zafałszowanie lub zanieczyszczenie materiału. Materiały powinny być poddane kwarantannie do czasu pobrania i zbadania prób, oraz zwolnienia materiału do użycia.
- 7.21 Zanim nowo przyjęte materiały zostaną zmieszane z materiałami będącymi już w magazynie (na przykład rozpuszczalnikami lub zapasami w silosach), należy sprawdzić ich tożsamość i jeśli zostaną zidentyfikowane jako właściwe, poddać je wymaganym badaniom, następnie zwolnić. Powinny istnieć procedury zapobiegające nieprawidłowemu dołączaniu przyjmowanych materiałów do istniejących zapasów.
- 7.22 Jeżeli produkt luzem jest dostarczany w niededykowanych zbiornikach powinno zostać zapewnione, że nie będzie istniało ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pochodzącego ze zbiornika. Sposoby na zapewnienie powyższego mogą obejmować jeden lub więcej czynników takich, jak:
- świadectwo czyszczenia;
 - badanie zanieczyszczeń śladowych;
 - audyt u dostawcy.
- 7.23 Duże zbiorniki magazynowe i towarzyszące im kolektory, rurociągi doprowadzające i odprowadzające powinny być odpowiednio oznakowane.
- 7.24 Każdy zbiornik lub grupa zbiorników (seria) zawierających materiały powinny być oznakowane i identyfikowane przy pomocy niepowtarzalnego kodu, numeru serii lub numeru nadanego przy przyjęciu dostawy. Ten numer powinien być używany w dokumentach obrotu materiałowego danej serii. Powinien istnieć system, który identyfikuje status każdej serii.

7.3 Pobieranie prób i badanie przyjmowanych materiałów produkcyjnych

- 7.30 Należy przeprowadzić co najmniej jedno badanie w celu zweryfikowania tożsamości każdej serii materiału z wyjątkiem materiałów opisanych w pkt 7.32. Jeżeli producent substancji czynnych ma system oceny dostawców, dopuszcza się możliwość rezygnacji z przeprowadzania innych badań na podstawie Świadectwa analitycznego dostarczonego przez dostawcę.
- 7.31 Zatwierdzenie dostawcy powinno obejmować ocenę, opartą na wystarczających dowodach (dotychczasowa historia jakości), na to, że wytwórca może stale dostarczać materiał, zgodny z wymaganiami specyfikacji. Zanim zredukuje się zakres badań przyjmowanego materiału, należy przeprowadzić pełną analizę przynajmniej trzech serii materiału. Należy jednak w odpowiednich odstępach czasu przeprowadzać pełną analizę materiału a uzyskane wyniki powinny być porównywane z danymi zawartymi w świadectwie analitycznym. Wiarygodność świadectwa analitycznego powinna być sprawdzana w regularnych odstępach czasu.
- 7.32 Surowce pomocnicze, niebezpieczne lub toksyczne oraz inne specjalne materiały lub materiały przekazywane do innego działu tego samego przedsiębiorstwa pod kontrolą wytwórcy nie muszą być badane, jeżeli świadectwo analityczne wytwórcy

materiałów, pokazuje, że w/w materiały surowce spełniają wymagania ustalonych specyfikacji. Kontrola wizualna pojemników, etykiet oraz zapisów numerów serii powinno umożliwić ustalenie tożsamości tych materiałów. Niewykonanie badań tych materiałów na miejscu powinno być uzasadnione i udokumentowane.

- 7.33 Pobierane próby powinny być reprezentatywne dla serii materiału z której zostały pobrane. Metody próbkowania powinny definiować liczbę pojemników z których będą pobrane próby, określać z której części pojemnika próba powinna być pobrana, określać ilość materiału, która musi być pobrana z każdego pojemnika. Liczba pojemników z których pobierane są próby oraz wielkość próby powinna być określona na podstawie planu pobierania prób, który powinien uwzględniać stopień krytyczności materiału, zmienność dostaw materiału, dotychczasową historię jakości dostaw pochodzących od danego dostawcy i ilość potrzebną do wykonania analizy.
- 7.34 Próbkowanie powinno być prowadzone w wyznaczonych miejscach i zgodnie z procedurami uwzględniającymi zabezpieczenie przed zanieczyszczeniem materiału, którego próby są pobierane i zanieczyszczeniem innych materiałów.
- 7.35 Pojemniki z których pobierane są próby powinny być otwierane ostrożnie i następnie ponownie zamykane. Powinny one być oznakowane w sposób jednoznacznie wskazujący, że pobrano z nich próbę.

7.4 Magazynowanie

- 7.40 Materiały powinny być przemieszczane i przechowywane w sposób zapobiegający ich rozkładowi, zanieczyszczeniu i zanieczyszczeniu krzyżowemu.
- 7.41 Materiały przechowywane w beczkach, workach lub pudłach nie powinny być składowane na podłodze i gdzie jest to możliwe powinny być rozmieszczone w sposób umożliwiający czyszczenie i kontrolę.
- 7.42 Warunki i czas przechowywania materiałów nie powinny wywierać niekorzystnego wpływu na ich jakość. Najstarsze zapasy materiałów muszą być zużywane w pierwszej kolejności.
- 7.43 Niektóre materiały w odpowiednich pojemnikach mogą być przechowywane na zewnątrz pod warunkiem, że etykiety identyfikacyjne pozostają czytelne a pojemniki będą właściwie czyszczone zanim zostaną otwarte przed użyciem znajdujących się w nich materiałów.
- 7.44 Odrzucone materiały powinny być jednoznacznie oznakowane i przechowywane pod kontrolą w kwarantannie, w celu zapobieżenia ich przypadkowemu użyciu do produkcji.

7.5 Ponowna ocena

- 7.50 Materiały powinny być poddane ponownej ocenie w celu określenia ich przydatności do użycia (po przedłużonym składowaniu lub ekspozycji na działanie temperatury lub wilgotności).

8 Produkcja i kontrola procesu

8.1 Operacje produkcyjne

- 8.10 Surowce do produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych powinny być ważone i odmierzane w odpowiednich warunkach, które nie mają wpływu na ich przydatność do użycia. Urządzenia używane do odmierzania i ważenia powinny mieć właściwą dokładność do ich zamierzonego użycia.
- 8.11 Jeżeli materiał jest dzielony do późniejszego użycia w operacjach produkcyjnych, pojemnik do którego trafia materiał powinien być odpowiedni i oznakowany w następujący sposób:
- nazwa i/lub kod materiału;
 - numer dostawy albo numer kontrolny;
 - masa lub objętość materiału w nowym pojemniku;

- data ponownej oceny lub ponownego badania, jeżeli ma to zastosowanie.
- 8.12 Krytyczne operacje ważenia, odmierzania lub dzielenia materiałów powinny odbywać się w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub powinny być kontrolowane w równoważny sposób. Przed użyciem materiałów, personel produkcyjny powinien sprawdzić, czy materiały są zgodne ze specyfikacją wymienioną w raporcie serii dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.
- 8.13 Wszystkie inne krytyczne czynności powinny przebiegać w obecności i pod nadzorem drugiej osoby, lub powinny być nadzorowane w inny, równie skuteczny sposób.
- 8.14 Rzeczywiste wydajności powinny być porównane z wydajnościami oczekiwanymi w danym etapie procesu produkcyjnego. Oczekiwane wydajności wraz z dopuszczalnymi zakresami powinny być ustalone w oparciu o dane uzyskane wcześniej z operacji prowadzonych w skali laboratoryjnej, pilotowej lub produkcyjnej. Odchylenia od oczekiwanych wydajności krytycznych etapów procesu powinny być wyjaśnione w celu oceny ich wpływu bądź potencjalnego wpływu na końcową jakość tych serii.
- 8.15 Każde odchylenie powinno być opisane i wyjaśnione. Dla każdego krytycznego odchylenia powinno być przeprowadzone postępowanie wyjaśniające.
- 8.16 Informacja o użyciu głównych urządzeń w procesie produkcji powinna się znajdować bądź bezpośrednio na tych urządzeniach, bądź w odpowiedniej dokumentacji lub w systemie komputerowym, bądź też powinna być zarejestrowana w inny sposób.
- 8.17 Materiały przeznaczone do ponownego przetworzenia lub przerobu powinny pozostawać pod odpowiednim nadzorem w celu zapobiegania ich przypadkowemu użyciu.

8.2 Limity czasowe

- 8.20 Jeżeli zostały określone limity czasowe w głównej instrukcji technologicznej (zobacz pkt 6.41), limity te powinny być przestrzegane w celu zapewnienia jakości półproduktów i substancji czynnych. Odchylenia powinny być opisane i ocenione. Ustalanie i przestrzeganie limitów czasowych może być nie możliwe, jeśli proces prowadzi się do osiągnięcia zadanej wartości wybranego parametru (na przykład do uzyskania odpowiedniej wartości pH, uwodornienia, suszenia wg założonych specyfikacji), ponieważ zakończenie reakcji lub etapów procesu jest określane na podstawie badania prób pobieranych w trakcie procesu.
- 8.21 Produkty pośrednie używane do dalszego przetwarzania powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach zapewniających ich przydatność do użycia.

8.3 Pobieranie prób i kontrole procesowe

- 8.30 Powinny być opracowane pisemne procedury nadzoru i kontroli tych etapów procesu, których przebieg może wpływać na jakość wytwarzanych półproduktów i substancji czynnych. Zasady prowadzenia kontroli procesu, w tym kryteria akceptacji, powinny być zdefiniowane na podstawie informacji uzyskanych podczas etapu rozwoju lub w oparciu o dane historyczne.
- 8.31 Kryteria akceptacji, rodzaj i zakres badań może zależeć od charakteru wytwarzanych produktów pośrednich lub substancji czynnych, prowadzonych reakcji lub etapów procesu, oraz stopnia w jakim proces wpływa na zmienność jakości produktu. Mniej intensywne kontrole procesu mogą być właściwe dla wczesnych etapów procesu, podczas gdy etapy późniejsze muszą być kontrolowane bardziej rygorystycznie (etapy wydzielania i oczyszczania).
- 8.32 Krytyczne kontrole procesu (krytyczny monitoring procesu), obejmujący punkty kontroli i metody powinien zostać określony na piśmie i zatwierdzony przez dział jakości.
- 8.33 Kontrole procesu mogą być przeprowadzane przez wykwalifikowany personel działu produkcji, a parametry procesu mogą być regulowane bez zatwierdzania przez dział

zapewnienia lub kontroli jakości, jeżeli regulacja jest wykonywana w zakresie wcześniej ustalonych granic, zatwierdzonych przez dział zapewnienia lub kontroli jakości. Wszystkie badania i otrzymane wyniki powinny być w pełni opisane w raporcie serii.

- 8.34 Procedury pisemne powinny opisywać metody pobierania prób przetwarzanych materiałów, produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury i plan poboru prób powinny być oparte o solidne, naukowe praktyki pobierania prób, opracowane na podstawie naukowych danych dotyczących praktyk pobierania prób.
- 8.35 Pobieranie prób w czasie procesu powinno być wykonywane zgodnie z procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniom pobieranego materiału i innych półproduktów oraz substancji czynnych. Procedury powinny być opracowane w sposób gwarantujący zapewnienie integralności pobranych prób.
- 8.36 Przeprowadzanie postępowania wyjaśniającego przyczyny otrzymania wyniku niezgodnego ze specyfikacją nie jest rutynowo wymagane w wypadku badań wykonywanych w celu monitorowania lub regulowania procesu.

8.4 Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych

- 8.40 W rozumieniu niniejszego Załącznika mieszanie jest to jako proces łączenia materiałów spełniających wymagania tej samej specyfikacji w celu otrzymania jednorodnego produktu pośredniego lub substancji czynnej. Mieszanie frakcji pojedynczych serii w trakcie procesu wytwarzania (na przykład zbieranie kilku załadunków wirówki pochodzących z jednego procesu krystalizacji) lub łączenie frakcji pochodzących z kilku serii w celu dalszego przetwarzania, uznaje się za część procesu produkcji a nie za proces mieszania.
- 8.41 Serie niespełniające wymagań specyfikacji nie mogą być mieszane z innymi seriami w celu osiągnięcia zgodności z daną specyfikacją. Każda seria dodawana do mieszaniny powinna być wyprodukowana zgodnie z zasadami i parametrami ustalonymi dla danego procesu. Przed zmieszaniem każda seria powinna być poddana indywidualnym badaniom na zgodność z wymaganiami odpowiedniej specyfikacji.
- 8.42 Dopuszczalne operacje mieszania obejmują ale nie ograniczają się do:
 - mieszania małych serii w celu zwiększenia wielkości serii końcowej;
 - mieszania resztek (stosunkowo niewielkich ilości wydzielonego materiału) pochodzących z serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej w celu utworzenia jednej serii.
- 8.43 Procesy mieszania powinny być odpowiednio kontrolowane i udokumentowane, a seria pochodząca z mieszania powinna być badana na zgodność z wymaganiami odpowiednich specyfikacji, jeśli ma to zastosowanie.
- 8.44 Raport serii powstałej w wyniku procesu mieszania powinien pozwalać na prześledzenie prowadzące do poszczególnych serii, które zostały zmieszane.
- 8.45 Jeżeli cechy fizyczne danej substancji czynnej mają znaczenie krytyczne (substancje czynne przeznaczone do zastosowania w stałych doustnych postaciach lub zawiesinach), operacje mieszania powinny być zwalidowane w celu wykazania jednorodności otrzymanej serii. Walidacja powinna obejmować badania krytycznych cech (na przykład dystrybucji cząstek o określonej wielkości, gęstości produktu luzem i gęstości nasypowej), na które może wpływać proces mieszania.
- 8.46 Jeżeli mieszanie mogłoby wpłynąć niekorzystnie na stabilność, powinno się przeprowadzić testy stabilności końcowej zmieszanej serii.
- 8.47 Termin ważności albo powtórnego badania serii otrzymanej w wyniku zmieszania kilku serii powinien być ustalony w oparciu o datę produkcji najstarszej serii wchodzącej w skład mieszaniny.

8.5 Kontrola zanieczyszczenia

- 8.50 Pozostałości materiałów mogą być użyte do produkcji kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, jeżeli istnieje właściwa kontrola. Przykłady obejmują: pozostałości materiału przylegające do ścian mikronizera,

warstwy pozostałości wilgotnych kryształów w bębnach wirówkowych po ich opróżnieniu, niekompletne usunięcie cieczy lub kryształów ze zbiorników procesowych wykorzystywanych do przenoszenia materiału do następnego etapu procesu. Takie przenoszenie nie powinno powodować przenoszenia produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych, które mogą zmienić ustalony profil zanieczyszczeń substancji czynnej.

- 8.51 Operacje produkcyjne powinny być przeprowadzane w sposób, który będzie zapobiegał zanieczyszczeniu produktów pośrednich lub substancji czynnych przez inne materiały.
- 8.52 Powinny zostać przedsięwzięte środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczenia podczas przemieszczania substancji czynnej po jej oczyszczeniu .

9 Pakowanie i oznakowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich

9.1 Zasady ogólne

- 9.10 Powinny istnieć pisemne procedury określające przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, pobieranie prób, badanie lub testowanie oraz zwalnianie, a także postępowanie z materiałami opakowaniowymi i etykietami.
- 9.11 Materiały opakowaniowe i etykiety powinny być zgodne z ustalonymi specyfikacjami. Te materiały i etykiety, które nie są zgodne z takimi specyfikacjami powinny być odrzucone, aby zapobiec ich użyciu w operacjach, do których nie są odpowiednie.
- 9.12 Należy przechowywać zapisy zawierające informacje dotyczące przyjęcia, badania lub oceny jakościowej, oraz zwolnienia lub odrzucenia każdej dostawy etykiet i materiałów opakowaniowych.

9.2 Materiały opakowaniowe

- 9.20 Pojemniki powinny zapewniać odpowiednią ochronę przed zniszczeniem lub zanieczyszczeniem produktów pośrednich lub substancji czynnych, które może się zdarzyć podczas transportu oraz zalecanego magazynowania.
- 9.21 Pojemniki powinny być czyste i tam gdzie wskazuje na to charakter produktów pośrednich lub substancji czynnej, sanityzowane w celu zapewnienia że są one odpowiednie dla ich zaplanowanego użycia. Pojemniki nie mogą powodować zmiany składu znajdujących się w nich substancji na skutek reakcji absorpcji lub wydzielania jakichkolwiek składników, poza limity określone w specyfikacji.
- 9.22 Jeżeli pojemniki są używane ponownie, przed następnym użyciem powinny być wyczyszczone, zgodnie z obowiązującymi procedurami, a wszystkie używane poprzednio etykiety powinny być usunięte lub zniszczone.

9.3 Wydawanie i kontrola etykiet

- 9.30 Dostęp do obszarów przechowywania etykiet powinny mieć wyłącznie osoby upoważnione.
- 9.31 Należy opracować i wprowadzić procedury rozliczania etykiet. Procedury te powinny umożliwiać stwierdzenie ewentualnych rozbieżności między ilością wydanych etykiet a ilością oznakowanych pojemników. W przypadku stwierdzonej rozbieżności powinno być przeprowadzone postępowanie wyjaśniające, które po zakończeniu powinno być zatwierdzone przez dział(y) jakości.
- 9.32 Każdy nadmiar etykiet zawierających numer serii lub inne napisy związane z serią powinien być zniszczony. Etykiety zwrócone powinny być przechowywane w sposób, który zapobiega pomieszaniu i zapewnia właściwą identyfikację.
- 9.33 Zdezaktualizowane i przestarzałe etykiety powinny być zniszczone.
- 9.34 Urządzenia drukujące, służące do drukowania etykiet używanych w operacji pakowania powinny być kontrolowane w celu zapewnienia zgodności wykonywanego nadruku nadrukiem określonym w raporcie serii.

- 9.35 Etykiety nadrukowane do oznakowania danej serii powinny być uważnie sprawdzone pod względem tożsamości i zgodności z wymaganiami specyfikacji zamieszczonej we wzorze raportu serii. Wyniki sprawdzenia powinny zostać zapisane.
- 9.36 Przykładową zadrukowaną, użytą etykietę należy dołączyć do raportu produkcji serii.

9.4 Operacje pakowania i etykietowania

- 9.40 Powinny istnieć pisemne procedury w celu zapewnienia, że używane są właściwe materiały opakowaniowe i etykiety.
- 9.41 Operacje etykietowania powinny być tak zaprojektowane aby zapobiec pomieszaniu. Należy zapewnić fizyczne lub przestrzenne rozdzielanie operacji etykietowania różnych produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 9.42 Etykiety używane do oznakowania pojemników zawierających produkty pośrednie lub substancje czynne powinny zawierać nazwę lub kod identyfikacyjny danego materiału, numer serii produktu oraz warunki przechowywania, w przypadkach jeżeli ta informacja jest krytyczna dla zapewnienia jakości produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 9.43 Jeżeli produkt pośredni lub substancja czynna ma być przemieszczana poza zasięg systemu zarządzania materiałami producenta, etykieta powinna także zawierać nazwę i adres producenta, ilość materiału w pojemniku, szczególne warunki transportu oraz adnotacje dotyczące specjalnych wymogów prawnych.
Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, z określonym terminem ważności, termin ten powinien być zamieszczony na etykiecie i podany w świadectwie analitycznym. W przypadku produktów pośrednich lub substancji czynnych, z ustalonym terminem powtórnego badania, termin ten powinien być zamieszczony na etykiecie lub podany w świadectwie analitycznym.
- 9.44 Pomieszczenia w których odbywa się pakowanie i etykietowanie powinny zostać skontrolowane bezpośrednio przed użyciem w celu zapewnienia, że wszystkie materiały niepotrzebne do następnej operacji pakowania zostały usunięte. Ta kontrola powinna być udokumentowana w raporcie produkcji serii, w dzienniku pomieszczenia lub innej dokumentacji systemowej.
- 9.45 Zapakowane i zaetykietowane produkty pośrednie lub substancje czynne powinny być skontrolowane w celu zapewnienia, że wszystkie pojemniki i opakowania zawierające serię zostały oznakowane właściwą etykietą. Kontrola ta powinna być częścią operacji pakowania. Wynik kontroli powinien być zapisany w raportach produkcji lub kontroli serii.
- 9.46 Pojemniki zawierające produkty pośrednie lub substancje czynne, które są transportowane na zewnątrz i pozostają poza kontrolą producenta powinny być zaplombowane w taki sposób, by brak lub uszkodzenie plomby były wyraźnie widoczne, stanowiąc dla odbiorcy ostrzeżenie o możliwej niepożądanym zmianie zawartości, budzących zastrzeżenia pojemników

10 Przechowywanie i dystrybucja

10.1 Procedury magazynowania

- 10.10 Należy przeznaczyć odpowiednie pomieszczenia do przechowywania wszystkich materiałów we właściwych warunkach (na przykład kontrolowanie temperatury i wilgotności tam, gdzie jest to niezbędne). Należy przechowywać zapisy z kontroli tych warunków, jeżeli są one krytyczne dla zachowania właściwości materiału.
- 10.11 Jeżeli nie istnieje alternatywny system, zapobiegający pomyłkowemu wykorzystaniu materiałów w czasie kwarantanny, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych z rynku, należy wydzielić oddzielne strefy przeznaczone do tymczasowego przechowania tych materiałów, aż do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu.

10.2 Procedury dystrybucji

- 10.20 Dystrybucja substancji czynnych i produktów pośrednich przeznaczonych dla osób i przedsiębiorstw nie związanych z wytwórcą może być dokonana wyłącznie po zwolnieniu przez dział jakości. Substancje czynne i produkty pośrednie będące w kwarantannie mogą być przekazywane do innego działu będącego pod kontrolą producenta tylko wtedy, jeśli jest to zatwierdzone przez dział jakości i jeśli w miejscu przeznaczenia prowadzona jest odpowiednia i udokumentowana kontrola materiałów.
- 10.21 Substancje czynne i produkty pośrednie powinny być transportowane w sposób, który nie wpływa niekorzystnie na ich jakość.
- 10.22 Informacje o szczególnych warunkach transportu i przechowywania substancji czynnych i produktów pośrednich powinny być umieszczone na etykiecie.
- 10.23 Wytwórca powinien zapewnić, że Zleceniobiorca w zakresie transportu substancji czynnych lub produktów pośrednich, zna i przestrzega odpowiednie warunki transportu i przechowywania.
- 10.24 Powinien istnieć system ewidencji informacji o odbiorcach substancji czynnych i produktów pośrednich w sposób umożliwiający wycofanie danej serii z obrotu.

11 Kontrole laboratoryjne

11.1 Kontrole ogólne

- 11.10 Niezależny dział(y) jakości powinien/(powinny) mieć do swojej dyspozycji odpowiednie pomieszczenia laboratoryjne.
- 11.11 Powinny istnieć pisemne procedury opisujące pobieranie prób, badanie, zwalnianie lub odrzucanie materiałów oraz zapisywanie i przechowywanie danych laboratoryjnych. Zapisy laboratoryjne powinny być sporządzane zgodnie z pkt 6.6.
- 11.12 Wszystkie specyfikacje, plany poboru prób, oraz procedury badań laboratoryjnych powinny mieć naukowe podstawy, oraz zapewniać, że surowce, półprodukty, substancje czynne, etykiety i materiały opakowaniowe spełniają ustalone wymagania odnośnie ich jakości i/lub czystości. Specyfikacje i procedury badań laboratoryjnych powinny być zgodne z zamieszczonymi w dokumentacji rejestracyjnej. Dopuszcza się możliwość opracowania i użytkowania dodatkowych specyfikacji, nie uwzględnionych w dokumentach rejestracyjnych. Projekty specyfikacji, planów pobierania prób, procedur badań laboratoryjnych, a także wszelkie zmiany wprowadzane do dokumentów, powinny być opracowane lub wprowadzane przez odpowiedni dział/jednostkę organizacyjną, oraz przeglądane i zatwierdzone przez dział jakości.
- 11.13 Należy ustalić odpowiednie wymagania specyfikacji dla substancji czynnych. Specyfikacje te powinny odpowiadać przyjętym standardom jakości, a wymagania powinny uwzględniać przebieg procesu wytwarzania. Specyfikacje powinny obejmować kontrolę zanieczyszczeń (na przykład zanieczyszczenia organiczne, nieorganiczne oraz pozostałości rozpuszczalników). Jeżeli istnieje specyfikacja danej substancji czynnej określająca czystość mikrobiologiczną, należy ustalić i przestrzegać odpowiednich limitów działania dla całkowitej liczby drobnoustrojów i liczby drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli określono wymagania dotyczące zanieczyszczeń danej substancji czynnej endotoksynami, należy ustalić i przestrzegać odpowiednich limitów działania dla ilości endotoksyn.
- 11.14 Procedury badań laboratoryjnych powinny być przestrzegane, a wykonanie badań opisane w czasie wykonywania. Każde odstępstwo od wyżej opisanych procedur powinno być opisane i wyjaśnione.
- 11.15 Należy zbadać i wyjaśnić przyczynę każdego otrzymanego wyniku niezgodnego ze specyfikacją, według obowiązującej procedury. Procedura ta powinna formułować wymagania odnośnie analizy danych, oceny czy wystąpił istotny problem, przydzielania zadań w zakresie działań naprawczo-korygujących i przedstawienia wniosków.

Każde ponowne pobranie prób lub ponowne badanie mające miejsce po otrzymaniu wyniku niezgodnego ze specyfikacją, powinno być wykonywane zgodnie z obowiązującą procedurą.

- 11.16 Odczynniki i roztwory wzorcowe powinny być przygotowane i oznakowane zgodnie z pisemnymi procedurami. „Użyć do” daty, powinno mieć zastosowanie jako właściwe do odczynników analitycznych lub roztworów wzorcowych.
- 11.17 Należy pozyskać wzorce odniesienia odpowiednie do danego procesu wytwarzania substancji czynnych. Źródło pochodzenia każdego wzorca odniesienia powinno być udokumentowane. Powinny być przechowywane zapisy dotyczące zgodnego z zaleceniami dostawcy przechowywania i stosowania każdego wzorca odniesienia. Wzorce odniesienia pozyskane z oficjalnie uznanego źródła są zwykle używane z pominięciem badania, jeżeli były przechowywane w warunkach zgodnych z zaleceniami dostawcy.
- 11.18 Jeżeli nie ma możliwości pozyskania wzorca odniesienia z oficjalnie uznanego źródła, należy przygotować własny wzorec odniesienia. Dla dokładnego określenia tożsamości i czystości wzorca odniesienia należy przeprowadzić właściwe badania. Prowadzone badania powinny zostać odpowiednio udokumentowane.
- 11.19 Wzorce robocze powinny być odpowiednio przygotowane, jednoznacznie oznakowane, sprawdzane, zatwierdzane i odpowiednio przechowywane. Przed pierwszym użyciem wzorca roboczego należy porównać go z wzorcem odniesienia w celu wykazania zgodności obu wzorców. Każda seria wzorca roboczego powinna być poddawana okresowemu sprawdzeniu, zgodnie z zasadami zamieszczonymi w odpowiednim protokole.

11.2 Badanie produktów pośrednich i substancji czynnych

- 11.20 W celu określenia zgodności ze specyfikacją, dla każdej serii produktów pośrednich i substancji czynnych powinny być przeprowadzone odpowiednie badania laboratoryjne.
- 11.21 Dla każdej substancji czynnej należy ustalić profil zanieczyszczeń, zawierający opis zanieczyszczeń zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych obecnych w typowej wyprodukowanej serii w konkretnym, kontrolowanym procesie produkcyjnym. Określenie profilu zanieczyszczeń powinno obejmować określenie tożsamości zanieczyszczenia, lub podanie innego opisu zanieczyszczenia (przez podanie czasu retencji), poziom każdego wykrytego zanieczyszczenia, oraz klasyfikację zanieczyszczeń zidentyfikowanych (zanieczyszczenie nieorganiczne, organiczne, rozpuszczalnik). Profil zanieczyszczeń zwykle zależy od rodzaju procesu produkcyjnego i pochodzenia substancji czynnej. Zazwyczaj nie jest konieczne określanie profilu zanieczyszczeń dla substancji czynnej pochodzenia roślinnego lub otrzymanej z tkanek zwierzęcych. Aspekty biotechnologiczne zawarte są w Wytycznych ICH Q6B.
- 11.22 Profil zanieczyszczeń powinien być regularnie badany i porównywany z profilem zanieczyszczeń zadeklarowanym w procesie rejestracyjnym lub powinien być porównywany z odpowiednimi danymi historycznymi w celu określenia zmian jakości substancji czynnej, wynikających z modyfikacji dotyczących surowców, zmian parametrów urządzeń używanych do produkcji, lub zmian samego procesu produkcyjnego.
- 11.23 Każda seria produktu pośredniego i substancji czynnej dla których została określona jakość mikrobiologiczna, powinna być poddana odpowiednim badaniom mikrobiologicznym.

11.3 Walidacja procedur analitycznych – zobacz Rozdział 12.

11.4 Certyfikaty Analityczne

- 11.40 Na żądanie powinny być wydawane oryginały Certyfikatów Analitycznych każdej serii półproduktu lub substancji czynnej.

- 11.41 Na Certyfikacie Analitycznym powinny znajdować się informacje zawierające nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, stopień czystości lub inne cechy (gdzie ma to zastosowanie), numer serii oraz datę zwolnienia. Dla produktu pośredniego lub substancji czynnej o określonym terminie ważności, należy umieścić termin ważności na etykiecie będącej oznakowaniem produktu, oraz w Certyfikacie Analitycznym. Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, dla których podaje się termin powtórnego badania, informację o terminie powtórnego badania należy zamieścić na etykiecie będącej oznakowaniem produktu, lub w Certyfikacie Analitycznym.
- 11.42 Certyfikat powinien zawierać wykaz wszystkich badań przeprowadzonych zgodnie z odpowiednimi wytycznymi farmakopealnymi lub wymaganiami klienta, w tym limity akceptacji, oraz wartości liczbowe uzyskanych wyników (jeżeli wyniki badań można przedstawić w postaci liczbowej).
- 11.43 Certyfikaty powinny być opatrzone datą i podpisane przez upoważniony personel działu jakości oraz powinny zawierać nazwę, adres i numer telefonu oryginalnego producenta. W przypadku przeprowadzania badań analitycznych przez podmiot przepakowujący lub przetwarzający, Certyfikat powinien zawierać nazwę, adres i numer telefonu tego podmiotu oraz odniesienie do nazwy oryginalnego wytwórcy.
- 11.44 Jeżeli przedsiębiorstwo przepakowujące lub przetwarzające, pośrednik lub broker wydaje nowy Certyfikat Analityczny, lub, jeżeli nowy Certyfikat Analityczny jest wydawany dla tych przedsiębiorstw, powinien zawierać nazwę, adres i numer telefonu laboratorium, w którym wykonano analizy. Powinien on także zawierać odniesienie do nazwy i adresu oryginalnego wytwórcy, oraz do oryginalnego Certyfikatu Analitycznego, którego kopia powinna być dołączona.

11.5 Monitoring stabilności substancji czynnej

- 11.50 W celu monitorowania stabilności substancji czynnych należy opracować w formie dokumentu program ciągłego badania stabilności. Wyniki badań stabilności powinny być używane do potwierdzenia ustalonych warunków przechowywania/magazynowania, oraz do wyznaczania terminów ważności lub terminów powtórnego badania substancji czynnych.
- 11.51 Procedury badań stosowane do badania stabilności powinny być zwalidowane i powinny one umożliwiać uzyskanie wiarygodnych danych na temat stabilności badanych substancji.
- 11.52 Próby do badania stabilności powinny być przechowywane w opakowaniach naśladujących opakowania handlowe. Na przykład, jeżeli substancja czynna jest sprzedawana w workach umieszczonych w bębnach tekturowych, próby do badań stabilności mogą zostać zapakowane w worki wykonane z tego samego materiału włożone w bębny o mniejszej pojemności, wykonane z materiału o podobnym lub takim samym składzie co opakowania handlowe.
- 11.53 W celu wyznaczenia terminu ważności lub terminu powtórnego badania substancji czynnej należy w programie badań stabilności uwzględnić wyniki badań stabilności pierwszych trzech serii produkcyjnych tej substancji, przeznaczonych do celów handlowych. Dopuszcza się jednak przeprowadzenie badań stabilności mniej niż trzech serii produkcyjnych substancji czynnej, jeżeli na podstawie danych z poprzednich badań stwierdza się, że oczekiwana stabilność tej substancji wynosi przynajmniej 2 lata.
- 11.54 Następnie przynajmniej jedna seria w roku powinna być objęta programem badań stabilności (chyba, że w danym roku ani jedna seria nie została wyprodukowana) i badana co najmniej raz w roku w celu potwierdzenia stabilności
- 11.55 Dla substancji czynnych z krótkim okresem przydatności do użycia badania powinny być przeprowadzane częściej. Przykładowo, substancje biotechnologiczne/biologicznie czynne i inne o terminie przydatności do użycia krótszym niż jeden rok, powinny być badane co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie w odstępach trzymiesięcznych. Jeżeli istnieją dane potwierdzające, że

dana substancja czynna jest stabilna, dopuszcza się możliwość pominięcia niektórych analiz (badanie po 9 miesiącach).

- 11.56 Jeśli ma to zastosowanie, warunki przechowywania prób przeznaczonych do badań stabilności powinny być zgodne z wytycznymi ICH dotyczącymi stabilności.

11.6 Termin ważności i termin ponownego badania

- 11.60 Jeżeli produkt pośredni jest przemieszczany poza zasięg kontroli producenta, i jeśli dla danego produktu pośredniego podaje się termin ważności lub termin powtórnego badania, powinny być dostępne odpowiednie dane z badań stabilności (na przykład opublikowane dane, wyniki badań).

- 11.61 Termin ważności lub termin ponownego badania danej substancji czynnej powinny być ustalone na podstawie danych uzyskanych z badań stabilności. Powszechną praktyką jest podawanie terminu ponownego badania, nie terminu ważności.

- 11.62 Termin ważności lub termin powtórnego badania danej substancji czynnej może być wstępnie ustalony na podstawie badania stabilności serii pilotowych, wyprodukowanych w skali laboratoryjnej (półtechnicznej), jeżeli (1) serie pilotowe zostały wytworzone według metody produkcyjnej i zgodnie z procedurami, które są stosowane podczas wytwarzania serii produkcyjnych, przeznaczonych do celów handlowych; oraz (2) jakość substancji czynnej odpowiada jakości produktu wytwarzanego z przeznaczeniem dla celów handlowych.

- 11.63 Powinna zostać pobrana próba reprezentatywna w celu przeprowadzenia ponownego badania.

11.7 Próby archiwalne

- 11.70 Pakowanie i przechowywanie prób archiwalnych ma na celu umożliwienie przeprowadzenia oceny jakości serii substancji czynnej w przyszłości, a nie przyszłe badania stabilności.

- 11.71 Odpowiednio oznakowane próby archiwalne każdej serii każdej substancji czynnej powinny być przechowywane przez okres 1 roku po upływie terminu ważności danej serii, określonego przez wytwórcę, lub przez okres 3 lat od czasu dystrybucji tej serii, w zależności od tego, który z powyższych terminów jest odleglejszy. Dla substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania, analogiczne próby archiwalne powinny być przechowywane przez trzy lata po całkowitym zakończeniu dystrybucji danej serii przez wytwórcę.

- 11.72 Próba archiwalna powinna być przechowywana w takim samym opakowaniu, w jakim przechowywana jest substancja czynna, lub w opakowaniu analogicznym lub bardziej chroniącym jak opakowanie używane do celów handlowych. Wielkość próby archiwalnej powinna być wystarczająca do przeprowadzenia przynajmniej dwóch pełnych analiz zgodnych z metodyką podaną w odpowiedniej farmakopei, a jeśli nie istnieje monografia farmakopealna danej substancji – dwóch pełnych analiz umożliwiających stwierdzenie zgodności tej substancji z odpowiednią specyfikacją.

12 Walidacja

12.1 Polityka walidacji

- 12.10 Przedsiębiorstwo powinno udokumentować ogólną politykę, zamierzenia i podejście do walidacji, w tym walidacji procesów produkcyjnych, procedur czyszczenia, metod analitycznych, procedur kontroli procesu oraz systemów komputerowych. Należy także wyznaczyć osoby odpowiedzialne za planowanie, przegląd, zatwierdzanie i dokumentację każdej fazy walidacji.

- 12.11 Na etapie rozwoju, lub na podstawie danych historycznych, należy zidentyfikować parametry krytyczne oraz zdefiniować zakresy operacyjne. Powinny one obejmować:
- Zdefiniowanie własności krytycznych substancji czynnej;
 - Określenie parametrów procesu, które mogą wpływać na krytyczne własności jakościowe substancji czynnej;

- Określenie zakresu każdego krytycznego parametru procesu, który będzie zastosowany podczas rutynowego procesu produkcji i kontroli.
- 12.12 Walidacja powinna obejmować te operacje, które zostały uznane za krytyczne dla jakości i czystości substancji czynnej.

12.2 Dokumentacja walidacji

- 12.20 Powinien zostać ustanowiony pisemny protokół walidacji, określający jak ma być prowadzona walidacja poszczególnego procesu. Protokół powinien być oceniony i zatwierdzony przez dział jakości i inny, wyznaczony dział.
- 12.21 Protokół walidacji powinien określać krytyczne etapy procesu i kryteria akceptacji, jak również rodzaj walidacji jaka ma być przeprowadzona (retrospektywna, prospektywna, równoczesna) oraz liczbę cykli procesowych.
- 12.22 Raport walidacji, który odnosi się do danego protokołu walidacji powinien zawierać podsumowanie uzyskanych wyników, komentarze dotyczące zaobserwowanych odchyień, sformułowanie odpowiednich wniosków, w tym zmiany zalecane w celu skorygowania niezgodności.
- 12.23 Każda zmiana lub odchylenie od protokołu walidacji powinny być opisane i odpowiednio uzasadnione.

12.3 Kwalifikacja

- 12.30 Przed rozpoczęciem czynności związanych z walidacją procesu, powinna zostać zakończona odpowiednia kwalifikacja krytycznych urządzeń oraz systemów pomocniczych. Kwalifikację zwykle przeprowadza się przez wykonanie, pojedynczo lub razem, następujących czynności:
- Kwalifikacja Projektu (DQ): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że projekt pomieszczeń, urządzeń, i instalacji jest odpowiedni do realizacji zamierzonych działań.
 - Kwalifikacja Instalacyjna (IQ): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia lub instalacje są zgodne z zatwierdzonym projektem, zaleceniami producenta lub wymaganiami użytkownika.
 - Kwalifikacja Operacyjna (OQ): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia i instalacje działają poprawnie w całym zakresie zakładanych warunków operacyjnych.
 - Kwalifikacja Procesu (działania) (PQ): udokumentowane sprawdzenia i potwierdzenia, że urządzenia i instalacje pomocnicze, połączone w jedną funkcjonalną całość, mogą pracować efektywnie i powtarzalnie zgodnie zatwierdzoną metodą prowadzenia procesu i specyfikacjami.

12.4 Metodyka walidacji procesu

- 12.40 Walidacja Procesu (PV) jest udokumentowanym dowodem na to, że proces funkcjonujący w zakresie ustalonych wartości parametrów może efektywnie i powtarzalnie produkować produkty pośrednie lub substancje czynne, które spełniają wymagania wcześniej ustalonych specyfikacji i własności jakościowych.
- 12.41 Istnieją trzy rodzaje walidacji. Zalecana jest walidacja prospektywna, ale są wyjątki, w odniesieniu do których dopuszcza się inne rodzaje walidacji podane poniżej.
- 12.42 Walidacja prospektywna powinna zwykle być wykonywana dla wszystkich procesów wytwarzania substancji czynnej, zdefiniowanych w pkt 12.12. Walidacja prospektywna procesu wytwarzania danej substancji czynnej powinna być zakończona przed rozpoczęciem komercyjnej dystrybucji produktu leczniczego, wytworzonego z tej substancji.
- 12.43 Walidacja równoczesna może być przeprowadzona wtedy, kiedy dane dotyczące powtarzalności walidowanego procesu nie są dostępne, ze względu na to, że wyprodukowano niewystarczającą liczbę serii danej substancji czynnej, lub rzadko produkuje się substancję czynną, oraz serie substancji czynnej są produkowane w zwalidowanym procesie, który został zmodyfikowany. Dopuszcza się możliwość

zwolnienia i użycia do wytwarzania produktów leczniczych serii substancji czynnych wytworzonych w trakcie walidacji równoległej. W takim przypadku podstawą zwolnienia serii do obrotu handlowego powinno być dokładne monitorowanie procesu produkcyjnego oraz badanie jakości substancji czynnej.

12.44 Wyjątkowo dopuszcza się możliwość przeprowadzenia walidacji retrospektywnej dla dobrze znanego procesu, który został zastosowany bez znaczących zmian jakości substancji czynnej, będących następstwem zmian surowców, urządzeń, instalacji pomocniczych pomieszczeń, czy zmian w samym procesie produkcyjnym. Walidacja retrospektywna może być przeprowadzona, jeśli:

- (1) Zostały zidentyfikowane krytyczne atrybuty jakości substancji czynnej i krytyczne parametry procesu;
- (2) Zostały ustalone odpowiednie metody kontroli procesu oraz kryteria akceptacji;
- (3) Nie wystąpiły istotne odchylenia od procesu lub od ustalonej jakości produktu, wyniki z przyczyn innych niż błąd operatora lub awaria urządzeń, nie związana z odpowiedzialnością urządzeń,
- (4) Profil zanieczyszczeń został ustalony dla istniejącej substancji czynnej.

12.45 Serie wybrane do walidacji retrospektywnej powinny być reprezentatywne dla wszystkich serii wyprodukowanych podczas danego okresu, łącznie z wszystkimi seriami, które nie spełniły wymagań specyfikacji, a liczba serii powinna być wystarczająca dla wykazania powtarzalności procesu. Próby archiwalne mogą być poddane badaniom w celu uzyskania danych do retrospektywnej walidacji procesu.

12.5 Program walidacji procesu

12.50 Liczba cykli procesu, koniecznych do przeprowadzenia walidacji, zależy od złożoności procesu lub charakteru planowanych zmian w procesie. Do walidacji prospektywnej i równoczesnej powinny zostać użyte trzy kolejne udane serie produkcyjne jako podstawa, lecz w pewnych sytuacjach może zaistnieć konieczność przeprowadzenia większej liczby cykli dla udowodnienia powtarzalności procesu (wówczas, kiedy walidacji podlegają złożone procesy wytwarzania substancji czynnej lub procesy długotrwałe). W przypadku walidacji retrospektywnej, zazwyczaj dane z dziesięciu do trzydziestu kolejnych serii powinny być poddane badaniu w celu oceny powtarzalności procesu, ale dopuszcza się badanie mniejszej liczby serii jeżeli jest to uzasadnione.

12.51 Krytyczne parametry procesowe powinny być kontrolowane i monitorowane podczas procesu walidacji. Parametry procesu nie związane z jakością, takie jak zmienne parametry kontrolowane dla zminimalizowania zużycia energii elektrycznej lub zużycia urządzeń, nie muszą być objęte procesem walidacji.

12.52 Walidacja procesu powinna potwierdzić, że profil zanieczyszczeń każdej substancji czynnej mieści się w wymaganych granicach. Profil zanieczyszczeń powinien być porównywalny lub lepszy od danych historycznych lub tam, gdzie ma to zastosowanie, profilu określonego podczas procesu rozwoju lub profilu serii wykorzystywanych w podstawowych badaniach klinicznych lub toksykologicznych.

12.6 Okresowy przegląd systemów zwalidowanych

12.60 Systemy i procesy powinny być poddawane okresowej ocenie w celu sprawdzenia i potwierdzenia, że nadal funkcjonują prawidłowo, w sposób jaki został zwalidowany. Jeśli nie wprowadzono żadnych znaczących zmian do systemu lub procesu, a przegląd jakości potwierdza, że w wyniku funkcjonowania danego systemu lub procesu niezmiennie powstaje produkt spełniający wymagania odpowiedniej specyfikacji, wtedy zwykle nie ma potrzeby przeprowadzania rewalidacji.

12.7 Walidacja czyszczenia

12.70 Procedury czyszczenia powinny być walidowane. Ogólnie, walidacja czyszczenia powinna być ukierunkowana na sytuacje lub etapy procesu, w których zanieczyszczenie lub przenoszenie materiałów stwarza największe ryzyko dla jakości

substancji czynnej. Na przykład, we wczesnej fazie produkcji może nie być konieczne przeprowadzanie walidacji procedur czyszczenia urządzeń, jeżeli pozostałości są usuwane w kolejnych etapach oczyszczania.

- 12.71 Walidacja procedur czyszczenia powinna odzwierciedlać rzeczywisty sposób użytkowania urządzeń. Jeżeli różne substancje czynne lub półprodukty są produkowane za pomocą tych samych urządzeń i urządzenia są czyszczone według tej samej procedury, do walidacji czyszczenia można wybrać reprezentatywny półprodukt lub substancję czynną. Wybór ten powinien być dokonany z uwzględnieniem danych na temat rozpuszczalności substancji i trudności czyszczenia oraz obliczenia limitów pozostałości, które uwzględniają siłę działania, toksyczność i stabilność substancji.
- 12.72 Protokół walidacji czyszczenia powinien zawierać opis urządzeń, które mają być czyszczone, a także procedury, materiały, najwyższe dopuszczalne poziomy zanieczyszczeń, parametry, które mają być monitorowane i kontrolowane, a także stosowane metody analityczne. W protokole powinny być również określone próby, jakie należy pobrać, oraz sposób ich pobierania i oznakowywania.
- 12.73 W zależności od sytuacji próby pobiera się przez pobieranie wymazów, płukanie lub innymi metodami (bezpośredniej ekstrakcji), w celu wykrycia zarówno nierozpuszczalnych jak i rozpuszczalnych pozostałości. Stosowane metody pobierania prób powinny umożliwiać ilościowe oznaczenia pozostałości znajdujących się na powierzchniach urządzeń po czyszczeniu. Pobieranie prób metodą wymazów może być niepraktyczne, jeśli powierzchnie z którymi kontaktuje się produkt są trudno dostępne z powodu budowy urządzenia lub ze względu na ograniczenia wynikające z procesu (wówczas, kiedy próby należy pobrać z wewnętrznych powierzchni przewodów, rur przesyłowych, reaktorów z małymi otworami lub wypełnionych toksycznymi materiałami, a także z małych, zaawansowanych technologicznie urządzeń takich, jak mikronizery i mikrofluidyzatory).
- 12.74 Należy stosować zwalidowane metody analityczne o czułości umożliwiającej wykrycie pozostałości lub zanieczyszczeń. Granica wykrywalności każdej stosowanej metody powinna być wystarczająca dla wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń na minimalnym ustalonym poziomie. Dla każdej metody należy ustalić osiągnięty poziom odzysku. Limity pozostałości powinny mieć uzasadnienie praktyczne, powinny być osiągalne, weryfikowalne i wyznaczone dla najbardziej szkodliwych pozostałości. Limity mogą być ustalone na podstawie danych o farmakologicznym, toksykologicznym lub fizjologicznym działaniu substancji czynnej lub jej najbardziej szkodliwego składnika.
- 12.75 Badania wykonywane w czasie czyszczenia i sanityzacji urządzeń powinny obejmować zanieczyszczenia mikrobiologiczne i zanieczyszczenia endotoksynami, w przypadku procesów, w których istnieje konieczność zredukowania całkowitej liczby drobnoustrojów lub endotoksyn w substancji czynnej, lub innych procesów w których takie zanieczyszczenia stanowiłyby problem (w przypadku wytwarzania niejałowej substancji czynnej, przeznaczonej do wytwarzania jałowych produktów leczniczych).
- 12.76 Zwalidowane procedury czyszczenia powinny być regularnie kontrolowane w celu zapewnienia, że zachowują wymaganą skuteczność i mogą być stosowane w trakcie rutynowej produkcji. Czystość urządzeń może być monitorowana przy zastosowaniu badań analitycznych i, jeśli to możliwe, wizualnie. Ocena wizualna powinna umożliwić wykrycie znacznych zanieczyszczeń skoncentrowanych na małych powierzchniach, które mogłyby pozostać nie wykryte, jeżeli monitorowanie czystości byłoby ograniczone do pobierania prób lub wykonywania analiz laboratoryjnych.

12.8 Walidacja metod analitycznych

- 12.80 Metody analityczne powinny być zwalidowane. Odstępstwo od powyższej zasady dopuszczalne jest jedynie wówczas, kiedy stosowane metody są opisane w

- odpowiedniej farmakopei lub innych uznanych materiałach źródłowych. Niemniej jednak, odpowiedniość wszystkich stosowanych metod badawczych powinna zostać sprawdzona i udokumentowana w rzeczywistych warunkach stosowania.
- 12.81 Metody powinny być walidowane zgodnie z wytycznymi ICH, dotyczącymi walidacji metod analitycznych. Zakres przeprowadzonej walidacji metody analitycznej powinien odzwierciedlać przeznaczenie tej metody i etap procesu produkcji substancji czynnej, w którym jest stosowana.
 - 12.82 Przed rozpoczęciem walidacji metod analitycznych należy przeprowadzić kwalifikację aparatury laboratoryjnej.
 - 12.83 Powinny być przechowywane kompletne zapisy dotyczące każdej modyfikacji zwalidowanych metod analitycznych. Zapisy te powinny obejmować przyczynę modyfikacji i zawierać dane potwierdzające, że wyniki uzyskane zmienioną metodą są równie dokładne i wiarygodne, jak wyniki otrzymane oryginalną metodą przed wprowadzeniem zmiany.

13 Kontrola zmian

- 13.10 Powinien zostać ustanowiony formalny system kontroli zmian w celu dokonywania oceny wszystkich zmian, które mogą mieć wpływ na produkcję i kontrolę produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 13.11 Należy opracować pisemne procedury dotyczące identyfikacji, dokumentowania, przeglądu i zatwierdzania zmian surowców, specyfikacji, metod analitycznych, pomieszczeń, instalacji wspomagających, urządzeń (w tym sprzętu komputerowego), etapów technologicznych, etykietowania i materiałów opakowaniowych oraz oprogramowania.
- 13.12 Wszystkie propozycje zmian dotyczących zagadnień objętych wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania powinny być zaplanowane, ocenione i zatwierdzone przez odpowiednie działy organizacyjne, a następnie ocenione i zatwierdzone przez dział jakości.
- 13.13 Powinien zostać oceniony potencjalny wpływ proponowanych zmian na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych. Procedura klasyfikacji może pomóc w ustaleniu zakresu badań, walidacji i dokumentacji, niezbędnych dla uzasadnienia zmian w zwalidowanym procesie. Zmiany mogą być klasyfikowane (jako drobne lub istotne) w zależności od charakteru i wielkości zmian a także wpływu, jaki te zmiany mogą wywrzeć na proces. Decyzja o wykonaniu dodatkowych badań i walidacji, potwierdzających zasadność wprowadzania zmiany w zwalidowanym procesie, powinna wynikać z przesłanek naukowych.
- 13.14 W czasie implementacji zatwierdzonych zmian należy podjąć odpowiednie kroki, aby zapewnić, że wszystkie dokumenty, które powinny być zmodyfikowane ze względu na wprowadzaną zmianę, rzeczywiście są aktualizowane.
- 13.15 Należy dokonać oceny pierwszych serii wyprodukowanych przy zastosowaniu zmienionego procesu lub zbadanych przy zastosowaniu zmienionej metody analitycznej.
- 13.16 Należy ocenić potencjalny wpływ krytycznych zmian na ustalony termin ważności i termin ponownego badania. Jeżeli jest to konieczne, próby produktów pośrednich lub substancji czynnych wyprodukowanych w zmodyfikowanym procesie należy poddać przyśpieszonym badaniom stabilności lub dodać je do programu monitoringu stabilności.
- 13.17 Wytwórcy produktów leczniczych powinni być powiadamiani przez producentów substancji czynnych o wprowadzaniu zmian w procesie produkcji i procedurach kontroli procesu, jeśli zmiany te mogą wpływać na jakość danej substancji czynnej.

14 Odrzucanie i ponowne wykorzystanie materiałów

14.1 Odrzucanie

14.10 Produkty pośrednie i substancje czynne, które nie spełniają wymagań ustalonych specyfikacji, powinny zostać jako takie zidentyfikowane i poddane kwarantannie. Te produkty pośrednie i substancje czynne mogą zostać przetworzone lub przerobione jak opisano poniżej. Końcowe przeznaczenie odrzuconych materiałów powinno zostać udokumentowane.

14.2 Powtórne przetwarzanie.

14.20 Zazwyczaj dopuszcza się powtórne wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także nie spełniających wymagań odpowiedniej specyfikacji, z powrotem do procesu, i przetworzenie tej substancji poprzez powtórzenie etapu krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (destylacji, filtracji, chromatografii, mielenia), będących częścią rutynowego procesu produkcyjnego. Jednakże, jeżeli takie powtórne przetwarzanie jest stosowane w przypadku produkcji większości serii, powinno ono być uznane za część rutynowego procesu produkcyjnego.

14.21 Kontynuacja etapu procesu po tym, jak wykonane badania kontroli procesu wykazują, że ten etap jest niezakończony, jest uważana za część normalnego procesu. Nie jest to uważane za powtórne przetwarzanie.

14.22 Wprowadzanie nieprzereagowanego materiału z powrotem do procesu i powtarzanie reakcji chemicznej jest uważane za powtórne przetwarzanie, chyba, że powtórzenie reakcji jest integralną częścią procesu. Takie powtórne przetwarzanie powinna poprzedzać dokładna ocena w celu zapewnienia, że nie ma ono niekorzystnego wpływu na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych spowodowanego potencjalnym powstaniem produktów ubocznych lub nadmiernie przereagowanych materiałów.

14.3 Przerabianie

14.30 Przed podjęciem decyzji o przerobieniu serii, nie spełniającej wymagań odpowiednich specyfikacji lub ustanowionych standardów, należy przeprowadzić postępowanie wyjaśniające w celu określenia przyczyn wystąpienia niezgodności.

14.31 Serie, które zostały przerobione powinny być poddane odpowiedniej ocenie i badaniom, w tym, jeśli jest to wskazane, także badaniu stabilności, a dokumentacja przerabianego produktu powinna wykazywać, że jakość tego produktu jest równoważna jakości produktu wytworzonego podczas oryginalnego procesu. Walidacja równoczesna jest często właściwą walidacją w stosunku do procedur przerabiania. Pozwala to na zdefiniowanie w protokole walidacyjnym procedury przerobienia serii, opisanie sposobu realizacji tej procedury oraz oczekiwanych wyników. Jeżeli ma być przerobiona tylko jedna seria, po zakończeniu przerabiania i opracowaniu raportu seria ta może być zwolniona, o ile stwierdzono jej zgodność z odpowiednimi wymaganiami.

14.32 Należy opracować procedury porównywania profilu zanieczyszczeń każdej przerobionej serii substancji czynnej z profilem zanieczyszczeń serii wytwarzanej w toku rutynowego procesu. Jeżeli rutynowe metody analityczne są nieodpowiednie do oceny jakości przerobionej serii, należy zastosować metody dodatkowe.

14.4 Odzyskiwanie materiałów i rozpuszczalników

14.40 Dopuszcza się odzyskiwanie (z macierzystych roztworów lub filtratów) substratów, produktów pośrednich lub substancji czynnych, pod warunkiem, że istnieją zatwierdzone procedury odzyskiwania a odzyskany materiał spełnia wymagania specyfikacji odpowiednie do ich zamierzonego użycia.

14.41 Rozpuszczalniki mogą być odzyskiwane i ponownie wykorzystywane w tym samym lub w innych procesach przy założeniu, że procedury odzyskiwania podlegają

kontroli i monitorowaniu w celu potwierdzenia, przed ponownym wykorzystaniem lub wymieszaniem rozpuszczalników z innymi zwolnionymi materiałami, że jakość tych rozpuszczalników jest zgodna z odpowiednimi wymaganiami.

- 14.42 Nowe i odzyskane rozpuszczalniki lub odczynniki mogą być łączone, jeżeli odpowiednie badania wykażą, że są one odpowiednie do wszystkich procesów produkcyjnych w których mogą być użyte.
- 14.43 Zastosowanie odzyskanych rozpuszczalników, roztworów macierzystych i innych odzyskanych materiałów powinno być odpowiednio udokumentowane.

14.5 Zwroty

- 14.50 Zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne powinny zostać odpowiednio oznakowane i poddane kwarantannie.
- 14.51 Jeżeli istnieją wątpliwości, w jakich warunkach były przechowywane i transportowane zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne, lub, jeśli stan pojemników budzi zastrzeżenia, zwrócone produkty pośrednie i substancje czynne powinny być przetworzone, przerobione lub zniszczone.
- 14.52 Powinny być prowadzone zapisy dotyczące zwróconych produktów pośrednich lub substancji czynnych. Dokumentacja każdego zwrotu powinna obejmować:
- Nazwę i adres zwracającego,
 - Nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, numer serii i zwróconą ilość,
 - Powód zwrotu,
 - Wszelkie decyzje dotyczące użycia lub zniszczenia zwróconego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

15 Reklamacje i wycofania

- 15.10 Wszystkie reklamacje związane z jakością produktu, zgłoszone ustnie lub pisemnie, powinny być zapisane i poddane postępowaniu wyjaśniającemu, zgodnie z pisemną procedurą.
- 15.11 Rejestr reklamacji powinien uwzględniać:
- Nazwę i adres składającego reklamację;
 - Nazwisko (i jeśli jest to uzasadnione także tytuł) i numer telefonu osoby składającej reklamację;
 - Charakter reklamacji (łącznie z nazwą i numerem serii substancji czynnej);
 - Datę przyjęcia reklamacji;
 - Opis wstępnie podjętych działań wyjaśniających (w tym terminy i tożsamość osoby podejmującej działania);
 - Opis wszystkich podjętych kolejnych działań,
 - Odpowiedź wysłaną przez producenta do składającego reklamację (łącznie z datą wysłania odpowiedzi);
 - Kończącą decyzję dotyczącą serii bądź szarzy produktów pośrednich lub substancji czynnej.
- 15.12 Zapisy dotyczące reklamacji powinny być przechowywane w celu oceny trendów, częstotliwości i wagi reklamacji danego produktu, a także mając na względzie podejmowanie dodatkowych natychmiastowych działań naprawczych, jeżeli jest to konieczne.
- 15.13 Powinna istnieć pisemna procedura określająca warunki, w których należy rozważyć wycofanie serii produktu pośredniego lub substancji czynnej z obrotu.
- 15.14 Procedura wycofania serii produktu z obrotu powinna określać, kto powinien uczestniczyć w ocenie informacji o wycofaniu, kto powinien zostać poinformowany o wycofaniu, w jaki sposób inicjuje się proces wycofania i jak należy postępować z wycofanym materiałem.
- 15.15 W sytuacji poważnej lub potencjalnie zagrażającej życiu pacjentów producent powinien:

- (a) poinformować o zaistniałej sytuacji odpowiednie władze lokalne, krajowe lub międzynarodowe,
- (b) konsultować dalsze postępowanie z władzami określonymi w literze (a).

16 Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria)

- 16.10 Wszyscy wytwórcy kontraktowi (łącznie z laboratoriami) powinni spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w tym Załączniku. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym oraz na zachowanie odtwarzalności wszystkich prowadzonych działań.
- 16.11 Wytwórcy kontraktowi (łącznie z laboratoriami) powinni być oceniani przez zleceniodawcę w celu uzyskania potwierdzenia zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania specyficznych operacji prowadzonych przez wytwórcę kontraktowego.
- 16.12 Powinna istnieć pisemna, zatwierdzona umowa pomiędzy zleceniodawcą a zleceniobiorcą, szczegółowo określająca odpowiedzialność obu stron w zakresie przestrzegania zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania, obejmująca także zagadnienia kontroli jakości.
- 16.13 Umowa powinna pozwalać zleceniodawcy na przeprowadzenie w budynkach zleceniobiorcy audytu oceniającego zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania.
- 16.14 Tam, gdzie jest dopuszczalne podzlecenie wykonania niektórych operacji, zleceniobiorca nie może, bez zgody zleceniodawcy poprzedzonej oceną i zatwierdzeniem nowych uzgodnień, zlecać podmiotowi trzeciemu pracy zleconej na mocy umowy.
- 16.15 Dokumentacja produkcyjna i laboratoryjna powinna być przechowywana w miejscu, w którym prowadzona jest dana działalność i powinna być łatwo dostępna.
- 16.16 Nie wolno dokonywać zmian w procesie, sprzęcie, metodach badań, specyfikacjach lub innych wymagań określonych umową bez uprzedniego poinformowania o tym zleceniodawcy i uzyskania od niego zgody.

17 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy oraz przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania)

17.1 Zastosowanie

- 17.10 Ten Rozdział ma zastosowanie do każdej strony innej niż oryginalny wytwórca, mającej odpowiednie uprawnienia do sprzedaży, przepakowywania, przeetykietowywania, transportowania, dystrybucji i przechowywania substancji czynnych lub produktów pośrednich.
- 17.11 Wszyscy agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, podmioty przepakowujące i przeetykietowujące, powinni spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w tym Załączniku.

17.2 Odtwarzalność informacji o dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich

- 17.20 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni przechowywać pełną dokumentację umożliwiającą prześledzenie historii dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich. Dokumenty, które powinny być przechowywane i dostępne obejmują:
 - Nazwę oryginalnego producenta,
 - Adres oryginalnego producenta,
 - Dokumenty zamówień,
 - Listy przewozowe (dokumenty transportowe),
 - Dokumenty przyjęcia,
 - Nazwę lub oznaczenie substancji czynnej lub produktu pośredniego,
 - Numer serii nadany przez producenta,
 - Zapisy dotyczące transportu i dystrybucji,

- Wszystkie autentyczne Certyfikaty Analityczne, łącznie z tymi, pochodzącymi od oryginalnego wytwórcy,
- Termin ponownego badania lub termin ważności.

17.3 Zarządzanie jakością

- 17.30 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni ustanowić, udokumentować i wdrożyć skuteczny system zarządzania jakością, zgodnie z opisem zamieszczonym w Rozdziale 2 Załącznika.

17.4 Przepakowywanie, przeetykietowywanie i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich

- 17.40 W celu zapewnienia identyfikowalności i czystości substancji czynnych i produktów pośrednich oraz w celu zapobiegania pomieszaniu materiałów, przepakowywanie, wtórne oznakowywanie etykietami i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich powinno być realizowane pod kontrolą, prowadzoną zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, zamieszczonymi w niniejszym Załączniku.
- 17.41 Przepakowywanie powinno być prowadzone w odpowiednich warunkach środowiskowych w celu uniknięcia zanieczyszczenia z otoczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

17.5 Stabilność

- 17.50 Badania stabilności w celu uzasadnienia przyznanego terminu ważności lub terminu ponownego badania powinny być prowadzone w przypadku, gdy substancja czynna lub produkt pośredni jest przepakowany do innego typu pojemnika niż ten stosowany przez producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego.

17.6 Przepływ informacji

- 17.60 Agenci, brokerzy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni przekazywać klientowi wszystkie otrzymane od producenta informacje dotyczące jakości substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz uregulowań prawnych w tym zakresie, a także informacje od klienta do producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego.
- 17.61 Agent, broker, handlowiec, dystrybutor, przedsiębiorca przepakowujący i przeetykietowujący, który dostarcza daną substancję czynną lub produkt pośredni klientowi, powinien udostępnić nazwę oryginalnego producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz numer serii będącej przedmiotem dostawy.
- 17.62 Agent powinien także udzielić informacji o tożsamości producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego. Producent może odpowiadać bezpośrednio przed odpowiednimi władzami, lub poprzez autoryzowanych przedstawicieli, w zależności od powiązań prawnych, istniejących między autoryzowanymi przedstawicielami, a oryginalnym producentem substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym kontekście „autoryzowany” oznacza autoryzowany przez producenta).
- 17.63 Powinny być spełnione szczegółowe wytyczne dotyczące Certyfikatów Analizy, zamieszczone w Rozdziale 11.4.

17.7 Postępowanie z reklamacjami i wycofaniami

- 17.70 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinny przechowywać zapisy dotyczące reklamacji oraz wycofywania produktu z rynku, jak to podano w Rozdziale 15 dla wszystkich produktów, które były przedmiotem zainteresowania danego agenta.
- 17.71 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni wspólnie z oryginalnym producentem substancji czynnej lub produktu pośredniego dokonać przeglądu reklamacji w celu określenia, czy istnieje konieczność podjęcia dalszych działań, zarówno w stosunku do klientów, którzy otrzymali reklamowaną substancję czynną lub produkt pośredni, jak również w stosunku do odpowiednich władz, albo obu tych podmiotów. Właściwa z

zainteresowanych stron (producent lub pośrednik) powinna przeprowadzić i udokumentować przebieg postępowania wyjaśniającego przyczyny reklamacji lub wycofania produktu z rynku. Postępowanie wyjaśniające przyczyny reklamacji lub wycofania powinno być przeprowadzane i dokumentowane przez odpowiednią stronę.

- 17.72 Jeżeli reklamacja odnosi się do oryginalnego wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego, zapis dotyczący reklamacji, dokonywany przez agentów, brokerów, handlowców, dystrybutorów, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinien zawierać wszelkie odpowiedzi na reklamację, otrzymane od oryginalnego producenta substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym datę i udzielone wyjaśnienia).

17.8 Postępowanie ze zwrotami

- 17.80 Postępowanie w przypadku zwrotów powinno być zgodne z opisem zamieszczonym w Rozdziale 14.52. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinny przechowywać dokumentację o zwróconych substancjach czynnych i produktach pośrednich.

18. Specjalne wytyczne dotyczące substancji czynnych wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej /fermentacji

18.1 Zasady ogólne

- 18.10 Rozdział 18 ma na celu omówienie specyficznej kontroli jakości substancji czynnych i produktów pośrednich wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji, prowadzonej przy użyciu organizmów naturalnie występujących lub rekombinowanych, w aspektach, które w poprzednich Rozdziałach nie zostały omówione w wystarczająco wyczerpujący sposób. Rozdział ten nie powinien być traktowany jako niezależny od pozostałych, lecz jako uzupełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania omówionych w pozostałych Rozdziałach niniejszego załącznika. Zasady fermentacji stosowane w „klasycznych” procesach produkcji małych cząsteczek i zasady obowiązujące przy prowadzeniu procesów wykorzystujących rekombinowane i nie rekombinowane organizmy do produkcji białek lub polipeptydów są takie same, jednak oba rodzaje procesów różnią się zakresem kontroli. Tam, gdzie znajduje to zastosowanie praktyczne, w Rozdziale tym będą omówione te różnice. Ogólnie, zakres kontroli procesów biotechnologicznych stosowanych do produkcji białek i polipeptydów jest większy niż dla procesów klasycznej fermentacji.
- 18.11 Określenie „proces biotechnologiczny” (biotech) odnosi się do wykorzystania w produkcji substancji czynnej komórek lub organizmów, które powstały lub zostały zmodyfikowane na drodze rekombinacji DNA, hybrydyzacji DNA, lub na drodze innych technologii. Substancje czynne produkowane w toku procesów biotechnologicznych zazwyczaj składają się z substancji o dużej masie cząsteczkowej, takich jak białka i polipeptydy, dla których specyficzne wytyczne są podane w tym Rozdziale. Niektóre substancje czynne o małej masie cząsteczkowej, takie jak antybiotyki, aminokwasy, witaminy i węglowodany, mogą być również produkowane za pomocą technologii wykorzystującej rekombinację DNA. Zakres kontroli dla tych rodzajów substancji czynnych jest podobny do stosowanego w klasycznej fermentacji.
- 18.12 Określenie „klasyczna fermentacja” odnosi się do procesów produkcji substancji czynnych, wykorzystujących mikroorganizmy istniejące w naturze lub modyfikowane metodami konwencjonalnymi (napromienianiem lub mutagenezą chemiczną). Substancje czynne produkowane za pomocą klasycznej fermentacji są to zazwyczaj produkty o małej masie cząsteczkowej, antybiotyki, aminokwasy, witaminy lub węglowodany.

- 18.13 Produkcja substancji czynnych lub produktów pośrednich na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji obejmuje procesy biologiczne, takie jak namnażanie komórek lub ekstrakcja i oczyszczanie materiału pochodzącego z żywych organizmów. Pewne dodatkowe procesy, takie jak modyfikacja fizyko-chemiczna, mogą być także częścią procesu produkcyjnego. Stosowane surowce (pożywki, składniki roztworów buforowych) mogą umożliwiać wzrost mikroorganizmów będących zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi.
- W pewnych przypadkach, ze względu na źródło pochodzenia, metodę przygotowania, lub zamierzone zastosowanie danej substancji czynnej lub produktu pośredniego, może istnieć konieczność kontroli, zanieczyszczenia drobnoustrojami, wirusami lub endotoksynami w czasie monitorowania procesu produkcyjnego.
- 18.14 Powinno się ustanowić odpowiednie kontrole na wszystkich etapach wytwarzania w celu zapewnienia wymaganej jakości produktów pośrednich lub substancji czynnej. Pomimo tego, że niniejsze wytyczne obejmują zakresem proces od etapu hodowli komórkowej/fermentacji, należy mieć na uwadze konieczność prowadzenia odpowiedniej kontroli także podczas prowadzenia wcześniejszych etapów produkcji (przygotowywania banku komórkowego). Niniejsze wytyczne odnoszą się do etapu hodowli komórkowej/fermentacji od momentu, w którym pozyskuje się bank komórkowy, w celu wykorzystania w produkcji.
- 18.15 W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia należy używać odpowiedniego wyposażenia oraz prowadzić kontrolę środowiska. Kryteria akceptacji dotyczące parametrów środowiska i częstotliwości ich monitorowania powinny być wyznaczane z uwzględnieniem etapu produkcji i warunków produkcji (otwartych, zamkniętych albo izolowanych).
- 18.16 W zasadzie kontrola procesu powinna obejmować:
- Utrzymywanie roboczego banku komórek (tam gdzie jest to konieczne);
 - Prawdliwość inokulacji i wzrostu hodowli;
 - Kontrola krytycznych parametrów prowadzenia procesu fermentacji/hodowli komórkowej;
 - Monitorowanie procesu wzrostu komórek, ich żywotności (dla większości procesów hodowli komórkowej) i produktywności tam gdzie ma to zastosowanie;
 - Procedury zbioru i oczyszczania których celem jest usunięcie komórek, pozostałości komórkowych i składników pożywek przy jednoczesnym zabezpieczeniu produktu pośredniego lub substancji czynnej przed zanieczyszczeniem (szczególnie mikrobiologicznym) i przed pogorszeniem jakości;
 - Monitorowanie obciążenia biologicznego oraz tam, gdzie jest to konieczne, poziomu endotoksyn na odpowiednich etapach produkcji,
 - Sposoby zabezpieczenia przed skażeniem wirusami, zgodnie z wytycznymi ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.
- 18.17 Jeżeli jest to uzasadnione, należy udowodnić skuteczność usuwania składników pożywek, białek komórek żywiciela użytego do produkcji, innych zanieczyszczeń związanych z procesem, zanieczyszczeń związanych z produktem i wszelkich innych zanieczyszczeń.

18.2 Utrzymywanie banku komórek i prowadzenie zapisów

- 18.20 Dostęp do banku komórkowego powinien być ograniczony wyłącznie do upoważnionego personelu.
- 18.21 Banki komórkowe powinny być przechowywane w warunkach zapewniających zachowanie żywotności komórek i zapobiegających zanieczyszczeniom.
- 18.22 Należy przechowywać zapisy dotyczące wykorzystania fiolek z banków komórkowych oraz warunków ich przechowywania.

- 18.23 Tam, gdzie ma to zastosowanie, banki komórkowe powinny być okresowo monitorowane w celu określenia ich przydatności do użycia.
- 18.24 Wyczerpujące omówienie zagadnień związanych z bankiem komórkowym znajduje się w wytycznych ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.

18.3 Hodowla komórkowa/fermentacja

- 18.30 W przypadku konieczności uzupełnienia substratów komórkowych, pożywek, roztworów buforowych lub gazów w warunkach aseptycznych, należy o ile to możliwe używać systemów zamkniętych lub izolowanych. Jeżeli inokulacja pierwszego lub kolejnych zbiorników, albo operacje uzupełniania pożywek lub roztworów buforowych są prowadzone w otwartych zbiornikach, powinien istnieć system kontroli i odpowiednie procedury, mające na celu minimalizację ryzyka zanieczyszczenia.
- 18.31 Jeżeli jakość substancji czynnej może być zagrożona zanieczyszczeniem mikrobiologicznym, operacje przebiegające w otwartych naczyniach powinny być wykonywane w boksie biologicznie bezpiecznym lub w środowisku podobnie kontrolowanym.
- 18.32 Personel powinien być odpowiednio ubrany i w czasie pracy z hodowlami zachowywać odpowiednie środki ostrożności.
- 18.33 Krytyczne parametry operacyjne (na przykład temperatura, pH, parametry mieszania, dodawanie gazów, ciśnienie) powinny być monitorowane w celu zapewnienia zgodności z ustalonym procesem. Wzrost komórek, ich żywotność (dla większości procesów hodowli komórkowej) i tam, gdzie ma to zastosowanie, także ich produktywność powinny także być monitorowane. Parametry krytyczne będą różne dla różnych procesów, a w przypadku klasycznej fermentacji niektóre parametry (żywotność komórek) mogą nie być monitorowane.
- 18.34 Urządzenia do prowadzenia hodowli komórkowej powinny być czyszczone i sterylizowane po użyciu. Jeżeli jest to potrzebne, urządzenia do fermentacji powinny być czyszczone i poddawane sanityzacji lub sterylizacji.
- 18.35 Pożywki powinny być sterylizowane przed użyciem, jeśli jest to konieczne ze względu na zachowanie jakości substancji czynnej.
- 18.36 Powinny istnieć odpowiednie procedury mające na celu wykrywanie zanieczyszczeń i określanie działań naprawczych podejmowanych w przypadku wystąpienia zanieczyszczenia. Procedury te powinny zawierać zasady oceny wpływu zanieczyszczenia na produkt oraz opis czyszczenia urządzeń przed produkcją następných serii. Organizmy obce wykryte podczas procesów fermentacji powinny zostać zidentyfikowane i jeśli to konieczne należy ocenić wpływ ich obecności na jakość produktu. Wyniki takiej oceny powinny być uwzględnione przy podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu z wytworzonym materiałem.
- 18.37 Powinny być prowadzone zapisy dotyczące stwierdzonych przypadków zanieczyszczenia.
- 18.38 Dla sprzętu używanego w produkcji kampanijnej muszą być opracowane, zwalidowane procedury czyszczenia zapewniające zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.

18.4 Zbiór, izolowanie i oczyszczanie

- 18.40 Etapy zbioru, mające na celu zarówno usunięcie komórek lub ich elementów składowych, jak i zebranie elementów składowych komórek, powstałych po rozpadzie komórek, w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia powinny być prowadzone w wyznaczonych miejscach i w określonych urządzeniach.
- 18.41 Procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie lub inaktywacja organizmów stosowanych podczas produkcji oraz eliminacja pozostałości komórkowych i składników pożywek (przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka

- rozkładu, zanieczyszczenia i utraty jakości) powinny zapewniać otrzymanie produktu pośredniego lub substancji czynnej o odpowiedniej jakości.
- 18.42 Cały sprzęt po użyciu powinien być odpowiednio wyczyszczony i, jeśli ma to zastosowanie, sanityzowany. Dopuszcza się wielokrotne prowadzenie produkcji serii z pominięciem etapu czyszczenia, jeśli nie powoduje to obniżenia jakości danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.
- 18.43 Jeżeli używa się otwartych systemów, oczyszczanie powinno być prowadzone w warunkach środowiska odpowiednich dla zachowania jakości produktu.
- 18.44 Jeżeli sprzęt jest używany do różnych produktów, może okazać się właściwe przeprowadzenie dodatkowych czynności kontrolnych, takich jak użycie dedykowanych żywic chromatograficznych lub dodatkowych badań.

18.5 Etapy usuwania/inaktywacji wirusów

- 18.50 W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z wytycznymi ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.
- 18.51 W przypadku niektórych procesów, etapy usuwania i inaktywacji wirusów są etapami krytycznymi i powinny być przeprowadzane w zakresie zwalidowanych parametrów.
- 18.52 Powinny zostać podjęte odpowiednie środki ostrożności w celu zabezpieczenia materiału, który został poddany operacji usuwania/inaktywacji wirusów, przed potencjalnym wirusowym zanieczyszczeniem pochodzącym z materiału znajdującego się we wcześniejszej fazie procesu (poprzedzającej usuwanie/inaktywację wirusów). W celu zminimalizowania zagrożenia powtórnego zanieczyszczenia wirusami, procesy w otwartych urządzeniach powinny być prowadzone w wyznaczonych miejscach, oddzielonych od miejsc, w których prowadzone są inne czynności produkcyjne, i obsługiwanych przez oddzielne instalacje wentylacyjne.
- 18.53 Ten sam sprzęt zwykle nie jest używany w różnych etapach oczyszczania. Jednakże, jeżeli ma być używany ten sam sprzęt, przed ponownym użyciem należy go poddać odpowiedniemu czyszczeniu i sanityzacji. Należy także podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia wirusów z poprzedzających etapów (poprzez sprzęt lub środowisko).

19 Substancje czynne przeznaczone do stosowania w badaniach klinicznych

19.1 Zasady ogólne

- 19.10 Nie wszystkie czynności kontrole opisane w poprzednich Rozdziałach niniejszego Załącznika, są odpowiednie w przypadku produkcji nowej substancji czynnej do celów badawczych. Rozdział 19 zawiera szczegółowe wytyczne, których zastosowanie ogranicza się do produkcji nowej substancji czynnej.
- 19.11 Czynności kontrolne wykonywane w czasie produkcji substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinny uwzględniać etap rozwoju produktu leczniczego, którego składnikiem jest dana substancja czynna. Procedury prowadzenia procesu oraz procedury badań powinny być na tyle elastyczne, żeby umożliwiały wprowadzanie stosownych zmian wraz z rozwojem wiedzy o procesie oraz z postępem prac nad produktem leczniczym od badań przedklinicznych i do etapów badań klinicznych. Kiedy prace nad rozwojem produktu leczniczego osiągną etap, w którym substancja czynna służy do wyprodukowania produktu leczniczego przeznaczonego do badań klinicznych, wytwórcy powinni zapewnić, że substancja czynna jest wytwarzana w odpowiednich pomieszczeniach, przy użyciu odpowiednich procedur produkcji i kontroli w celu zapewnienia jakości danej substancji czynnej.

19.2 Jakość

- 19.20 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinna przebiegać zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania. Powinna istnieć odpowiednia procedura zwalniania każdej serii.
- 19.21 Należy utworzyć niezależny od produkcji dział(y) jakości, do uprawnień, którego powinno należeć podejmowanie decyzji o zwalnianiu bądź odrzucaniu każdej serii substancji czynnej, przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych.
- 19.22 Niektóre związane z badaniami funkcje, powszechnie pełnione przez dział(y) jakości, mogą być realizowane przez inne jednostki organizacyjne.
- 19.23 Powinien istnieć system kontroli jakości surowców, materiałów opakowaniowych, półproduktów i substancji czynnych.
- 19.24 Problemy występujące w trakcie procesu oraz problemy związane z jakością powinny być oceniane.
- 19.25 Oznakowanie substancji czynnej, przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych powinno być odpowiednio kontrolowane i powinno identyfikować materiał jako przeznaczony do celów badawczych.

19.3 Sprzęt i obiekty

- 19.30 We wszystkich fazach badań klinicznych, w tym podczas procesu produkcji substancji czynnej przeznaczonej do użycia w badaniach klinicznych, realizowanego w obiektach o małej skali lub skali laboratoryjnej, powinny istnieć procedury, których celem jest zapewnienie, że sprzęt jest kalibrowany, czysty i odpowiedni do stosowania zgodnie z przeznaczeniem.
- 19.31 Procedury dotyczące używania obiektów powinny zapewniać, że sposób postępowania z materiałami minimalizuje ryzyko zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

19.4 Kontrola surowców

- 19.40 Surowce stosowane w produkcji substancji czynnych, przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych, powinny być poddawane ocenie jakościowej przez przeprowadzenie odpowiednich badań laboratoryjnych. Surowce dostarczane z wynikami analiz, wykonanych przez dostawcę, należy poddać badaniu tożsamości. Jeżeli materiał jest niebezpieczny, można uznać wyniki analiz dostarczone przez dostawcę, za wystarczające dane do oceny jakościowej surowca.
- 19.41 W niektórych przypadkach, odpowiedniość surowców może być określana przed użyciem na podstawie wyników badań analitycznych, oraz wyników akceptowalności danego surowca uzyskanych podczas reakcji przeprowadzanych na niewielką skalę (doświadczenia technologicznego).

19.5 Produkcja

- 19.50 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych powinna być udokumentowana w dziennikach laboratoryjnych, raportach serii i w innych odpowiednich dokumentach. Te dokumenty powinny zawierać informacje na temat użycia materiałów produkcyjnych, sprzętu, przebiegu procesu i obserwacji naukowych.
- 19.51 Oczekiwana wydajność procesu może być bardziej zmienna i mniej zdefiniowana niż oczekiwana wydajność wyznaczana dla procesów przemysłowych. Nie wymaga się prowadzenia badań nad zmiennością wydajności procesu.

19.6 Walidacja

- 19.60 Walidacja procesu produkcji substancji czynnej, przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych, zwykle nie jest wymagana w przypadku produkcji pojedynczej serii substancji czynnej, lub gdy zmiany procesu w trakcie badań

rozwojowych nad substancją czynną powodują trudności w powieleniu próby. Łączenie kontroli, kalibracji i, tam gdzie to możliwe, kwalifikacji sprzętu, zapewnia jakość substancji czynnej podczas tej fazy rozwoju.

- 19.61 Walidacja procesu powinna być przeprowadzona zgodnie z Rozdziałem 12, wówczas gdy serie są produkowane do użytku komercyjnego, nawet, jeśli takie serie są produkowane jako pilotowe lub na małą skalę

19.7 Zmiany

- 19.70 Podczas etapu badań rozwojowych należy spodziewać się zmian wynikających z rozwoju wiedzy i zwiększania skali produkcji. Każda zmiana dotycząca procesu produkcji specyfikacji lub metod analitycznych powinna być właściwie udokumentowana.

19.8 Kontrole laboratoryjne

- 19.80 Metody analityczne stosowane do oceny jakości substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych nie muszą być na tym etapie poddane walidacji, powinny jednak być oparte na przesłankach naukowych.
- 19.81 Powinien istnieć system przechowywania prób rezerwowych wszystkich serii. System ten powinien zapewnić, że przechowywana jest odpowiednio duża próba z każdej serii, przez odpowiednio długi czas po jej zwolnieniu, albo po zakończeniu lub przerwaniu podawania.
- 19.82 Dla substancji czynnych, przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych, należy przyjąć pojęcia terminu ważności i terminu powtórnego badania, zdefiniowane w rozdziale 11.6. Rozdział ten nie dotyczy nowo opracowanych substancji czynnych, znajdujących się we wczesnej fazie badań klinicznych.

19.9 Dokumentacja

- 19.90 Powinien istnieć system zapewniający, że informacje uzyskane w trakcie badań rozwojowych i produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych są udokumentowane i dostępne.
- 19.91 Badania rozwojowe i wdrażanie metod analitycznych, wykorzystywanych do oceny jakości przeprowadzanej w celu zwolnienia serii substancji czynnej, przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych, powinien być odpowiednio udokumentowany.
- 19.92 Należy opracować i wdrożyć system przechowywania zapisów i dokumentacji produkcji i kontroli. System ten powinien zapewnić, że dokumenty są przechowywane przez odpowiednio długi czas po zatwierdzeniu albo zakończeniu lub przerwaniu stosowania danej serii substancji czynnej.

ANEKSY

ANEKS 1

WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Reguła

Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych podlega specjalnym wymaganiom mającym na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz zanieczyszczeń cząstkami stałymi i pyrogenami. Wytwarzanie musi przebiegać zgodnie z ustalonymi i zwalidowanymi procedurami i procesami technologicznymi. Stopień pewności co do osiągnięcia jałowości oraz innych aspektów jakości nie może opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu procesu lub kontroli jakości produktu gotowego. Wiele zależy od umiejętności, wykształcenia i podejścia personelu zaangażowanego w produkcję.

Uwaga:

Przepisy części I nie regulują szczegółowych metod oznaczania czystości mikrobiologicznej i zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi z powietrza i powierzchni, w tym zakresie stosuje się normy EN/ISO.

Wymagania ogólne

1. Wytwarzanie produktów sterylnych powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy powietrzne. Pomieszczenia czyste powinny być utrzymane w odpowiednich standardach czystości. Powietrze powinno być dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności.

2. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem składników, przygotowaniem produktu i napełnianiem powinny przebiegać w oddzielnych pomieszczeniach w obrębie obszaru czystego.

Wytwarzanie produktów sterylnych dzieli się na dwie kategorie: pierwsza, w której produkt jest sterylizowany na końcu procesu produkcyjnego, oraz druga, w której czynności są prowadzone aseptycznie na wszystkich lub niektórych etapach.

3. Pomieszczenia czyste, w których wytwarzane są produkty sterylne, są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska. Dla każdej operacji wytwórczej wymagany jest odpowiedni poziom czystości środowiska, co ma na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia produktu lub stosowanych materiałów cząstkami lub mikroorganizmami.

W celu spełnienia w tych pomieszczeniach wymagań dotyczących czystości powietrza, należy je określić „w działaniu” i „w spoczynku”. Jako stan „w spoczynku” rozumiana jest sytuacja, gdy zainstalowane są wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia czynności, ale obsługa nie jest obecna w pomieszczeniach. Stan „w działaniu” to sytuacja, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w odpowiedni sposób i są obsługiwane przez odpowiednią, przewidzianą liczbę pracowników. Stan „w działaniu” i „w spoczynku” powinien być określony w odniesieniu do każdego czystego pomieszczenia lub kilku czystych pomieszczeń.

Przy wytwarzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza.

Klasa A: wydzielona strefa, w której wykonywane są czynności największego ryzyka, napełnianie, zamykanie korkami, wykonywanie aseptycznych połączeń, oraz

miejsce, gdzie znajdują się otwarte ampułki i fiolki. Zwykle odpowiednie warunki pracy zapewnia laminarny przepływ powietrza. Systemy laminarnego przepływu powietrza powinny zapewnić jednorodną szybkość przepływu powietrza w miejscu pracy nad otwartym produktem w zakresie od 0.36 do 0.54 m/s (wartość zalecana). Utrzymanie tych parametrów powinno być możliwe do udowodnienia w każdym czasie i zwalidowane. Jednokierunkowy przepływ powietrza i mniejsza jego prędkość może mieć zastosowanie w zamkniętych izolatorach i skrzynkach z rękawicami.

Klasa B: przy produkcji aseptycznej i napełnianiu strefa ta stanowi środowisko otaczające dla klasy A.

Klasy C i D: pomieszczenia czyste, w których przeprowadza się mniej krytyczne etapy wytwarzania produktów sterylnych.

Klasyfikację cząstek zawartych w powietrzu dla powyższych klas czystości przedstawia tabela:

Klasa	W spoczynku (b)		W działaniu (b)	
	maksymalna dopuszczalna liczba cząstek / m ³ o wymiarze równym lub większym niż (a):			
	0,5 μm (d)	5 μm	0,5 μm (d)	5 μm
A	3.500	1 (e)	3.500	1 (e)
B (c)	3.500	1 (e)	350.000	2.000
C (c)	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D (c)	3.500.000	20.000	nieokreślona (f)	nieokreślona (f)

Uwaga:

(a) Pomiar cząstek opiera się o zastosowanie licznika do mierzenia, koncentracji cząstek o określonej wielkości równej lub większej od wartości granicznej. System ciągłego pomiaru powinien być zastosowany do monitorowania stężenia cząstek w klasie A i jest zalecany do mierzenia stężenia cząstek w otaczających obszarach klasy B. Dla testów rutynowych ogólna wielkość prób nie powinna być mniejsza niż 1m³ dla klasy A i B zalecana jest ona także dla klasy C.

(b) Liczba cząstek podana w tabeli dla stanu „w spoczynku” powinna być uzyskana po krótkim czasie oczyszczania powietrza (15-20 min., wartość zalecana) po zakończeniu operacji, gdy w pomieszczeniu nie ma już ludzi. Liczba cząstek dla klasy A przedstawiona w tabeli dla stanu „w działaniu” powinna być zachowywana w strefie bezpośrednio otaczającej produkt zawsze wtedy, gdy produkt lub otwarte opakowanie jest narażone na kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. Dopuszczalny jest fakt, że nie zawsze jest możliwe wykazanie zgodności z obowiązującymi standardami dotyczącymi liczby cząstek w miejscu napełniania, z powodu tworzenia cząstek lub kropeł z samego produktu.

(c) W celu osiągnięcia klasy B,C,D liczba wymian powietrza powinna odnosić się do wielkości pomieszczenia, sprzętu i personelu obecnego w pomieszczeniach. System powietrza powinien być wyposażony w odpowiednie filtry końcowe takie jak HEPA dla klas A,B,C.

(d) Wskazówki dla maksymalnej liczby dopuszczalnych cząstek „w warunkach spoczynku” i „w działaniu” odpowiadają wartościom obowiązującym dla klas czystości w EN/ISO 14644-1 dla cząstek o wielkości 0,5 μm

(e) Te obszary muszą być całkowicie pozbawione cząstek rozmiarów większych lub równych 5 μm. Ze względu na to, że nie jest możliwe wykazanie nieobecności

cząstek przy użyciu metod statystycznie znamiennej, limity zostały ustalone na poziomie 1 cząstki na m³. Podczas kwalifikacji czystego pomieszczenia należy wykazać, że obszar ten jest utrzymany w granicach określonych limitów.

(f) Wymagania i limity zależą od charakteru wykonywanych operacji.

Inne czynniki takie jak temperatura i wilgotność zależą od produktu i rodzaju przeprowadzanych operacji. Te parametry nie powinny mieć wpływu na określone standardy czystości.

Przykłady wykonywanych operacji w różnych klasach czystości powietrza (zobacz pkt. 11 i 12):

Klasa	Przykładowe czynności wykonywane dla produktów z końcową sterylizacją (zobacz także pkt.11)
A	Napełnianie produktami, kiedy występuje wyjątkowe ryzyko
C	Przygotowanie roztworów, kiedy występuje wyjątkowe ryzyko. Napełnianie produktami
D	Przygotowanie roztworów i składników do późniejszego napełniania
Klasa	Przykładowe czynności wykonywane przy produkcji aseptycznej (zobacz także pkt.12)
A	Przygotowanie i napełnianie aseptyczne
C	Przygotowanie roztworów przed filtrowaniem
D	Postępowanie z komponentami po myciu

4. W celu kontroli liczby cząstek w różnych klasach czystości pomieszczenia te powinny być monitorowane podczas wykonywania w nich czynności produkcyjnych.

5. W pomieszczeniach, w których prowadzi się procesy aseptyczne, monitorowanie mikrobiologiczne powinno być prowadzone z dużą częstotliwością, z zastosowaniem następujących metod: płytek sedymentacyjnych, pobierania objętościowych prób powietrza oraz prób z powierzchni (wymazy lub płytki kontaktowe). Pobieranie prób w pomieszczeniach, w których aktualnie przebiega produkcja, nie powinno przeszkadzać w ochronie strefy. Podczas przeglądu dokumentacji serii przy zwalnianiu do obrotu produktu końcowego powinny być brane pod uwagę wyniki uzyskane z monitorowania. Kontrola czystości pracowników i pomieszczeń powinna być prowadzona po wykonaniu operacji krytycznych.

Poza czynnościami produkcyjnymi, monitorowanie zanieczyszczeń mikrobiologicznych, wymagane jest również po walidacji systemu, czyszczeniu i sanitzacji.

Zalecane limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych w działaniu.

Klasa	Zalecane limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych (a)			
	próbka powietrza cfu/m ³	płytki używane w metodzie sedymentacyjnej (średnica 90 mm) cfu/4godz. (b)	płytki odciskowe (średnica 55 mm) cfu/płytkę	odciski palców (dłoń w rękawiczce z 5 palcami) cfu/rękawiczkę
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Uwaga:

- (a) wartości średnie,
- (b) poszczególne płytki stosowane w metodzie sedymentacyjnej mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny.

6. Dla wyników uzyskiwanych podczas monitorowania dotyczącego zanieczyszczeń mikrobiologicznych i zanieczyszczeń cząstkami należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania. Jeżeli limity te zostaną przekroczone, należy stosować działania korygujące opisane w procedurach operacyjnych.

Technologia izolatora

7. Zastosowanie technologii izolatora w celu zminimalizowania interwencji ludzkiej w obszarach przetwarzania może spowodować znaczące zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, pochodzącego z otoczenia, produktów wytwarzanych aseptycznie. Istnieje wiele różnych konstrukcji izolatorów oraz urządzeń do transferu. Izolator oraz otaczające środowisko powinny być tak zaprojektowane, aby mogła być osiągnięta wymagana jakość powietrza dla odpowiednich stref. Izolatory są skonstruowane z różnych materiałów, które mniej lub bardziej są podatne na uszkodzenia fizyczne i rozhermetyzowanie.

Urządzenia do transferu mogą być różne. Od projektów zawierających pojedyncze lub podwójne drzwi po w pełni uszczelnione systemy zawierające mechanizmy sterylizacji.

Mimo, iż obszar wewnątrz izolatora jest lokalną strefą dla czynności wysokiego ryzyka, nie jest konieczne zachowanie laminarnego przepływu powietrza w obszarze pracy wszystkich urządzeń tego typu.

Klasa czystości powietrza wymaganego dla środowiska otaczającego zależy od projektu izolatora i jego zastosowania. Powietrze to powinno być kontrolowane i dla procesów aseptycznych powinno odpowiadać co najmniej klasie czystości D, ponieważ przepływ materiałów do i na zewnątrz izolatora jest czynnością stanowiącą jedno z największych, potencjalnych źródeł zanieczyszczenia.

8. Izolatory powinny być stosowane wyłącznie po odpowiedniej walidacji. Walidacja powinna uwzględniać wszystkie krytyczne czynniki pracy izolatora, jakość powietrza wewnątrz i na zewnątrz izolatora, sanityzację izolatora, proces transferu materiałów, a także jego integralność.

9. Monitorowanie powinno być prowadzone w sposób ciągły i obejmować częste badanie szczelności izolatora i systemu rękawic i rękawów.

Technologia formowania, napełniania, zatapiania

10. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania-napełniania-zatapiania są maszynami, w których podczas jednego ciągłego procesu są formowane, napełniane i zatapiane pojemniki z termoplastycznego granulatu. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania-napełniania-zatapiania, stosowane w produkcji aseptycznej, powinny być wyposażone w skuteczny nawiew powietrza klasy A. Mogą one być zainstalowane w otoczeniu co najmniej klasy C, przy jednoczesnym stosowaniu przez pracowników ubioru odpowiedniego dla klasy A/B.

Warunki otoczenia „w spoczynku” powinny odpowiadać wymaganiom dotyczącym zanieczyszczeń cząstkami zdolnymi do życia oraz cząstkami nieożywionymi a dla środowiska „w działaniu” wyłącznie limitu dla cząstek zdolnych do życia.

Urządzenia służące do pracy tą technologią, stosowane przy wytwarzaniu produktów przeznaczonych do końcowej sterylizacji, powinny być zainstalowane w środowisku co najmniej klasy D.

Z powodu specyfiki tej technologii należy zwrócić uwagę co najmniej na: projekt i kwalifikacje urządzenia, walidację i powtarzalność procesów czyszczenia w miejscu (CIP) i sterylizacji w miejscu (SIP), środowisko otaczające pomieszczenia czyste, w którym umiejscowione są urządzenia, szkolenie pracowników i ich odzież, interwencje w obszarze krytycznym dotyczące urządzeń, łącznie ze wszystkimi pracami montażowymi, prowadzonymi w sposób sterylny, przed rozpoczęciem napełniania.

Produkty sterylizowane końcowo

11. Przygotowanie składników i większości produktów sterylizowanych końcowo powinno być wykonywane co najmniej w środowisku o klasie czystości D, w celu obniżenia poziomu zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami, dopuszczalnego przed filtracją i sterylizacją. Gdy istnieje podwyższone i nietypowe zagrożenie mikrobiologicznego zanieczyszczenia produktu (gdy produkt jest dobrą pożywką dla wzrostu mikroorganizmów, musi być przechowywany dłuższy czas przed sterylizacją lub istnieje konieczność jego przetwarzania głównie w niezamkniętych naczyniach), przygotowanie składników, i produktów powinno odbywać się w środowisku klasy C.

Napełnianie pojemników produktami sterylizowanymi końcowo powinno odbywać się w środowisku co najmniej klasy C.

Gdy istnieje podwyższone ryzyko zanieczyszczenia produktu przez środowisko, gdy czynności związane z napełnianiem przebiegają powoli lub gdy pojemniki mają szyjki zakończone otworami o dużej średnicy, albo też gdy z konieczności upływa kilka sekund pomiędzy napełnieniem pojemników i ich szczelnym zamknięciem, wówczas napełnianie pojemników powinno przebiegać w środowisku klasy A w otoczeniu co najmniej klasy C. Przygotowanie i napełnianie pojemników maści, kremów, zawiesin i emulsji powinno przebiegać w środowisku klasy C, przed końcową sterylizacją.

Przygotowywanie aseptyczne

12. Po umyciu komponenty powinny być przechowywane w środowisku o czystości powietrza co najmniej klasy D. Prace ze sterylnymi materiałami wyjściowymi lub komponentami powinny przebiegać w strumieniu sterylnego powietrza (klasa A), w otoczeniu klasy B, jeżeli materiały te nie są później poddawane sterylizacji lub filtracji przez filtry zatrzymujące mikroorganizmy.

Przygotowanie roztworów, które mają być poddane filtracji sterylizującej, powinno być wykonywane w klasie C; jeżeli nie będą filtrowane, przygotowanie materiałów i produktów powinno być wykonywane w środowisku klasy A, w otoczeniu środowiska klasy B.

Przygotowanie i aseptyczne rozlewanie produktów powinno przebiegać w klasie A, w otoczeniu klasy B.

Przed całkowitym zamknięciem przenoszenie częściowo zamkniętych pojemników, jak to stosuje się przy liofilizacji, powinno odbywać się w klasie A w otoczeniu klasy B albo w szczelnie zamkniętych pojemnikach (tacach transportowych) w klasie B.

Przygotowanie i napełnianie pojemników sterylnymi maściami, kremami, zawiesinami i emulsjami powinno przebiegać w klasie A, w otoczeniu klasy B, wówczas gdy produkt jest wystawiony na działanie otoczenia i nie jest następnie filtrowany.

Personel

13. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba pracowników. Jest to szczególnie ważne podczas procesów aseptycznych. Kontrole i inspekcje należy, o ile to możliwe, przeprowadzać z zewnątrz pomieszczeń czystych.

14. Wszyscy pracownicy zatrudnieni w pomieszczeniach czystych (łącznie z tymi, którzy są odpowiedzialni za czyszczenie i konserwację) powinni być regularnie szkoleni w zakresie wymagań prawidłowego wytwarzania produktów sterylnych. Szkolenie powinno obejmować zasady higieny i podstawowe wiadomości z mikrobiologii.

Gdy niezbędne jest wprowadzenie do pomieszczeń czystych osób nieprzeszkolonych (ekip budowlanych lub konserwatorskich), należy je poinstruować i objąć nadzorem.

15. Pracownicy zatrudnieni przy wytwarzaniu materiału z tkanek zwierzęcych lub z hodowli drobnoustrojów, innych niż używane w bieżących procesach produkcyjnych, nie powinni mieć wstępu do obszarów, w których prowadzi się produkcję sterylną, o ile nie postępowali zgodnie z rygorystycznie i jednoznacznie określonymi procedurami dotyczącymi wejścia.

16. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości pracowników. Pracownicy biorący udział w wytwarzaniu produktów sterylnych powinni być poinstruowani o obowiązku zgłaszania wszystkich przypadków, które mogą stanowić dodatkowe źródło zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Wskazane są okresowe kontrole stanu zdrowia. Wyznaczona, kompetentna osoba powinna decydować o określonych działaniach w stosunku do pracowników, którzy mogą stanowić zagrożenie mikrobiologiczne.

17. Zmiana odzieży i mycie powinno przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami, celem zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych, a także celem zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do pomieszczeń czystych.

18. W pomieszczeniach czystych nie powinno się nosić zegarków, biżuterii ani stosować makijażu.

19. Rodzaj odzieży i jej jakość powinny być dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości miejsca pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem.

Wymagania dla poszczególnych klas czystości są następujące:

Klasa D: włosy na głowie i brodzie powinny być zakryte. Należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich butów lub ochraniaczy. Należy stosować odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz.

Klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte. Należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach i z wysokim kołnierzem oraz odpowiednie buty lub ochraniacze na buty. Odzież i obuwie nie powinny być źródłem włókien lub cząstek.

Klasa A/B: nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy na głowie, brodę i wąsy. Nakrycie głowy powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu. Twarz powinna być osłonięta maską ochronną, aby zapobiegać rozsiewaniu kropelek. Należy nosić wyjałowione, nietalkowane rękawice gumowe lub plastikowe i wyjałowione lub zdezynfekowane obuwie. Nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów pod rękawice. Odzież ochronna nie powinna być potencjalnym źródłem włókien lub cząstek.

20. Zewnętrzna odzież nie powinna być wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta jałowa odzież ochronna (sterylizowana lub odpowiednio sanitaryzowana) powinna być dostarczona każdemu pracownikowi w klasie A/B na każdy cykl produkcyjny. Rękawice powinny być regularnie dezynfekowane podczas pracy. Maski i rękawice powinny być zmieniane przynajmniej przed każdym cyklem pracy w pomieszczeniu tej klasy.

21. Odzież przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych powinna być prana i chroniona tak, aby nie powodować gromadzenia się dodatkowych zanieczyszczeń, które później mogą być rozsiewane. Te czynności powinny przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami. Wskazane jest pranie tej odzieży w oddzielnych pralniach. Włókna uszkodzone przez nieodpowiednie pranie lub wyjaławianie mogą zwiększać ryzyko rozsiewania cząstek.

Pomieszczenia

22. W pomieszczeniach czystych wszystkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone, w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekcyjnych.

23. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia, w pomieszczeniach czystych nie powinno być trudno dostępnych miejsc. Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby nie miały powierzchni trudnych do wyczyszczenia. Nie należy stosować drzwi przesuwanych.

24. Maskujące płyty sufitowe powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia pomieszczeń czystych przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.

25. Rury i przewody oraz inne elementy należy instalować w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia.

26. W pomieszczeniach, w których są prowadzone operacje aseptyczne (klasa A/B), umieszczanie zlewów i otwartych odpływów jest zabronione. W pomieszczeniach innych klas pomiędzy maszyną lub zlewem a odpływem powinny być zainstalowane zamknięcia syfonowe. Odpływowe studzienki podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie czystości powinny być zaopatrzone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody.

27. Przebieralnie powinny być zaprojektowane jako śluzy, zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży ochronnej. Pomieszczenia te powinny być skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem. Powietrze w ostatniej części przebieralni powinno być tej samej klasy czystości co klasa czystości pomieszczenia produkcyjnego „w spoczynku”, do którego przebieralnia prowadzi. Wskazane są oddzielne przebieralnie dla osób wchodzących i wychodzących z

pomieszczeń czystych. Umywalnie powinny znajdować się wyłącznie w pierwszej części przebiegalni.

28. Drzwi śluzy nie powinny otwierać się jednocześnie. System blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych wizualnych lub dźwiękowych powinien zabezpieczać przed możliwością otwarcia więcej niż jednych drzwi jednocześnie.

29. Filtrowane powietrze powinno być dostarczane w ilości gwarantującej utrzymanie nadciśnienia i przepływu powietrza w kierunku do otaczających pomieszczeń o niższej klasie czystości, w każdych warunkach operacyjnych. Powinna być skuteczna wymiana powietrza w danym obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza powinna wynosić 10-15 paskali (wartości zalecane). Szczególną uwagę należy zwrócić na ochronę stref największego ryzyka, tj. środowiska otaczającego otwarty produkt i czyste komponenty. Różne zalecenia dotyczące dostarczanego powietrza i zróżnicowania ciśnień mogą wymagać modyfikacji, gdy jest to konieczne ze względu na pewne materiały, patogenne, wysoce toksyczne, radioaktywne lub żywy materiał wirusowy lub bakteryjny albo też produkty pochodzenia wirusowego i bakteryjnego. Dekontaminacja pomieszczeń i powietrza opuszczającego pomieszczenia czyste może być konieczna w przypadku operacji stwarzających zagrożenie dla środowiska.

30. Należy wykazać, że przepływ powietrza nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia produktu, należy zapewnić, że przepływ powietrza nie powoduje rozsiewania cząstek, pochodzących od osób, czynności lub maszyn do stref podwyższonego ryzyka dla produktu.

31. Powinien istnieć system ostrzegawczy, wskazujący na uszkodzenie instalacji wentylacyjnej dostarczającej powietrze. Należy zamontować wskaźniki różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami, tam gdzie te różnice są istotne. Wartości różnicy ciśnień powinny być regularnie rejestrowane lub dokumentowane w inny sposób.

Wyposażenie

32. Transportery taśmowe nie powinny przechodzić przez ściany oddzielające pomieszczenia czyste klasy A lub B od pomieszczeń produkcyjnych o niższej klasie czystości powietrza, z wyjątkiem sytuacji, gdy pas jest wyjąławiany w sposób ciągły (w tunelu sterylizacyjnym).

33. Sposób zainstalowania i obsługi urządzeń powinien być zaprojektowany w taki sposób, aby wszystkie czynności, zabiegi konserwacyjne i naprawy mogły być wykonywane, w miarę możliwości, z zewnątrz pomieszczeń czystych. Gdy wymagana jest sterylizacja, należy ją przeprowadzać po powtórny, kompletnym zmontowaniu aparatury, gdy tylko jest to możliwe.

34. Jeżeli konserwacja urządzeń jest przeprowadzana w obrębie obszaru czystego, a wymagane normy czystości lub aseptyczności nie zostały zachowane w trakcie pracy, obszar ten powinien zostać wyczyszczony, zdezynfekowany a tam, gdzie jest to konieczne wysterylizowany, przed wznowieniem produkcji.

35. Stacje uzdatniania wody i systemy jej dystrybucji powinny być zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w taki sposób, aby zapewnić źródło wody o odpowiedniej jakości. Nie powinny one działać poza zaprojektowanymi dla nich granicami wydajności. Woda do iniekcji powinna być produkowana, przechowywana i rozprowadzana w sposób zapobiegający wzrostowi drobnoustrojów, przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70° C.

36. Wszystkie urządzenia, takie jak: sterylizatory, systemy uzdatniania i filtracji powietrza, filtry wentylujące („oddechowe”) i filtry gazowe, systemy uzdatniania, generowania, przechowywania i dystrybucji wody, powinny być walidowane i konserwowane zgodnie z ustalonym planem. Ich włączenie do ponownego użycia powinno być zatwierdzone.

Sanityzacja

37. Szczególnie ważna jest sanityzacja obszarów czystych. Pomieszczenia czyste powinny być dokładnie czyszczone i regularnie sanityzowane, zgodnie z pisemnym programem. W przypadku stosowania środków dezynfekcyjnych należy używać więcej niż jednego ich rodzaju. Należy prowadzić regularne monitorowanie skuteczności środków dezynfekcyjnych, w celu wykrycia rozwoju opornych szczepów bakteryjnych.

38. Czystość stosowanych środków dezynfekcyjnych i detergentów powinna być monitorowana w celu wykrycia zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Roztwory powinny być przechowywane w czystych pojemnikach przez ograniczony czas, jeżeli nie były wyjąłowane. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w pomieszczeniach klasy A i B powinny być sterylizowane przed użyciem.

39. Do zwalczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych w trudno dostępnych miejscach pomieszczeń czystych mogą być wykorzystywane środki dezynfekcyjne w postaci gazowej (fumigacja).

Przetwarzanie

40. Na wszystkich etapach produkcji, włączając etapy przed sterylizacją, powinny być podejmowane działania prowadzące do zmniejszenia ilości zanieczyszczeń.

41. Przygotowanie produktów pochodzenia mikrobiologicznego i napełnianie pojemników tymi preparatami nie powinno być wykonywane w obszarach przeznaczonych do wytwarzania innych produktów leczniczych. Po inaktywacji szczepionki zawierające zabite mikroorganizmy lub ich ekstrakty mogą być napełniane w tych samych pomieszczeniach co inne sterylne produkty lecznicze.

42. Walidacja procesu aseptycznego powinna obejmować symulację procesu z zastosowaniem pożywki (napełnianie pożywką). Wybór pożywki powinien być dokonany z uwzględnieniem postaci farmaceutycznej produktu oraz selektywności, klarowności, stężenia i możliwości sterylizacji pożywki. Badanie symulacyjne procesu powinno naśladować, tak dokładnie jak to jest możliwe, rutynowy proces aseptycznego wytwarzania i obejmować wszystkie krytyczne, następujące po sobie etapy wytwarzania. Powinno się również brać pod uwagę różne interwencje mogące pojawić się podczas normalnej produkcji, jak również najgorsze możliwe warunki prowadzenia procesu (warunki najgorszego przypadku). Badania symulacyjne procesu powinny być wykonane jako walidacja wstępna z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie doświadczeniami symulacyjnymi dla każdej zmiany pracowników. Badania symulacyjne procesu powinny być powtarzane w określonych odstępach czasu i po każdej istotnej modyfikacji instalacji wentylacyjnej, sprzętu, procesu i liczby zmian pracowników. Badania symulacyjne każdego procesu powinny być powtarzane dwa razy w roku dla każdej zmiany pracowników i każdego procesu. Liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być wystarczająca, aby umożliwić wiarygodną ocenę. Dla małych serii liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być przynajmniej równa wielkości serii. Celem powinno być osiągnięcie zerowego wzrostu, ale dopuszczalny jest poziom zanieczyszczeń mniejszy niż 0,1% przy 95% poziomie ufności.

Wytwórca powinien ustalić limity alarmowe i limity interwencji. Przyczyny każdego zanieczyszczenia powinny być zbadane.

43. Prowadzenie walidacji nie może stanowić zagrożenia dla procesu produkcyjnego.

44. Źródła wody, urządzenia do jej uzdatniania oraz uzdatniona woda powinny być badane regularnie w celu zbadania zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych i, jeżeli ma to zastosowanie, endotoksyn. Należy przechowywać dokumentację wyników monitorowania oraz zapisy podjętych działań korygujących.

45. Czynności wykonywane w pomieszczeniach czystych, zwłaszcza w trakcie operacji aseptycznych, powinny być ograniczone do minimum, a poruszanie się pracowników powinno odbywać się w sposób zorganizowany i kontrolowany w celu uniknięcia uwalniania się nadmiaru cząstek i mikroorganizmów, związanego ze zwiększoną aktywnością. Temperatura i wilgotność powietrza w pomieszczeniach nie powinna być nadmiernie wysoka z powodu rodzaju noszonej odzieży.

46. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne materiałów wyjściowych powinno być minimalne. Specyfikacje powinny zawierać wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, jeżeli taka potrzeba została wykazana przez wyniki monitorowania poziomu zanieczyszczeń.

47. W czystych pomieszczeniach należy zmniejszyć do minimum liczbę pojemników i materiałów wykazujących skłonność do odszczepiania włókien.

48. Gdy ma to zastosowanie, należy podjąć środki w celu zminimalizowania zanieczyszczeń cząstkami produktu końcowego.

49. Po ostatnim etapie procesu czyszczenia należy postępować z komponentami, pojemnikami i wyposażeniem w taki sposób, aby nie doszło do ponownego ich zanieczyszczenia.

50. Przerwy pomiędzy myciem, suszeniem i sterylizacją komponentów, pojemników i wyposażenia, a także przerwy pomiędzy ich sterylizacją i użyciem powinny być możliwie krótkie. Powinien zostać ustalony limit czasowy odpowiedni do warunków przechowywania.

51. Czas od rozpoczęcia przygotowania roztworu do jego sterylizacji lub sączenia przez filtry bakteryjne powinien być jak najkrótszy. Należy określić maksymalny dopuszczalny limit czasu dla każdego produktu, uwzględniając jego skład oraz zalecaną metodę przechowywania.

52. Zanieczyszczenia mikrobiologiczne produktu przed sterylizacją powinny być monitorowane. Należy ustalić dopuszczalną granicę poziomu zanieczyszczeń występujących bezpośrednio przed sterylizacją, związaną ze skutecznością stosowanej metody sterylizacji. Kiedy ma to zastosowanie, należy monitorować nieobecność pyrogenów. Wszystkie roztwory, a w szczególności płyny infuzyjne o dużej objętości, powinny być wyjaławiane przez filtrację bezpośrednio przed napełnianiem.

53. Komponenty, pojemniki, wyposażenie i wszystkie inne przedmioty potrzebne w pomieszczeniu czystym, gdzie prowadzi się operacje aseptyczne, powinny być sterylizowane i przekazywane do pomieszczenia czystego poprzez dwustronne sterylizatory, wmontowane w ścianę. W niektórych warunkach mogą być stosowane inne, równoważne im procedury służące temu samemu celowi, tj. zapewniające brak

zanieczyszczeń. Niepalne gazy powinny być filtrowane za pomocą filtrów zatrzymujących drobnoustroje.

54. Skuteczność każdej nowej procedury powinna być zwalidowana a walidacja powinna podlegać weryfikacji w ustalonych odstępach czasu w oparciu o dane historyczne lub gdy wprowadzona jest istotna zmiana w procesie lub urządzeniach.

Sterylizacja

55. Wszystkie procesy sterylizacji powinny być walidowane. Szczególną uwagę należy zwrócić na metody sterylizacji nieopisane w aktualnym wydaniu Farmakopei Europejskiej, a także na sterylizację produktów, niebędących prostymi roztworami wodnymi lub olejowymi. Gdy jest to możliwe, należy stosować sterylizację termiczną. W każdej sytuacji sterylizacja musi przebiegać zgodnie z tym, co zadeklarowano w dokumentacji dopuszczenia do obrotu i zezwoleniu na wytwarzanie.

56. Przed zastosowaniem każdej metody sterylizacji należy wykazać jej przydatność dla danego produktu i skuteczność dla wszystkich części i rodzaju sterylizowanego ładunku poprzez przedstawienie pomiarów fizycznych i, gdzie ma to zastosowanie, biologicznych wskaźników. Walidację procesu powinno się weryfikować zgodnie z ustalonym programem przynajmniej raz w roku i w przypadku wprowadzania istotnych zmian. Zapisy powinny być przechowywane.

57. Aby sterylizacja była skuteczna, należy cały materiał poddać działaniom określonym w wymaganiach, a cały proces zaprojektować tak, aby zapewnić spełnienie wymagań.

58. Dla wszystkich procesów sterylizacyjnych należy ustalić zwalidowane konfiguracje ładunku.

59. Stosowanie wskaźników biologicznych należy traktować jako dodatkową metodę śledzenia procesu sterylizacji. Powinny być one przechowywane i stosowane zgodnie z instrukcjami wytwórców, a ich jakość powinna być sprawdzana przez stosowanie kontroli pozytywnych.

Jeżeli używane są wskaźniki biologiczne, należy stosować specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia wprowadzenia zanieczyszczeń mikrobiologicznych pochodzących ze wskaźników.

60. Powinny istnieć czytelne sposoby odróżnienia produktów, które nie były sterylizowane od tych, które poddane były temu procesowi. Każdy koszyk, taca lub inny pojemnik, zawierający produkty lub materiały poddawane sterylizacji, powinien posiadać wyraźną etykietę z nazwą, numerem serii i informacją, czy był już sterylizowany. Mogą być stosowane wskaźniki, takie jak taśma autoklawowa, jeżeli ma to zastosowanie, aby wskazać, czy seria (lub część serii) została poddana sterylizacji. Wskaźniki informują o przeprowadzeniu sterylizacji, ale nie świadczą o sterylności serii.

61. Zapisy dotyczące sterylizacji powinny być dostępne dla każdego cyklu sterylizacyjnego. Powinny być one zatwierdzane jako część procedury zwalniania serii.

Sterylizacja termiczna

62. Każdy cykl sterylizacji termicznej powinien być zapisany w postaci wykresu przebiegu temperatury w czasie, w odpowiedniej skali, albo za pomocą innego urządzenia o odpowiedniej dokładności i precyzji. Usytuowanie czujników

temperatury zastosowanych do kontroli lub zapisów powinno być określone podczas walidacji i, tam gdzie to ma zastosowanie, porównane z drugim niezależnym czujnikiem temperatury umieszczonym w tym samym miejscu.

63. Wskaźniki chemiczne lub biologiczne mogą być stosowane, ale nie powinny zastępować pomiarów fizycznych.

64. Mierzenie czasu sterylizacji należy rozpocząć po osiągnięciu wymaganej temperatury przez całość sterylizowanego ładunku. Czas ten musi być ustalony dla każdego typu sterylizowanego ładunku.

65. W czasie oziębiania, po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacyjnym, należy podjąć środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wysterylizowanego wsadu. Każdy płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia, kontaktujący się z produktem, powinien być wysterylizowany, chyba że można wykazać, że nieszczelne pojemniki nie będą dopuszczone do użytku.

Sterylicacja gorącą parą wodną

66. Podczas procesu sterylizacji parą wodną zarówno temperatura, jak i ciśnienie powinno być monitorowane. Aparatura do regulacji powinna być niezależna od aparatury monitorującej, a także od urządzeń rejestrujących. Gdy stosowane systemy regulacyjne i monitorujące są zautomatyzowane, muszą być walidowane, aby zapewnić, że są spełnione wymagania krytyczne dla skuteczności procesu sterylizacji. Usterki w systemie i błędy cyklu powinny być przez ten system rejestrowane i obserwowane przez operatora. Odczyty niezależnych mierników temperatury powinny być rutynowo sprawdzane i porównywane z wykresem zarejestrowanym podczas sterylizacji. Jeżeli w dnie komory sterylizacyjnej znajduje się odpływ skroplin, może być konieczne rejestrowanie temperatury w tym miejscu. Należy często sprawdzać szczelność komory sterylizacyjnej, jeżeli część cyklu sterylizacji prowadzona jest pod próżnią.

67. Materiały lub produkty przeznaczone do sterylizacji, które nie znajdują się w szczelnych pojemnikach, powinny być opakowane w materiał umożliwiający usunięcie powietrza oraz penetrację pary, ale zabezpieczający przed ponownym zanieczyszczeniem po sterylizacji. Wszystkie części sterylizowanego ładunku powinny mieć kontakt z czynnikiem sterylizującym przez wymagany okres czasu, w wymaganej temperaturze.

68. Należy zapewnić, aby para stosowana do sterylizacji była odpowiedniej jakości i nie zawierała domieszek, które mogłyby spowodować zanieczyszczenie produktu lub urządzenia.

Sterylicacja suchym, gorącym powietrzem

69. Urządzenia do sterylizacji termicznej na sucho powinny mieć obieg powietrza wewnątrz komory i utrzymywać nadciśnienie, aby zapobiegać dopływowi do komory sterylizacyjnej niesterylizowanego powietrza z otoczenia. Powietrze dopływające do komory powinno przepływać przez filtry HEPA μm . Jeżeli proces sterylizacji suchym, gorącym powietrzem ma na celu usunięcie pyrogenów, jako część procesów walidacyjnych, wymagane są testy kontrolne z użyciem endotoksyn.

Sterylicacja radiacyjna

70. Sterylicacja radiacyjna jest głównie używana w przypadku materiałów i produktów wrażliwych na wysoką temperaturę. Wiele produktów leczniczych i niektóre materiały opakowaniowe są wrażliwe na promieniowanie jonizujące, dlatego też stosowanie tej metody możliwe jest tylko w przypadku doświadczalnego

potwierdzenia braku efektów szkodliwych. Naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym nie jest zwykle uznawane za metodę sterylizacji.

71. Podczas sterylizacji powinna być mierzona dawka promieniowania. Do pomiarów tych powinny być używane dozymetry, których wskazania, niezależnie od dawki promieniowania, umożliwiają ilościowy pomiar dawki pochłoniętej przez produkt. Dozymetry powinny być umieszczone w sterylizowanym ładunku w odpowiedniej liczbie i dostatecznie blisko siebie, aby zapewnić, że zawsze jest jeden dozymetr w komorze. Dozymetry plastikowe mogą być używane tylko w ustalonym czasie od momentu kalibracji. Absorbancja dozymetru powinna być odczytana w krótkim czasie po ekspozycji na promieniowanie.

72. Wskaźniki biologiczne mogą być stosowane tylko jako kontrola dodatkowa.

73. Procedury walidacji powinny zapewniać, że badano wpływ zmian gęstości ładunku na skuteczność sterylizacji.

74. Procedury postępowania z materiałami sterylizowanymi powinny zabezpieczać przed pomieszaniem materiałów napromienionych i nienapromienionych. Każde opakowanie powinno być opatrzone wrażliwym na promieniowanie wskaźnikiem barwnym odróżniającym opakowanie przed i po napromienianiu.

75. Całkowita dawka promieniowania powinna być wprowadzona w ciągu określonego wcześniej przedziału czasowego.

Sterylicacja tlenkiem etylenu

76. Sterylicacja tlenkiem etylenu powinna być stosowana tylko wówczas, gdy inne metody nie są możliwe do zastosowania. Walidacja procesu powinna wykazać, że gaz nie działa szkodliwie na produkt, a warunki i czas odgazowywania pozwalają na usunięcie pozostałości gazu oraz produktów reakcji do ustalonych, dopuszczalnych limitów dla danego materiału lub produktu.

77. Istotny jest bezpośredni kontakt gazu z komórkami drobnoustrojów. Należy podjąć środki ostrożności, aby uniknąć możliwości, że organizmy będą znajdować się wewnątrz kryształów lub wysuszonego białka. Rodzaj i ilość materiałów opakowaniowych może mieć znaczący wpływ na proces sterylizacji.

78. Przed ekspozycją na gaz materiały powinny być doprowadzone do wilgotności i temperatury wymaganej dla tego procesu. Powinno zbilansować się czas uzyskania wymaganej wilgotności i temperatury wobec potrzeby skrócenia czasu przed sterylizacją.

79. Każdy cykl sterylizacji powinien być kontrolowany odpowiednimi wskaźnikami biologicznymi, rozmieszczonymi w odpowiedniej liczbie w całym ładunku. Uzyskane wyniki powinny stanowić część raportu serii.

80. Dla każdego cyklu sterylizacyjnego należy prowadzić zapisy dotyczące: czasu trwania całego cyklu, ciśnienia, temperatury i wilgotności wewnątrz komory podczas procesu oraz stężenia i całkowitej ilości użytego gazu. Ciśnienie i temperatura powinny być rejestrowane na wykresie podczas całego cyklu. Zapisy te powinny stanowić część raportu serii.

81. Po sterylizacji ładunek komory powinien być przechowywany w sposób kontrolowany, w warunkach zapewniających odpowiednie wentylowanie, pozwalające zmniejszyć pozostałości gazu i produkty reakcji do określonego poziomu. Proces ten powinien być zwalidowany.

Filtracja produktów leczniczych, które nie mogą być sterylizowane w opakowaniach końcowych.

82. Sama filtracja nie jest uznawana za wystarczającą, jeżeli możliwa jest sterylizacja w końcowym pojemniku. Z metod obecnie dostępnych preferowana jest sterylizacja parą. Jeżeli produkt nie może być sterylizowany w opakowaniu końcowym, roztwory lub ciecze mogą być filtrowane do wysterylizowanych pojemników przez sterylne filtry o wielkości porów 0,22 μm (lub mniejszych) lub o równoważnych możliwościach zatrzymywania drobnoustrojów. Takie filtry mogą usuwać większość bakterii i grzybów pleśniowych, ale nie wszystkie wirusy lub mykoplazmy. Należy rozważyć zastosowanie procesów sterylizacji termicznej jako uzupełnienie filtracji.

83. Z uwagi na potencjalne dodatkowe ryzyko, jakie niesie metoda filtracji w porównaniu z innymi metodami sterylizacji, wskazana może być druga filtracja poprzez kolejny wysterylizowany filtr zatrzymujący drobnoustroje, bezpośrednio przed napełnianiem. Końcowa sterylizacja przez filtrację powinna być przeprowadzona tak blisko miejsca napełniania, jak tylko jest to możliwe.

84. Odszczepianie włókien przez filtry powinno być minimalne.

85. Integralność filtra sterylizującego powinna być sprawdzona przed użyciem i potwierdzona natychmiast po każdym zakończeniu procesu filtracji odpowiednią metodą, testem pęcherzykowym, dyfuzyjnym albo ciśnieniowym. Podczas walidacji należy określić czas potrzebny do przesączenia znanej objętości roztworu i różnicę ciśnień na membranie filtracyjnej. Każde znaczące odstępstwa stwierdzone podczas rutynowego wytwarzania powinny zostać zapisane i zbadane. Wyniki kontroli należy rejestrować i dołączyć do raportu serii. Integralność filtrów dla krytycznych gazów i filtrów oddechowych powinna być potwierdzana po użyciu a integralność innych filtrów powinna być potwierdzana w odpowiednich przedziałach czasowych.

86. Ten sam filtr nie powinien być stosowany dłużej niż przez jeden dzień pracy, jeżeli możliwość dłuższego stosowania nie została zwalidowana.

87. Filtr nie powinien oddziaływać na produkt poprzez usuwanie składników z produktu lub uwalnianie substancji do produktu.

Zamykanie opakowań z produktami sterylnymi

88. Pojemniki powinny być zamykane według zwalidowanych metod. Pojemniki zamykane drogą zatapiania, ampułki szklane lub plastikowe, powinny być w 100% poddawane badaniom na szczelność. Szczelność innych pojemników powinna być kontrolowana zgodnie z odpowiednimi procedurami.

89. W pojemnikach zamykanych próżniowo należy kontrolować utrzymanie próżni po odpowiednim, wcześniej określonym czasie.

90. Pojemniki napełnione produktami do stosowania iniekcyjnego powinny być badane indywidualnie w celu wykrycia zanieczyszczeń lub innych wad. Badania wizualne należy wykonywać w odpowiednich i kontrolowanych warunkach oświetlenia, stosując odpowiednie tło. Pracownicy wykonujący te badania muszą być poddawani regularnym badaniom wzroku, także w okularach, jeżeli je noszą. Pracownicy dokonujący kontroli wizualnej powinni mieć zagwarantowane częste przerwy w pracy. Tam, gdzie stosuje się inne metody kontroli, proces powinien być

walidowany, a działanie stosowanych urządzeń sprawdzane w odstępach czasu. Wyniki powinny być zapisywane.

Kontrola jakości

91. Badanie jałowości produktu końcowego powinno być uważane tylko za ostatnie badanie z serii działań kontrolnych zapewniających sterylność. Test powinien być walidowany dla danego produktu.

92. W przypadkach gdy zatwierdzone jest zwalnianie parametryczne, należy zwrócić uwagę na walidację i monitorowanie całego procesu wytwarzania.

93. Próby pobierane do badania jałowości powinny być reprezentatywne dla całej serii. W szczególności powinny zawierać próby pobrane z części serii, uważanych za najbardziej zagrożone zanieczyszczeniem:

a. w przypadku produktów napełnianych w warunkach aseptycznych, próby powinny zawierać pojemniki napełniane na początku i na końcu serii i po każdej poważnej interwencji;

b. w przypadku produktów sterylizowanych termicznie w końcowych pojemnikach, należy pobierać próby z potencjalnie najzimniejszej części załadunku.

ANEKS 2

WYTWARZANIE BIOLOGICZNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH DLA LUDZI

Zakres

Metody stosowane przy wytwarzaniu biologicznych produktów leczniczych są punktem krytycznym w trakcie kontroli odpowiednich władz.

Biologiczne produkty lecznicze mogą więc być określane głównie poprzez odniesienie do metod ich produkcji. Biologiczne produkty lecznicze wytwarzane tymi metodami obejmują: szczepionki, surowice odpornościowe, antygeny, hormony, cytokiny, enzymy i inne produkty fermentacji (w tym przeciwciała monoklonalne i produkty pochodzące z r-DNA).

- a) hodowli drobnoustrojów, z wyłączeniem pochodzących z technik r-DNA;
- b) hodowli komórkowych lub drobnoustrojów, w tym pochodzących z technik rekombinacji DNA lub tworzenia hybryd;
- c) ekstrakcji tkanek ;
- d) namnażanie żywych organizmów (bakterii, wirusów) w zarodkach lub zwierzętach.

(Nie wszystkie aspekty tego aneksu mogą odnosić się do produktów kategorii a)

Uwaga:

Aneks 2 uwzględnia ogólne wymagania WHO dotyczące podmiotów wytwarzających i laboratoriów kontroli jakości.

Przepisy tego aneksu nie określają szczegółowych wymagań dla określonych klas produktów biologicznych, odsyłają w tym zakresie do wytycznych wydanych przez Komitet do Spraw Produktów Leczniczych dla Ludzi (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)), wytyczne dla przeciwciał monoklonalnych i wytyczne dla produktów technologii rekombinowanego DNA („The rules governing medicinal product in the European Community”, Volume 3).

Reguła

Wytwarzanie biologicznych produktów leczniczych, ich kontrola i stosowanie wymaga specjalnej uwagi i zachowania środków ostrożności, wynikających z charakteru tych produktów i procesów, którym podlegają. Sposób w jaki biologiczne produkty lecznicze są wytwarzane, kontrolowane i stosowane, powoduje konieczność zastosowania szczególnych środków ostrożności. W przeciwieństwie do konwencjonalnych produktów leczniczych, wytwarzanych powtarzalnymi i stabilnymi metodami chemicznymi i fizycznymi, produkcja biologicznych produktów leczniczych opiera się na procesach i materiałach biologicznych, takich jak hodowla komórek albo ekstrakcja materiału z żywych organizmów. Procesy biologiczne wykazują właściwą im zmienność, co może powodować zróżnicowanie otrzymywanych produktów. Ponadto materiały stosowane do hodowli stanowią pożywkę dla wzrostu drobnoustrojów, mogą więc sprzyjać powstawaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

W kontroli biologicznych produktów leczniczych zwykle wykorzystuje się techniki biologiczne, charakteryzujące się większą zmiennością niż oznaczenia fizykochemiczne. Kontrole procesu mają ogromne znaczenie w wytwarzaniu biologicznych produktów leczniczych.

Personel

1. Wszyscy pracownicy (włącznie z pracownikami zatrudnionymi przy czyszczeniu, konserwacji i kontroli jakości) zatrudnieni w pomieszczeniach, gdzie wytwarzane są biologiczne produkty lecznicze, powinni odbyć dodatkowe przeszkolenie, uwzględniające specyfikę wytwarzanych produktów i charakter ich pracy. Personel powinien być odpowiednio przeszkolony w zakresie mikrobiologii i higieny.
2. Osoby odpowiedzialne za produkcję i kontrolę jakości powinny mieć odpowiednie przygotowanie, w takich dziedzinach naukowych, jak: bakteriologia, biologia, biometria, chemia, medycyna, farmacja, farmakologia, wirusologia, immunologia, weterynaria, oraz odpowiednie doświadczenie praktyczne, umożliwiające im nadzorowanie zachodzących procesów.
3. Ze względu na bezpieczeństwo produktu wszyscy pracownicy zatrudnieni przy produkcji, konserwacji, kontroli jakości, pracownicy zwierzętarni oraz inspektorzy powinni zostać zaszczepieni odpowiednimi szczepionkami i przechodzić regularne kontrole zdrowotne z uwagi na narażenie na czynniki zakaźne, silne toksyny lub alergeny. Niezależnie od oczywistych problemów związanych z narażeniem personelu na działanie czynników zakaźnych, silnych toksyn lub alergenów, konieczne jest podjęcie działań mających na celu uniknięcie ryzyka zakażenia serii produkcyjnej czynnikami zakaźnymi. Osoby z zewnątrz nie powinny być wpuszczane do pomieszczeń produkcyjnych.
4. Wszystkie zmiany odporności immunologicznej pracowników, które mogą mieć ujemny wpływ na jakość produktu, powinny spowodować wykluczenie tych osób z pracy w pomieszczeniach produkcyjnych. Produkcja szczepionki BCG i tuberkuliny powinna odbywać się wyłącznie przy udziale pracowników poddawanych regularnym kontrolom odporności lub prześwietleniom klatki piersiowej.
5. W czasie jednego dnia pracy pracownicy nie powinni przemieszczać się z pomieszczeń, gdzie możliwy jest kontakt z żywymi drobnoustrojami lub zwierzętami, do pomieszczeń, gdzie trwa praca z innymi produktami lub organizmami żywymi. Jeżeli takie przemieszczenie jest nieuniknione, należy przestrzegać ściśle określonych procedur odkażania, włączając w to zmianę ubrania, butów i, jeżeli to konieczne, skorzystanie z natrysku.

Pomieszczenia i urządzenia

6. Stopień kontroli środowiska pod względem mikrobiologicznych i mechanicznych zanieczyszczeń pomieszczeń produkcyjnych powinien być dostosowany do rodzaju produktu i etapu produkcji, uwzględniając zanieczyszczenie materiałów wyjściowych i ryzyko dla produktu końcowego.
7. Ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych pomiędzy produktami biologicznymi, zwłaszcza w czasie tych etapów procesu produkcyjnego, w których używane są żywe organizmy, może wymagać dodatkowych środków ostrożności w stosunku do urządzeń i pomieszczeń, takich jak stosowanie dedykowanych pomieszczeń i urządzeń, produkcja metodą kampanijną i stosowanie zamkniętych systemów. Rodzaj produktu, jak również stosowane urządzenia określają stopień oddzielenia pomieszczeń, niezbędny do uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych.

8. Należy korzystać z oddzielnych pomieszczeń do produkcji szczepionki BCG i otrzymywania żywych organizmów używanych przy produkcji produktów tuberkulinowych.
9. Do pracy z *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* i *Clostridium tetani* powinny być stosowane dedykowane urządzenia do momentu inaktywacji tych bakterii.
10. Produkcja metodą kampanijną przy użyciu innych organizmów wytwarzających zarodniki jest dopuszczalna, pod warunkiem że dla danej grupy produktów zarezerwowane są specjalnie urządzenia oraz że tylko jeden produkt jest wytwarzany w danym czasie.
11. Jednoczesna produkcja w tym samym pomieszczeniu z zastosowaniem zamkniętych systemów biofermentatorów jest dopuszczalna w przypadku przeciwciał monoklonalnych i produktów przygotowywanych technikami DNA.
12. Po zakończeniu hodowli i oddzieleniu drobnoustrojów lub ich fragmentów dalsze etapy produkcji mogą być prowadzone jednocześnie w tym samym pomieszczeniu produkcyjnym, pod warunkiem że podjęto odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych. W przypadku szczepionek sporządzonych z zabitych bakterii oraz toksoidów, równoległa produkcja może być wykonywana tylko po inaktywacji hodowli i po detoksykacji.
13. Produkty sterylne powinny być wytwarzane w obszarach, w których panuje nadciśnienie. Obszary, gdzie panuje podciśnienie lub boksy bezpieczne biologicznie, w których aseptycznie przetwarza się czynniki chorobotwórcze, powinny być otoczone strefą nadciśnienia.
14. Urządzenia filtrujące powietrze powinny być dostosowane do określonych pomieszczeń produkcyjnych, a recyrkulacja powietrza nie powinna mieć miejsca w pomieszczeniach, w których pracuje się z żywymi drobnoustrojami chorobotwórczymi.
15. Układ pomieszczeń produkcyjnych oraz konstrukcja i lokalizacja urządzeń powinny umożliwiać skuteczne czyszczenie i odkażanie (poprzez fumigację). Skuteczność procedur czyszczenia i odkażania podlega walidacji.
16. Urządzenia stosowane w czasie pracy z organizmami żywymi powinny być zaprojektowane tak, aby umożliwić utrzymanie hodowli w stanie czystym podczas wytwarzania i uniemożliwić zanieczyszczenie z zewnątrz w czasie trwania procesu.
17. System rurociągów, zaworów i filtrów wentylacyjnych powinien być prawidłowo zaprojektowany, aby ułatwiać czyszczenie w miejscu (CIP) i sterylizację w miejscu (SIP). Powinno być możliwe całkowite wysterylizowanie parą zaworów urządzeń fermentacyjnych. Filtry wentylacyjne powinny być hydrofobowe, a okres ich użytkowania powinien być zwalidowany.
18. Zabezpieczenie pierwotne powinno być zaprojektowane i sprawdzone tak, aby wykazać, że nie ma ryzyka utraty szczelności.
19. Wypływy mogące zawierać drobnoustroje chorobotwórcze powinny być skutecznie inaktywowane.
20. Z powodu zmienności produktów lub procesów biologicznych niektóre dodatki lub składniki muszą być mierzone albo ważone w czasie procesu produkcji (bufory). W

takich przypadkach, niewielki zapas tych substancji można przechowywać w obszarach produkcyjnych.

Pomieszczenia dla zwierząt i opieka

21. Zwierzęta wykorzystywane są do produkcji licznych produktów biologicznych, takich jak szczepionki polio (małpy), surowicy przeciw jadowi węża (konie i kozy), szczepionki przeciw wściekliznie (króliki, myszy i chomiki) oraz surowicy zawierającej gonadotropiny (konie). Ponadto zwierzęta mogą także być wykorzystywane do kontroli jakości większości surowic i szczepionek, substancji gorączkotwórczych (króliki) oraz szczepionki BCG (świnki morskie).
22. Wymagania dla zwierzętarni, opieki i kwarantanny zwierząt określają przepisy ustawy z dnia 11 marca 2004r. o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt (Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625) oraz dyrektywy 2003/65/EC z dnia 22 czerwca 2003 zmieniającej dyrektywę 86/609/EEC odnoszącą się do ochrony zwierząt wykorzystywanych w celach naukowych i eksperymentalnych (O.J L 230,16.09.2003 p.32-33).
Pomieszczenia dla zwierząt używanych w produkcji i kontroli produktów biologicznych powinny być oddzielone od pomieszczeń kontrolnych i produkcyjnych. Stan zdrowia zwierząt, z których pozyskuje się niektóre materiały wyjściowe, i zwierząt używanych do badań kontroli jakości i bezpieczeństwa powinien być monitorowany i zapisywany. Osoby zatrudnione przy pracy ze zwierzętami powinny używać specjalnej odzieży ochronnej oraz mieć do dyspozycji przebieralnię.
W przypadku wykorzystania małp do produkcji lub kontroli jakości produktów biologicznych należy brać pod uwagę bieżące wymagania WHO (Requirements for Biological Substances No 7).

Dokumentacja

23. Specyfikacje dla materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego mogą wymagać dodatkowego dokumentowania źródła pochodzenia, metod wytwarzania, stosowanych kontroli, zwłaszcza mikrobiologicznej.
24. Wymagane są specyfikacje biologicznych produktów pośrednich i biologicznych produktów luzem.

Produkcja

Materiały wyjściowe

25. Dostawca, pochodzenie i odpowiednie właściwości materiałów wyjściowych powinny być określone. Jeżeli niezbędne badania są długotrwałe, dopuszcza się rozpoczęcie procesu produkcyjnego przed uzyskaniem wyników badań. Zwolnienie produktu końcowego do obrotu jest w takich przypadkach uzależnione od pozytywnych wyników tych badań.
26. Jeżeli wymagane jest wyjaławianie materiałów wyjściowych, należy, o ile to możliwe, stosować sterylizację termiczną. Gdy jest to konieczne, mogą być również stosowane inne odpowiednie metody inaktywacji materiałów biologicznych (sterylizacja radiacyjna).

System serii posiewowej i banku komórkowego

27. W celu zapobiegania niepożądanym zmianom właściwości mogącym wynikać z powtarzających się posiewów i powielania pokoleń, produkcja biologicznych produktów leczniczych uzyskiwanych z hodowli drobnoustrojów, hodowli komórek lub namnażania w zarodkach i w zwierzętach powinna być oparta na systemie macierzystych i roboczych serii posiewowych lub systemie banku komórkowego.
28. Liczba pokoleń (podwojeń, pasaży) pomiędzy serią posiewową lub bankiem komórkowym a produktem końcowym powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w dokumentacji rejestracyjnej. Zwiększanie skali procesu nie może zmieniać tej podstawowej zależności.
29. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być odpowiednio scharakteryzowane i przebadane na obecność zanieczyszczeń. Ich przydatność do użycia należy następnie wykazać przez zgodność charakterystyki jakości kolejnych serii produktu. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być zakładane, przechowywane i używane w taki sposób, aby ograniczyć ryzyko ich zanieczyszczenia lub zmian.
30. Zakładanie serii posiewowej i banku komórkowego powinno być prowadzone w odpowiednio kontrolowanym środowisku w celu ochrony serii posiewowej i banku komórkowego oraz (jeżeli ma to zastosowanie) w celu ochrony pracowników przy tym pracujących. Podczas zakładania serii posiewowej i banku komórkowego, żaden inny żywy lub zakaźny materiał (wirusy, linie komórkowe lub szczepy komórkowe) nie powinien równocześnie być przygotowywany przez te same osoby i w tym samym pomieszczeniu.
31. Dowody stabilności i odzysku materiału posiewowego i banków powinny być dokumentowane. Pojemniki do przechowywania powinny być hermetycznie zamknięte, opatrzone czytelnymi etykietami i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Powinna być skrupulatnie prowadzona inwentaryzacja. Temperatura przechowywania powinna być w sposób ciągły zapisywana dla zamrażarek i odpowiednio monitorowana dla ciekłego azotu. Każde odchylenie od ustalonego zakresu i każde działanie korygujące powinno być zapisane.
32. Czynności produkcyjne wolno wykonywać jedynie osobom upoważnionym pod nadzorem osoby odpowiedzialnej. Należy kontrolować dostęp do przechowywanych materiałów. Różne serie posiewowe lub banki komórkowe powinny być przechowywane w taki sposób, aby uniknąć możliwości pomylenia i zanieczyszczeń krzyżowych. Zalecane jest podzielenie serii posiewowych i banków komórkowych oraz przechowywanie ich części w różnych miejscach w celu zmniejszenia ryzyka całkowitej straty.
33. Wszystkie pojemniki zawierające macierzyste lub robocze banki komórkowe oraz serie posiewowe powinny być traktowane identycznie podczas przechowywania. Pojemniki wyjęte z magazynu nie powinny być tam ponownie wstawiane.

Zasady postępowania

34. Należy wykazać przydatność pożywek do wzrostu hodowli.
35. Dodawanie materiałów lub hodowli do fermentatorów lub innych pojemników oraz próbkowanie powinno być prowadzone w warunkach ściśle kontrolowanych, aby zapobiec zanieczyszczeniom. Należy się upewnić, że naczynia produkcyjne są prawidłowo połączane w momencie dodawania materiałów lub pobierania prób.

36. Wirowanie i mieszanie produktów może prowadzić do powstawania aerozolu. Ochrona tych operacji jest konieczna, aby zapobiec przenoszeniu żywych mikroorganizmów.
37. Jeżeli to możliwe, podłoża wzrostowe powinny być wyjąławiane in situ. Tam, gdzie jest to możliwe, dodawanie gazów, pożywek, kwasów lub zasad, odczynników zmniejszających pienienie do fermentatorów powinno odbywać się w linii przez filtry sterylizujące.
38. Należy rozważyć walidację każdej koniecznej operacji usuwania wirusa lub jego inaktywacji (zobacz zalecenia przewodnika CPMP).
39. Gdy proces usuwania lub inaktywacji wirusów prowadzony jest podczas wytwarzania, należy podjąć odpowiednie środki, aby uniknąć ryzyka ponownego zanieczyszczenia inaktywowanych produktów tymi, które nie zostały poddane procesowi inaktywacji.
40. Zestaw urządzeń stosowanych do chromatografii i inny tego typu sprzęt powinien być dedykowany do oczyszczania wyłącznie jednego produktu i być wyjąławiany lub odkazany pomiędzy seriami. Nie zaleca się stosowania tego samego sprzętu na różnych etapach wytwarzania. Powinny być określone i udokumentowane kryteria użycia, okres użytkowania, metody wyjąławiania lub odkazania kolumn chromatograficznych.

Kontrola Jakości

41. Kontrola procesu ma istotne znaczenie w zapewnieniu stałej jakości biologicznych produktów leczniczych. Kontrola procesów o kluczowym znaczeniu dla jakości (procesu usunięcia wirusa), która nie może być wykonywana podczas badania produktu końcowego, powinna być prowadzona na odpowiednim etapie produkcji.
42. Niezbędne może okazać się przechowywanie w odpowiednich warunkach wystarczających ilości prób produktów pośrednich, aby było możliwe powtórzenie lub potwierdzenie kontroli serii.
43. Konieczna jest ciągła kontrola niektórych procesów produkcyjnych, fermentacji. Dane powinny stanowić część raportu serii.
44. W przypadku stosowania hodowli ciągłej, należy zwrócić specjalną uwagę na wymagania kontroli jakości, wynikające ze stosowanej metody produkcyjnej.

ANEKS 3

WYTWARZANIE PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Reguła

Wytwarzanie jak również dalsze postępowanie z produktami radiofarmaceutycznymi jest potencjalnie niebezpieczne. Rodzaj emitowanego promieniowania i okresy półtrwania izotopów radioaktywnych są parametrami określającymi poziom ryzyka. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym, oraz przechowywanie i usuwanie odpadów promieniotwórczych. Specjalnego nadzoru wymagają również produkty radiofarmaceutyczne wytwarzane często, ale w małych seriach. Z powodu krótkiego okresu połowicznego rozpadu, niektóre produkty radiofarmaceutyczne są dopuszczane do obrotu i stosowania przed ukończeniem pełnych badań jakościowych. W tych przypadkach szczególne znaczenie ma ciągła ocena skuteczności systemu Zapewnienia Jakości.

Uwaga:

Wytwarzanie produktów radiofarmaceutycznych musi odbywać się zgodnie z wymaganiami dyrektywy EURATOM-u, dotyczącej ochrony zdrowia pracowników i ogółu ludności przed promieniowaniem jonizującym oraz zgodnie z przepisami prawa atomowego i prawa pracy.

Personel

- 1 Wszyscy pracownicy (w tym pracownicy zatrudnieni przy czyszczeniu i konserwacji), pracujący w pomieszczeniach, gdzie wytwarzane są produkty radioaktywne, muszą być dodatkowo przeszkoleni w zakresie pracy z substancjami promieniotwórczymi. Pracownicy powinni otrzymać szczegółowe informacje i odpowiednie przeszkolenie w zakresie ochrony przed promieniowaniem jonizującym.

Pomieszczenia i urządzenia

2. Produkty radiofarmaceutyczne powinny być przechowywane, produkowane, pakowane i kontrolowane w specjalnie do tego służących pomieszczeniach posiadających odpowiedni system zabezpieczeń. Urządzenia stosowane do operacji wytwarzania muszą być przeznaczone wyłącznie dla produktów radiofarmaceutycznych.
3. Aby zapobiec rozprzestrzenianiu się skażeń promieniotwórczych w przestrzeniach, w których substancje radioaktywne kontaktują się z otoczeniem, konieczne jest utrzymanie podciśnienia w stosunku do pomieszczeń sąsiednich. Ponadto konieczna jest ochrona produktu przed zanieczyszczeniami pochodzącymi ze środowiska zewnętrznego.
4. W przypadku produktów sterylnych strefa produkcyjna, w której produkty lub pojemniki mogą mieć kontakt z otoczeniem, powinna spełniać wymagania środowiskowe opisane w Aneksie 1. Te warunki można osiągnąć poprzez zapewnienie wewnątrz boksu produkcyjnego przepływu laminarnego z zastosowaniem filtrów typu HEPA i poprzez zamontowanie manipulatorów oraz służ przy wejściach. Te wymagania mogą spełniać izolowane boksy. Powinny znajdować się one co najmniej w środowisku klasy D.
5. Powietrze wychodzące z przestrzeni, w których wytwarzane są produkty radioaktywne nie powinno być zawracane; wyloty powietrza należy tak

zaprojektować, aby uniknąć możliwości zanieczyszczenia środowiska cząstkami lub gazami radioaktywnymi.

Powinien również istnieć system zabezpieczający przed przedostawaniem się powietrza do pomieszczeń czystych przez przewody wentylacji gdy wentylacja nie pracuje.

Produkcja

6. Należy unikać wytwarzania różnych produktów radioaktywnych na tym samym stanowisku pracy i w tym samym czasie w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych i pomyłek.
7. Walidacja procesu, kontrola procesu oraz monitorowanie parametrów procesu i środowiska mają szczególne znaczenie w sytuacjach, kiedy konieczne jest podjęcie decyzji o zwolnieniu lub odrzuceniu produktu luzem lub produktu końcowego, zanim zostaną zakończone wszystkie badania jakościowe.

Kontrola Jakości

8. Również w przypadkach, gdy trzeba wysłać produkt przed ukończeniem wszystkich badań Osoba Wykwalifikowana powinna podjąć udokumentowaną decyzję o zgodności serii z wymaganiami i zwolnieniu serii. W związku z tym powinna istnieć pisemna procedura wymieniająca wszystkie dane dotyczące produkcji i kontroli jakości, które należy sprawdzić przed zwolnieniem serii. Procedura ta powinna także opisywać środki, które będą podjęte przez osobę do tego upoważnioną w przypadku, gdy wyniki badań otrzymane po ekspedycji serii, będą niezadowolające.
9. Należy przechowywać próby archiwalne każdej serii, jeżeli przepisy nie stanowią inaczej.

Dystrybucja i wycofywanie produktów

10. Należy przechowywać szczegółowe zapisy dystrybucji serii. Powinny istnieć procedury opisujące środki podejmowane w celu natychmiastowego wstrzymania stosowania wadliwych produktów radiofarmaceutycznych. Należy wykazać, że czynności związane z wycofywaniem z obrotu wadliwego produktu są możliwe do przeprowadzenia w bardzo krótkim czasie.

ANEKS 4

WYTWARZANIE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH NIEBĘDĄCYCH IMMUNOLOGICZNYMI WETERYNARYJNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI

Uwaga:

Niniejsza część odnosi się do wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych objętych dyrektywą 2001/82/EC innych niż immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze, które są przedmiotem innej części tego załącznika.

Wytwarzanie premiksów do pasz leczniczych

W rozumieniu tego aneksu:

- **paszą leczniczą** jest każda mieszanka weterynaryjnego produktu leczniczego lub weterynaryjnych produktów leczniczych i paszy lub pasz, która jest przygotowana do obrotu i przeznaczona do żywienia zwierząt bez dalszego przetwarzania ze względu na fakt posiadania właściwości leczniczych, zapobiegawczych lub innych właściwości opisanych w art. 1(2) dyrektywy 2001/82/EC;
 - **premiksem do pasz leczniczych** jest każdy weterynaryjny produkt leczniczy przygotowywany wcześniej z przeznaczeniem do wytwarzania pasz leczniczych.
1. Wytwarzanie premiksów do pasz leczniczych wymaga użycia dużej ilości składników pochodzenia roślinnego, które przyciągają owady i gryzonie. Budynki powinny być zaprojektowane, wyposażone i użytkowane w sposób zmniejszający to ryzyko (pkt 3.4) i objęte programem regularnej ochrony przed szkodnikami.
 2. Z powodu powstawania intensywnego pylenia w trakcie produkcji luzem materiałów przeznaczonych do premiksu należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym i łatwość czyszczenia (pkt 3.14) przez zainstalowanie tam, gdzie to jest możliwe, hermetycznych systemów transportowych i systemów odpylających. Instalacja takich systemów nie zwalnia jednak od obowiązku regularnego czyszczenia obszarów produkcyjnych.
 3. Etapy procesu technologicznego mogące mieć znaczący, negatywny wpływ na stabilność substancji czynnej (stosowanie pary w trakcie peletkowania), powinny być prowadzone w sposób gwarantujący powtarzalność wyników dla każdej serii.
 4. Tam gdzie jest to możliwe, należy wytwarzać premiksy w obszarach wyłącznie do tego przeznaczonych, najlepiej w osobnym budynku. W przeciwnym wypadku obszary te powinny być otoczone strefą buforową, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia innych obszarów produkcyjnych.

Wytwarzanie środków do zwalczania ectopasożytów

5. W przeciwieństwie do pkt 3.6 środki zwalczania ectopasożytów do stosowania zewnętrznego, będące weterynaryjnymi produktami leczniczymi i podlegające dopuszczeniu do obrotu, mogą być produkowane i rozdozowywane metodą kampanijną w specjalnych obszarach przeznaczonych do produkcji pestycydów. W tych samych obszarach nie wolno wytwarzać innych weterynaryjnych produktów leczniczych.

6. Należy stosować odpowiednio zwalidowane procedury czyszczenia w celu zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym, a także przedsięwziąć odpowiednie środki w celu bezpiecznego magazynowania tego typu preparatów weterynaryjnych, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Wytwarzanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających penicyliny

7. Użycie penicylin w medycynie weterynaryjnej nie wywołuje takiego samego ryzyka nadwrażliwości u zwierząt jakie wywołuje u ludzi. Pomimo iż czasem odnotowywuje się przypadki nadwrażliwości u koni i psów, istnieją inne materiały, które są toksyczne dla pewnych gatunków takich jak antybiotyki jonoforowe dla koni. Pomimo iż zaleca się żeby takie produkty były wytwarzane, wyłącznie w przeznaczonych do tych procesów, chronionych pomieszczeniach (pkt 3.6), jednak nie jest to wymagane w przypadku, gdy są to pomieszczenia przeznaczone wyłącznie do wytwarzania leczniczych produktów weterynaryjnych. Należy jednak podjąć wszystkie niezbędne środki pozwalające uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i jakiegokolwiek zagrożenia dla operatora. Z tego powodu preparaty zawierające penicyliny powinny być wytwarzane metodą kampanijną i zgodnie z odpowiednimi zwalidowanymi procedurami czyszczenia i odkażania.

Przechowywanie prób (pkt 1.4 viii i pkt 6.14)

8. W przypadku dużych opakowań końcowych niektórych produktów weterynaryjnych, w szczególności premiksów, może być niemożliwe zachowywanie przez wytwórcę prób każdej serii w oryginalnych opakowaniach jednostkowych. Wytwórcy powinni jednak zapewnić zachowanie i archiwizowanie, wystarczającej do badań, reprezentatywnej próby każdej serii w warunkach zgodnych z przepisami.
9. We wszystkich przypadkach opakowanie stosowane do przechowywania prób powinno być wykonane z tego samego materiału co opakowanie bezpośrednie, w którym weterynaryjny produkt leczniczy jest wprowadzany do obrotu.

Sterylnie weterynaryjne produkty lecznicze

10. W przypadkach gdy zostało to zaakceptowane przez odpowiednie władze, weterynaryjne produkty lecznicze poddawane końcowej sterylizacji mogą być wytwarzane w pomieszczeniach czystych, o stopniu czystości niższym niż wymagany w Części I, ale co najmniej w klasie czystości D.

ANEKS 5

WYTWARZANIE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Reguła

Wytwarzanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych jest bardzo specyficzne i specyfikę tę należy uwzględnić przy wprowadzaniu i ocenie systemu zapewnienia jakości.

Ze względu na dużą liczbę gatunków zwierząt i związane z nią czynniki patogenne, często na niewielkim obszarze wytwarzane są różnorodne produkty w niewielkich seriach i powszechna jest produkcja kampanijna. Ponadto, ze względu na charakter produkcji (etapy hodowli, brak końcowej sterylizacji), produkty muszą być szczególnie starannie chronione przed skażeniami i zanieczyszczeniami krzyżowymi. Środowisko musi być chronione, zwłaszcza w przypadku stosowania w produkcji patogennych albo egzotycznych czynników biologicznych, a pracownicy muszą być szczególnie dokładnie zabezpieczeni w przypadku istnienia czynników patogennych dla ludzi.

Powyższe czynniki, a także właściwa immunologicznym weterynaryjnym produktom leczniczym zmienność i ograniczony zakres możliwych do przeprowadzenia badań jakościowych produktu końcowego mogących dostarczyć wymaganych informacji sprawiają, że najważniejszą rolę w produkcji produktów, o których mowa w niniejszym aneksie, spełnia system zapewnienia jakości. W szczególności istotne jest, aby informacje uzyskiwane z monitorowania parametrów określonych w Dobrej Praktyce Wytwarzania (urządzeń, pomieszczeń, produktu) były rygorystycznie oceniane i na tej podstawie podejmowane były odpowiednie udokumentowane decyzje i działania.

Personel

1. Wszyscy pracownicy, w tym zajmujący się sprzątnięciem i konserwacją zatrudnieni w obszarach, w których wytwarzane są produkty immunologiczne, powinni być przeszkoleni w zakresie higieny i mikrobiologii. Dodatkowe szkolenie powinno dotyczyć charakterystyki wytwarzanych produktów.
2. Osoby odpowiedzialne powinny mieć udokumentowane szkolenia ze wszystkich lub wybranych dziedzin, takich jak: bakteriologia, biologia, biometria, chemia, immunologia, medycyna, parazytologia, farmacja, farmakologia, wirusologia, weterynaria, oraz posiadać odpowiednią wiedzę dotyczącą badań parametrów ochrony środowiska.
3. Pracownicy powinni być chronieni przed możliwością zanieczyszczenia czynnikami biologicznymi stosowanymi w produkcji. W przypadku czynników biologicznych mogących wywoływać choroby u ludzi, należy podjąć odpowiednie środki zapobiegające infekcji przy pracy z tymi czynnikami albo ze zwierzętami doświadczalnymi.
W przypadku, gdy zachodzi potrzeba, pracownicy powinni być szczepieni i poddawani odpowiednim badaniom lekarskim.
4. Należy podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze, powodujące, że poza strefą produkcyjną pracownicy nie staną się źródłem zanieczyszczenia. W zależności od typu czynnika biologicznego środki takie mogą obejmować całkowitą zmianę odzieży i obowiązkowe korzystanie z prysznica przed opuszczeniem pomieszczeń produkcyjnych.

5. W przypadku produktów immunologicznych ryzyko zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego przez personel jest szczególnie ważne. Zapobieganie zanieczyszczeniom produktów przez pracowników powinno być realizowane przez stosowanie zestawu odpowiednich zabezpieczeń oraz procedur zapewniających, że na różnych etapach procesu technologicznego będzie używana właściwa odzież ochronna.

Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym powodowanym przez pracowników zatrudnionych przy produkcji powinno polegać na wdrożeniu zabezpieczeń i procedur zapewniających, że pracownicy nie przemieszczają się pomiędzy różnymi obszarami produkcyjnymi, bez zastosowania skutecznych środków eliminujących ryzyko zanieczyszczenia. Podczas dnia pracy pracownicy nie powinni przemieszczać się z obszarów, w których prawdopodobne jest zanieczyszczenie żywymi drobnoustrojami lub w których przebywają zwierzęta, do zabudowań, w których prowadzone są prace z innymi produktami lub organizmami. Jeżeli nie można tego uniknąć, pracownicy powinni postępować zgodnie z określonymi procedurami odkażania, obejmującymi zmianę odzieży i obuwia, a także, gdy to konieczne, korzystanie z prysznica.

Pracownicy wchodzący do pomieszczeń chronionych, w których drobnoustroje nie kontaktowały się ze środowiskiem w ciągu ostatnich 12 godzin, w celu sprawdzenia hodowli komórkowych prowadzonych w zamkniętych, odkażonych powierzchniowo naczyniach nie są uważani za narażonych na ryzyko zakażenia, chyba że te drobnoustroje zaliczane są do egzotycznych.

Pomieszczenia

6. Pomieszczenia powinny być zaprojektowane w sposób umożliwiający kontrolowanie ryzyka związanego z produktem i środowiskiem. Można to osiągnąć poprzez zastosowanie obszarów chronionych, czystych, czystych chronionych lub kontrolowanych.
7. Praca z żywymi czynnikami biologicznymi powinna być prowadzona w obszarach zabezpieczonych. Poziom ochrony powinien być zależny od chorobotwórczości drobnoustrojów i od tego, czy zostały one sklasyfikowane jako egzotyczne (zastosowanie mają także inne odpowiednie regulacje prawne w szczególności dyrektywa 98/81/EC z 26 października 1998 roku i dyrektywa 2001/18/EC z 12 marca 2001 roku.)
8. Praca z inaktywowanymi czynnikami biologicznymi powinna odbywać się w pomieszczeniach czystych. Praca z niezakażonymi komórkami, izolowanymi z organizmów wielokomórkowych i w niektórych przypadkach z pożywkami sterylizowanymi przez filtrację, powinna odbywać się również w obszarach czystych.
9. Operacje, podczas których produkty lub składniki niepoddawane następnie sterylizacji mają kontakt z otoczeniem, powinny być prowadzone pod nawiewem laminarnym (klasa A) w otoczeniu klasy B.
10. Jeżeli w tym samym budynku prowadzi się produkcję oraz inne prace, podczas których możliwy jest kontakt z żywymi czynnikami biologicznymi (kontrola jakości, badania naukowe, diagnostyka), powinny być one wykonywane w odpowiednio chronionych i izolowanych, wydzielonych strefach. Poziom ochrony powinien zależeć od patogenności czynnika biologicznego i od tego, czy został on określony jako egzotyczny. Podczas prowadzenia badań diagnostycznych istnieje ryzyko wprowadzenia do środowiska organizmów silnie chorobotwórczych, poziom ochrony powinien być odpowiedni do istniejącego zagrożenia. Wprowadzenie ochrony może być wymagane także w tych przypadkach, gdy kontrola jakości lub inne czynności są wykonywane w budynkach znajdujących się w pobliżu miejsca produkcji.

11. Pomieszczenia chronione powinny być łatwe do dezynfekcji oraz spełniać następujące wymagania:
 - a) brak bezpośredniego wylotu powietrza na zewnątrz;
 - b) powinny posiadać wentylację zapewniającą podciśnienie. Powietrze powinno być wywiewane przez filtry HEPA i może recyrkulować tylko do tego samego obszaru pod warunkiem ponownej filtracji przez filtry HEPA (zwykle ten warunek jest spełniany przez podłączenie instalacji recyrkulującego powietrza do instalacji nawiewnej powietrza, w której znajdują się filtry HEPA). Recyrkulacja powietrza pomiędzy obszarami zamkniętymi a innymi pomieszczeniami jest dopuszczalna wyłącznie pod warunkiem, że przechodzi ono przez zainstalowane na wywiewie dwa filtry HEPA, przy czym integralność pierwszego z nich musi być monitorowana w sposób ciągły oraz muszą być prowadzone odpowiednie pomiary potwierdzające czystość powietrza wywiewanego, na wypadek uszkodzenia lub spadku wydajności filtra;
 - c) powietrze z pomieszczeń produkcyjnych, w których pracuje się z organizmami egzotycznymi, powinno być filtrowane przez dwa kolejne zestawy filtrów HEPA i nie może podlegać recyrkulacji;
 - d) powinny posiadać system zbierania i dezynfekcji wypływów zawierających zakażone kondensaty ze sterylizatorów, biogeneratorów. Odpady stałe, w tym także resztki zwierząt, powinny być odkażane, sterylizowane lub spalane, w zależności od wymagań. Zanieczyszczone filtry powinny być usuwane w bezpieczny sposób;
 - e) przebieralnie zaprojektowane i używane jako śluzy powinny być wyposażone w umywalki i prysznice, w zależności od potrzeb. Różnice ciśnień powinny być takie, aby nie istniał przepływ zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub ryzyko zanieczyszczenia odzieży zewnętrznej noszonej poza obszarem produkcyjnym;
 - f) śluzy materiałowe do transportowania wyposażenia powinny być tak skonstruowane, aby nie było przepływu zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub ryzyka zanieczyszczenia wyposażenia w obrębie śluzy. Śluza powinna mieć wielkość umożliwiającą skuteczne odkażanie powierzchni przechodzących przez nią materiałów. Należy rozważyć zainstalowanie automatu czasowego sprzężonego z zamkiem wewnętrznych drzwi śluzy w celu zapewnienia odpowiedniego czasu dla skutecznej dekontaminacji;
 - g) w szczególnych przypadkach powinny posiadać autoklaw przelotowy do bezpiecznego usuwania odpadów i wprowadzania materiałów sterylnych.
12. Śluzy materiałowe oraz śluzy osobowe powinny posiadać mechanizm blokujący lub inny odpowiedni system uniemożliwiający jednoczesne otwarcie więcej niż jednej pary drzwi. Śluzy osobowe powinny być zaopatrywane w powietrze takiej samej czystości jak powietrze obszarów produkcyjnych, powinny także posiadać system wymiany powietrza zapewniający cyrkulację powietrza niezależną od występującej w pomieszczeniach produkcyjnych. Śluzy materiałowe powinny być wentylowane w ten sam sposób, choć mogą być stosowane śluzy niewentylowane lub wyposażone jedynie w wentylację nawiewną.
13. Czynności produkcyjne, w szczególności prowadzenie hodowli komórkowych, przygotowanie pożywek, namnażanie wirusów, mogące powodować

zanieczyszczenie, powinny być wykonywane w wydzielonych pomieszczeniach. Przy pracy ze zwierzętami i produktami od nich pochodzącymi powinny być stosowane odpowiednie środki ostrożności.

14. Pomieszczenia produkcyjne, w których pracuje się z czynnikami biologicznymi szczególnie opornymi na środki dezynfekujące (bakterie wytwarzające przetrwalniki), powinny być wydzielone i używane wyłącznie do tych celów, aż do momentu, w którym czynniki biologiczne zostaną unieczynnione.
15. W tym samym pomieszczeniu nie należy jednocześnie pracować z więcej niż jednym czynnikiem biologicznym. Wyjątek stanowi mieszanie składników i następujące zaraz po nim napełnianie pojemników.
16. Pomieszczenia używane do produkcji powinny być zaprojektowane tak, aby umożliwić odkażanie pomiędzy kampaniami, z zastosowaniem zwalidowanych metod.
17. Wytwarzanie materiałów biologicznych może przebiegać w obszarach kontrolowanych pod warunkiem, że jest prowadzone w urządzeniach hermetycznych i dających się sterylizować termicznie, wszystkie połączenia muszą podlegać sterylizacji termicznej przed rozpoczęciem i po zakończeniu cyklu produkcji. Możliwe jest także łączenie części aparatury pod nawiewem laminarnym pod warunkiem, że złączy tych jest niewiele, stosowane są techniki pracy aseptycznej i nie istnieje ryzyko wycieku. Parametry sterylizacji stosowanej przed demontażem aparatury muszą być zwalidowane dla organizmów stosowanych do produkcji. Różne produkty mogą być umieszczane w różnych biogeneratorach w obrębie tego samego obszaru, w sposób uniemożliwiający powstanie przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego. Organizmy wymagające specjalnych warunków ochrony powinny znajdować się w obszarach przygotowanych do takich produktów.
18. Zwierzętarnie, w których znajdują się zwierzęta przeznaczone lub używane do produkcji, powinny posiadać odpowiedni stopień ochrony lub sposób kontroli właściwy dla obszarów czystych, a także powinny być oddzielone od innych pomieszczeń dla zwierząt.
Zwierzętarnie, w których trzymane są zwierzęta stosowane w kontroli jakości, w których stosowane są chorobotwórcze czynniki biologiczne, powinny być odpowiednio zabezpieczone.
19. Wstęp do pomieszczeń produkcyjnych powinny mieć wyłącznie osoby upoważnione. Tam, gdzie ma to zastosowanie, powinny być umieszczone jasne i zwięzłe pisemne procedury.
20. Dokumentacja dotycząca zabudowań powinna się znajdować w dokumentacji głównej wytwórni i być łatwo dostępna.
Miejsce wytwarzania oraz budynki powinny być przedstawione wystarczająco szczegółowo (w formie planów z opisami) tak, aby przeznaczenie, warunki użytkowania wszystkich pomieszczeń i stosowane tam czynniki biologiczne były jednoznacznie zidentyfikowane. Należy jasno oznakować drogi przemieszczania się pracowników i produktu.
Należy zidentyfikować gatunki zwierząt przebywające zarówno w zwierzętarni, jak i poza nią na terenie wytwórni.
Powinna zostać odnotowana inna działalność prowadzona w pobliżu miejsca wytwarzania.
Plany pomieszczeń chronionych lub czystych powinny zawierać opis systemu wentylacji, z zaznaczeniem miejsc nawiewu i wywiewu powietrza, filtrów i ich

specyfikacji, liczby wymian powietrza na godzinę i różnicy ciśnień. Na planach powinny być zaznaczone pomieszczenia, w których przy pomocy manometrów monitoruje się różnice ciśnień.

Urządzenia

21. Stosowane urządzenia powinny być zaprojektowane i skonstruowane tak, aby odpowiadały szczególnym wymaganiom dotyczącym wytwarzania danego produktu. Przed rozpoczęciem użytkowania, urządzenia powinny podlegać kwalifikacji i walidacji, a w trakcie użytkowania powinny być regularnie konserwowane i podlegać walidacji.
22. Urządzenia powinny zapewniać odpowiedni stopień bezpośredniej ochrony materiału biologicznego, tam gdzie znajduje to zastosowanie. Urządzenia powinny być zaprojektowane i skonstruowane w sposób umożliwiający łatwe i skuteczne odkażanie lub sterylizację, tam gdzie znajduje to zastosowanie.
23. Urządzenia zamknięte, stosowane do ochrony bezpośredniej czynników biologicznych, powinny być zaprojektowane i skonstruowane tak, aby zapobiegać jakimkolwiek wyciekom lub tworzeniu się kropli i aerozoli. Doprowadzenia i odprowadzenia gazów powinny być odpowiednio zabezpieczone w celu zapewnienia ochrony, przez stosowanie sterylizujących filtrów hydrofobowych. Wprowadzanie lub usuwanie materiału powinno odbywać się przez system zamknięty, możliwy do wysterylizowania albo pod odpowiednim nawiewem laminarnym.
24. W razie konieczności, urządzenia powinny być odpowiednio sterylizowane przed użyciem, najlepiej za pomocą suchej pary pod ciśnieniem. Można też stosować inne metody, jeżeli sterylizacja parą nie może być stosowana ze względu na rodzaj urządzenia. Ważne jest, aby nie zostały pominięte takie pojedyncze przedmioty, jak: wirówki czy łaźnie wodne. Urządzenia do oczyszczania, rozdzielania lub koncentracji powinny być sterylizowane lub dezynfekowane przynajmniej pomiędzy ich stosowaniem do różnych produktów. Powinien być badany wpływ metod sterylizacji na skuteczność i sprawność aparatury w celu ustalenia okresu przydatności urządzeń do stosowania. Wszystkie procedury sterylizacji powinny zostać zwalidowane.
25. Urządzenia powinny być zaprojektowane tak, aby zapobiegać pomieszaniu różnych organizmów i produktów. Przewody, zawory i filtry powinny być oznakowane zgodnie z przeznaczeniem. Dla pojemników z materiałem zakaźnym i niezakaźnym, a także dla różnych organizmów i komórek powinny być używane oddzielne ciepłarki. Inkubatory zawierające więcej niż jeden typ drobnoustrojów lub komórek mogą być akceptowane tylko wówczas, gdy stosowane są odpowiednie środki zapewniające szczelność, odkażanie powierzchni i segregację pojemników. Pojemniki do prowadzenia hodowli, powinny być indywidualnie oznakowane. Czyszczenie i dezynfekcja tych urządzeń może być dość trudna i wymaga specjalnej uwagi. Urządzenia stosowane do przechowywania materiałów biologicznych lub produktów powinny być zaprojektowane i używane w sposób zapobiegający wszelkim pomyłkom. Wszystkie przechowywane materiały powinny być jasno i jednoznacznie oznakowane oraz umieszczone w pojemnikach zabezpieczonych przed wyciekami. Materiały takie jak komórki, szczepy macierzyste i robocze powinny być przechowywane w urządzeniach wyłącznie do tego przeznaczonych.
26. Odpowiednie urządzenia wymagające kontroli temperatury, powinny być wyposażone w system rejestracji lub alarmowania.

Aby uniknąć awarii urządzenia w trakcie trwania procesu produkcyjnego, należy wprowadzić system konserwacji prewencyjnej i przeglądów oraz analizę tendencji zmian zapisanych danych.

27. Załadunek liofilizatorów wymaga odpowiednich obszarów czystych/zabezpieczonych.
Rozładowywanie liofilizatorów powoduje zanieczyszczenie bezpośredniego otoczenia. Dlatego też w przypadku liofilizatorów jednostronnych, pomieszczenie czyste powinno być odkażone, zanim wprowadzi się do niego następną serię, chyba że zawiera ona te same organizmy. Liofilizatory przelotowe powinny być sterylizowane po każdym cyklu, jeżeli nie są otwierane po stronie pomieszczenia czystego.
Sterylizacja liofilizatorów powinna przebiegać zgodnie z przepisem pkt 24. W przypadku produkcji kampanijnej powinny być one sterylizowane przynajmniej po każdej kampanii.

Zwierzęta i zwierzętarnie

28. Podstawowe wymagania dla pomieszczeń, w których przebywają zwierzęta, zalecenia co do pielęgnacji i kwarantanny regulują przepisy o ochronie zwierząt (Dyrektywy 2003/65/EC z 22 lipca 2003r.).
29. Zwierzętarnie powinny być odpowiednio zaprojektowane i oddzielone od innych zabudowań produkcyjnych.
30. Warunki sanitarne, w jakich przebywają zwierzęta wykorzystywane do produkcji, powinny być określone, monitorowane i rejestrowane. Z niektórymi zwierzętami należy postępować w sposób opisany w specjalnych monografiach (stada wolne od specyficznych patogenów).
31. Zwierzęta, materiały biologiczne i przeprowadzane badania powinny podlegać systemowi identyfikacji, aby zapobiec pomyłkom i kontrolować możliwe zagrożenia.

Dezynfekcja - usuwanie odpadów

32. Dezynfekcja lub usuwanie odpadów i ścieków może być szczególnie ważna w przypadku wytwarzania produktów immunologicznych. Należy zwrócić szczególną uwagę na procedury i urządzenia pozwalające na uniknięcie zanieczyszczenia środowiska jak również na ich walidację lub kwalifikację.

Produkcja

33. Ze względu na dużą różnorodność produktów, wieloetapową produkcję przy wytwarzaniu immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych i charakter procesów biologicznych należy zwracać uwagę na postępowanie zgodne ze zwalidowanymi procedurami operacyjnymi oraz na ciągłe monitorowanie wszystkich etapów i kontrolę procesu produkcji.
Należy zwracać szczególną uwagę na materiały wyjściowe, pożywki i stosowany system serii posiewowych.

Materiały wyjściowe

34. Wymagania dotyczące materiałów wyjściowych powinny być jasno zdefiniowane w pisemnych specyfikacjach. Powinny one zawierać szczegółowe informacje dotyczące dostawcy, metody wytwarzania, rejonu geograficznego i gatunku zwierząt, od którego pochodzi materiał. Powinny też zawierać metody i kryteria akceptacji badań kontrolnych materiałów wyjściowych. Szczególnie ważne są kontrole mikrobiologiczne.

35. Wyniki badań materiałów wyjściowych muszą odpowiadać wymaganiom specyfikacji. W przypadku, gdy badania trwają długo (jaja ze stad SPF, Specific Pathogens Free flocks), konieczne może być rozpoczęcie procesu obróbki surowców, zanim dostępne będą wyniki kontroli analitycznej. W takich przypadkach zwolnienie produktu końcowego jest uzależnione od otrzymania zadowalających wyników badań materiałów wyjściowych.
36. Szczególną uwagę należy zwrócić na informacje dotyczące systemu zapewnienia jakości stosowanego przez dostawcę przy jego kwalifikacji i określaniu zakresu wymaganych badań materiałów wyjściowych.
37. Powinno się stosować sterylizację termiczną jako metodę sterylizacji materiałów wyjściowych, tam gdzie jest to możliwe. Jeżeli jest to konieczne mogą być stosowane również inne zwalidowane metody, takie jak sterylizacja radiacyjna.

Pożywki

38. Zdolność pożywki do zapewnienia odpowiedniego rozwoju pożądaných mikroorganizmów powinna być odpowiednio zwalidowana we właściwy sposób, zanim przystąpi się do właściwych badań.
39. Pożywki powinny być sterylizowane, na miejscu lub w linii technologicznej. Ogrzewanie jest najlepszą metodą. Gazy, pożywki, kwasy, zasady, związki przeciwpienne i inne materiały wprowadzane do sterylnych biogeneratorów powinny również być sterylne.

System serii posiewowej i banku komórkowego

40. W celu zapobieżenia niepożądanym zmianom właściwości, wynikającym z powtarzających się posiewów lub wielokrotnego pasażowania, wytwarzanie immunologicznych weterynaryjnych produktów leczniczych uzyskiwanych z komórek drobnoustrojów lub hodowli tkankowych albo przez namnażanie w zarodkach lub zwierzętach powinno być oparte na systemie serii posiewowych lub banków komórkowych.
41. Liczba pokoleń (podwojeń, pasaży) pomiędzy serią posiewową lub bankiem komórkowym a końcowym produktem powinna być zgodna z deklarowaną w dokumentacji dopuszczenia do obrotu.
42. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być odpowiednio scharakteryzowane i przebadane pod kątem występujących zanieczyszczeń. Dla nowych serii posiewowych powinny zostać ustalone kryteria akceptacji. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być zakładane, przechowywane i używane w sposób ograniczający ryzyko zanieczyszczenia lub zmiany. Podczas zakładania serii posiewowej czy banku komórkowego nie powinny być równocześnie wykonywane w tym samym obszarze albo przez tę samą osobę żadne czynności z innym żywym albo zakaźnym materiałem (wirusy albo linie komórkowe).
43. Zakładanie serii posiewowej i banku komórkowego powinno być prowadzone w odpowiednim środowisku, zabezpieczającym serię posiewową, bank komórkowy, i jeśli ma to zastosowanie pracowników i środowisko zewnętrzne.
44. Pochodzenie, sposób i warunki przechowywania materiału posiewowego powinny być w pełni opisane. Należy prowadzić ewidencję stabilności i odzyskiwania materiału posiewowego i komórkowego. Pojemniki służące do przechowywania

powinny być hermetycznie zamknięte, jasno oznakowane i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Warunki przechowywania powinny być prawidłowo monitorowane. Powinna być prowadzona ewidencja wszystkich pojemników.

45. Z materiałem mogą pracować wyłącznie osoby upoważnione, a praca ta powinna przebiegać pod nadzorem osoby odpowiedzialnej. Różne serie posiewowe lub banki komórkowe powinny być przechowywane w sposób uniemożliwiający ich pomylenie lub zanieczyszczenie krzyżowe. Wskazane jest podzielenie serii posiewowych i banków komórkowych i przechowywanie każdej części w innym miejscu, tak aby zminimalizować ryzyko całkowitej utraty serii lub banku.

Zasady postępowania

46. Podczas procesów wytwarzania należy unikać lub ograniczać tworzenia się kropli i piany. Wirowanie i mieszanie, podczas których może występować rozpryskiwanie kropelek płynu, należy prowadzić w odpowiednich obszarach zabezpieczonych lub czystych/zabezpieczonych, aby zapobiec przenoszeniu żywych organizmów.
47. Przypadkowo wylane ciecze, zwłaszcza zawierające żywe organizmy, muszą być usuwane lub neutralizowane szybko i bezpiecznie. Dla każdego drobnoustroju powinny istnieć zwalidowane metody odkażania. Gdy w procesie używane są różne szczepy tego samego gatunku bakterii lub bardzo podobne wirusy, jeżeli nie ma podstaw przypuszczać, że mogą one różnić się znacząco opornością na stosowane czynniki, proces należy zwalidować tylko w stosunku do jednego z nich.
48. Jeżeli jest to możliwe, czynności związane z przenoszeniem materiałów, takich jak sterylne pożywki, hodowle lub produkty, powinny być prowadzone we wcześniej wysterylizowanych systemach zamkniętych. W pozostałych przypadkach operacje te muszą być chronione przez boksy z laminarnym przepływem powietrza.
49. Wprowadzanie pożywek lub hodowli do biogeneratorów i innych zbiorników powinno być prowadzone w dokładnie kontrolowanych warunkach zapewniających, że nie wprowadza się zanieczyszczeń. Należy zapewnić prawidłowe połączenie zbiorników w trakcie wprowadzania hodowli.
50. W przypadku, gdy to konieczne (dwa lub więcej fermentorów znajduje się na jednym obszarze), otwory służące do pobierania prób i dodawania odczynników, a także łączniki (po połączeniu, przed przepływem produktu, przed ponownym rozłączeniem) powinny być sterylizowane parą. Możliwe jest również zaakceptowanie chemicznej dezynfekcji otworów otwieranych pod osłoną nawiewu laminarnego.
51. Urządzenia, szkło, powierzchnie zewnętrzne pojemników na produkt przed wyniesieniem z obszaru chronionego muszą być zdezynfekowane, z zastosowaniem zwalidowanych metod (zobacz pkt 47). Dokumentacja serii może stanowić szczególnie problem. Jedyne minimalna liczba dokumentów, niezbędna do przeprowadzenia operacji zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, może być wprowadzana do pomieszczenia chronionego i z niego wynoszona. Jeżeli dokumentacja jest zanieczyszczona przez substancje rozlane lub aerozole lub jeżeli pracowano z drobnoustrojami należącymi do egzotycznych, to dokumenty muszą zostać odpowiednio zdezynfekowane w miejscu, gdzie dezynfekuje się urządzenia, lub dane powinny być przekazywane za pomocą fotokopiarki lub faksu.
52. Odpady płynne lub stałe, a w szczególności skorupki jaj, jednorazowe butelki służące do przechowywania hodowli, nie nadające się do użycia hodowle lub materiały biologiczne, najlepiej jest sterylizować lub dezynfekować przed wyniesieniem z

obszaru chronionego. W niektórych przypadkach mogą być dopuszczalne rozwiązania alternatywne, takie jak zamykane szczelnie pojemniki lub rurociągi.

53. Do pomieszczeń produkcyjnych należy wprowadzać wyłącznie artykuły i materiały, w tym także dokumentację związane ściśle z wykonywanymi operacjami. Powinien istnieć system kontroli zapewniający, że po zakończeniu operacji wszystkie zbędne materiały zostaną usunięte z pomieszczeń.
54. Termostabilne artykuły i materiały powinny być wprowadzane do obszarów czystych lub czystych/zabezpieczonych przez autoklaw przelotowy lub suszarkę. Materiały i artykuły termolabilne powinny być wprowadzane przez służę z blokowanymi drzwiami, w której są dezynfekowane. Sterylizacja materiałów poza obszarem produkcyjnym może być zaakceptowana pod warunkiem, że są one w opakowaniu dwuwarstwowym i wprowadzane przez służę z zachowaniem odpowiednich środków bezpieczeństwa.
55. Należy stosować środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniom lub pomyłkom w trakcie inkubacji. Powinna istnieć procedura mycia i dezynfekcji inkubatorów. Pojemniki w inkubatorach muszą być starannie i jednoznacznie oznakowane.
56. Z wyjątkiem mieszania składników i następującego bezpośrednio po nim rozlewu (lub gdy stosuje się systemy hermetyczne) w pomieszczeniu produkcyjnym mogą być równocześnie prowadzone prace tylko z jednym żywym czynnikiem biologicznym. Pomieszczenia produkcyjne muszą być skutecznie dezynfekowane przed rozpoczęciem prac z kolejnym żywym czynnikiem biologicznym.
57. Produkty powinny być inaktywowane przez dodatek inaktywatora i stosowanie odpowiedniego wytrząsania. Mieszanina powinna zostać następnie przeniesiona do kolejnego sterylnego naczynia, chyba że pojemnik pierwotny ma takie rozmiary i kształt, że łatwo może być obrócony i wstrząsany tak, aby wszystkie wewnętrzne powierzchnie zostały zwilżone końcową mieszaniną kultury/inaktywatora.
58. Nie wolno otwierać naczyń ani pobierać prób z naczyń zawierających inaktywowane (unieczynnione) produkty w otoczeniu zawierającym żywe czynniki biologiczne. Dalsze przetwarzanie inaktywowanych produktów powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych klasy A - B lub w zamkniętych urządzeniach przeznaczonych wyłącznie dla produktów inaktywowanych.
59. Metody sterylizacji, dezynfekcji, usuwania wirusów i inaktywacji powinny być szczególnie starannie zwalidowane.
60. Rozlew powinien następować jak najszybciej po ukończeniu produkcji. Pojemniki zawierające produkt luzem przed rozlewem powinny być szczelnie zamknięte, odpowiednio zaetykietowane i przechowywane w określonej temperaturze.
61. Powinien istnieć system zapewniający integralność zamknięcia i szczelność pojemników po rozlewie.
62. Kapslowanie fiolek zawierających żywy materiał biologiczny musi odbywać się w sposób zapewniający, że nie nastąpi zanieczyszczenie innych produktów lub rozprzestrzenianie się żywych czynników do innych obszarów i do środowiska zewnętrznego.
63. Należy opracować procedury dotyczące postępowania z napełnionymi pojemnikami nieposiadającymi etykiet zapobiegające pomyłkom i zapewniające odpowiednie

warunki przechowywania, gdy pomiędzy procesem rozlewu do opakowań bezpośrednich a ich etykietowaniem i pakowaniem występuje opóźnienie. Należy zwrócić szczególną uwagę na przechowywanie produktów wrażliwych na ciepło lub światło. Musi być wyspecyfikowana temperatura ich przechowywania.

64. Na każdym etapie produkcji ilość produktu otrzymywanego powinna być porównana ze spodziewaną w tym procesie wydajnością. Wszystkie znaczące rozbieżności należy zbadać.

Kontrola Jakości

65. Kontrola procesu odgrywa szczególnie ważną rolę w zapewnieniu stałej jakości biologicznych produktów leczniczych. Wytwórca musi prowadzić kontrolę kluczowych etapów procesu, których wynik nie może być oceniony przez badanie produktu końcowego (etap usuwania wirusów).
66. Wytwórca musi określić, czy konieczne jest przechowywanie prób produktów pośrednich do przeprowadzenia powtórnego badania potwierdzającego wyniki kontroli serii.
67. Wytwórca musi określić, czy konieczne jest prowadzenie ciągłego monitorowania parametrów procesu produkcji, takich jak monitorowanie parametrów fizycznych podczas fermentacji.
68. Powszechną praktyką jest stosowanie ciągłej hodowli i należy zwrócić specjalną uwagę na wymagania kontroli jakości wynikające z takiej metody produkcji.

ANEKS 6

WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH

1. Reguła

Niniejszy Aneks dotyczy przemysłowego wytwarzania gazów medycznych. Jest to specjalistyczny proces przemysłowy, który zwykle nie jest prowadzony przez przedsiębiorstwa farmaceutyczne. Niniejszy dokument nie obejmuje wytwarzania i stosowania gazów medycznych w szpitalach, co będzie podlegało odpowiednim krajowym wymaganiom prawnych. Jednak odpowiednie przepisy tego Aneksu mogą być wykorzystane jako zasady prowadzenia takiej działalności.

Gazy medyczne są zwykle wytwarzane w zamkniętych instalacjach. Dlatego ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia jest minimalne. Istnieje natomiast ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych innymi gazami.

Wytwarzanie gazów medycznych należy prowadzić zgodnie z wymaganiami ogólnymi Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wymaganiami podanymi w odpowiednich Aneksach, a także ze standardami farmakopealnymi i szczegółowymi wytycznymi podanymi poniżej.

2. Personel

- 2.1. Osoba Wykwalifikowana odpowiedzialna za zwalnianie gazów medycznych do obrotu powinna mieć wyczerpującą wiedzę w zakresie ich produkcji i kontroli.
- 2.2. Wszyscy pracownicy zatrudnieni przy wytwarzaniu gazów medycznych powinni rozumieć wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania odnoszące się do gazów medycznych i mieć świadomość najważniejszych aspektów i potencjalnych zagrożeń dla pacjentów, stwarzanych przez produkty w postaci gazów medycznych.

3. Pomieszczenia i urządzenia

3.1. Pomieszczenia

- 3.1.1. Napełnianie zbiorników ciśnieniowych gazami medycznymi powinno się odbywać w obszarach oddzielonych od obszarów w których są zbiorniki ciśnieniowe z gazami innymi niż medyczne. Pomiedzy tymi obszarami nie może następować wymiana zbiorników ciśnieniowych. W wyjątkowych przypadkach można zaakceptować zasadę kampanijnego napełniania w tym samym obszarze, pod warunkiem, że podjęte zostaną specjalne środki ostrożności i przeprowadzona zostanie niezbędna walidacja procesu.
- 3.1.2. Pomieszczenia przeznaczone do wytwarzania, badania i magazynowania gazów medycznych powinny być wystarczająco duże, aby uniknąć ryzyka pomylenia zbiorników ciśnieniowych. Pomieszczenia te powinny być utrzymywane w czystości i porządku, aby motywować do starannej pracy i odpowiedniego magazynowania.
- 3.1.3. Obszary, w których napełniane są zbiorniki ciśnieniowe powinny być wystarczająco duże i tak rozplanowane, aby zapewnić:
 - a. oddzielne, oznakowane obszary dla różnych gazów,

- b. jednoznaczłą identyfikację butli gazowych i oddzielenie pustych butli od butli znajdujących się na różnych etapach procesu technologicznego („gotowe do napełniania”, „napełnione”, „podczas kwarantanny”, „zwolnione”, „odrzucone”).

Metoda stosowana w celu zapewnienia oddzielenia butli na różnych etapach procesu będzie zależała od istoty, zakresu i stopnia złożoności całej operacji. Powinny być stosowane pola oznaczone na podłodze, przepierzenia, barierki, oznakowania lub inne odpowiednie sposoby.

3.2. Urządzenia

- 3.2.1. Wszystkie urządzenia technologiczne i przyrządy analityczne powinny być regularnie poddawane kwalifikacji i kalibracji, odpowiednio do potrzeb.
- 3.2.2. Konieczne jest zagwarantowanie, aby odpowiednie zbiorniki ciśnieniowe napełniono właściwym gazem. Z wyjątkiem zwalidowanego procesu napełniania automatycznego, nie mogą występować wzajemne połączenia między rurociągami do przesyłania różnych gazów. Panele rozdzielcze powinny być wyposażone w złączki pasujące wyłącznie do zaworu stosowanego dla określonego gazu lub mieszaniny gazów, tak aby można było podłączyć tylko właściwe zbiorniki ciśnieniowe.
(Używanie panelu rozdzielczego i zaworów zbiorników ciśnieniowych może być zgodne z normami międzynarodowymi lub krajowymi).
- 3.2.3. Wykonywanie napraw i czynności konserwacyjnych nie może mieć wpływu na jakość gazów medycznych.
- 3.2.4. Należy unikać napełniania butli gazami innymi niż medyczne w obszarach i przy użyciu urządzeń przeznaczonych do produkcji gazów medycznych. Wyjątki od tej zasady mogą być zaakceptowane, jeżeli jakość gazu używanego do celów innych niż lecznicze jest co najmniej taka sama jak jakość gazu medycznego i jeżeli spełnione są wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. W celu uniknięcia zanieczyszczenia gazu medycznego stosuje się zwalidowane metody zapobiegania przepływowi wstecznemu w liniach dostarczających gaz inny niż medyczny do obszaru jego napełniania.
- 3.2.5. Zbiorniki magazynowe oraz cysterny do przewozu gazów powinny być przeznaczone do jednego rodzaju gazu o ściśle określonej jakości. Jednak skroplone gazy medyczne mogą być przechowywane lub transportowane w tych samych zbiornikach co takie same gazy inne niż medyczne, pod warunkiem, że jakość gazów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama jak jakość gazów medycznych.

4. Dokumentacja

- 4.1. Dane zawarte w raporcie wytwarzania każdej serii napełnionych butli gazowych muszą zapewniać możliwość odtworzenia istotnych okoliczności dotyczących ważnych operacji procesu napełniania każdej butli. W tym celu należy rejestrować następujące dane:
 - nazwę produktu,
 - datę i czas napełniania,
 - dane identyfikacyjne użytej stacji napełniania,
 - dane identyfikacyjne użytych urządzeń,
 - nazwę i odesłanie do specyfikacji gazu lub specyfikacji każdego składnika mieszaniny gazów,
 - operacje wykonane przed napełnianiem (zobacz pkt 7.3.5),
 - liczbę i wielkość butli przed napełnieniem i po napełnieniu,

- nazwisko osoby wykonującej operację napełniania,
- inicjały operatorów wykonujących wszystkie istotne operacje (czyszczenie instalacji, odbiór butli, opróżnianie butli),
- wartości kluczowych parametrów potrzebne do zapewnienia prawidłowego napełnienia butli w normalnie przebiegającym procesie,
- wyniki kontroli jakości oraz, jeżeli przyrządy używane do kontroli są kalibrowane przed każdym pomiarem, specyfikację gazu wzorcowego i wyniki kalibracji,
- wyniki odpowiednich testów potwierdzających, że butle zostały napełnione,
- wzór etykiety z numerem serii,
- szczegółowy opis wszystkich problemów i nieoczekiwanych zdarzeń, oraz potwierdzoną podpisem akceptację wszystkich odchyleń od instrukcji napełniania,
- datę i podpis pracownika nadzoru odpowiedzialnego za operację napełniania potwierdzający zgodność z wymaganiami.

5. Produkcja

5.1. Wszystkie krytyczne operacje w poszczególnych procesach produkcji należy poddać walidacji.

5.2. Produkcja gazów

- 5.2.1. Gazy w ilościach masowych przeznaczone do zastosowań leczniczych, wytwarzane w instalacjach przemysłowych, mogą być otrzymywane na drodze syntezy chemicznej lub pozyskiwane ze źródeł naturalnych i, jeżeli to konieczne, oczyszczane (stacja separacji powietrza). Gazy te mogą być uznane za substancje czynne lub za produkty lecznicze luzem, w zależności od decyzji kompetentnych władz krajowych.
- 5.2.2. Powinna istnieć dokumentacja określająca wymagania dotyczące czystości, zawartości innych składników i możliwych zanieczyszczeń, które mogą występować w gazie wyjściowym i na poszczególnych etapach oczyszczania. Powinny także istnieć schematy przepływowe poszczególnych procesów.
- 5.2.3. Wszystkie etapy separacji i oczyszczania powinny być tak zaprojektowane, aby przebiegały w warunkach zapewniających optymalną sprawność. Na przykład, zanieczyszczenia, które mogą negatywnie wpływać na określony etap oczyszczania, powinny być usuwane przed tym etapem.
- 5.2.4. Etapy separacji i oczyszczania powinny być zwalidowane pod kątem uzyskiwanej sprawności, i następnie monitorowane pod kątem zgodności z wynikami walidacji. Tam gdzie to konieczne, kontrola procesu powinna obejmować ciągłą kontrolę analityczną w celu monitorowania procesu. Częstotliwość przeglądów konserwacyjnych i wymiany elementów wyposażenia jednorazowego użytku, takich jak filtry oczyszczające, powinna być dostosowana do wyników monitorowania i walidacji.
- 5.2.5. Jeżeli ma to zastosowanie, powinny być określone limity temperaturowe procesu, a monitorowanie procesu powinno obejmować pomiar temperatury (procesu).
- 5.2.6. Systemy komputerowe wykorzystywane do sterowania i monitorowania procesów należy zwalidować.
- 5.2.7. W przypadku procesów ciągłych należy podać definicję serii i udokumentować ją poprzez odwołanie się do analizy gazu w ilościach masowych.

- 5.2.8. Produkowany gaz powinien być monitorowany w sposób ciągły pod kątem jakości i zawartości zanieczyszczeń.
- 5.2.9. Woda używana do chłodzenia w czasie sprężania powietrza powinna być monitorowana pod kątem zanieczyszczeń mikrobiologicznych, jeżeli ma kontakt z gazem medycznym.
- 5.2.10. Wszystkie operacje przeładunku skroplonych gazów z głównego zbiornika magazynowego, w tym kontrola przed przeładunkiem, powinny być prowadzone zgodnie z pisemnymi procedurami, uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniu. Instalacja przeładunkowa powinna być wyposażona w zawór przeciwwrotny lub inne zastępujące go skuteczne rozwiązanie. Szczególną uwagę należy zwrócić na problem przepłukiwania gazem połączeń elastycznych, przewodów łączących i złązek.
- 5.2.11. Dostawy gazu mogą być dodawane do zbiorników magazynowych zawierających ten sam gaz z poprzednich dostaw. Wyniki badania próby muszą wykazać, że jakość dostarczonego gazu jest zgodna z wymaganiami. Próbę taką można pobrać:
- z dostarczonego gazu, przed jego dodaniem do zbiornika, lub
 - ze zbiornika magazynowego po dodaniu nowej dostawy i wymieszaniu.
- 5.2.12. Gazy w ilościach masowych w instalacji, przeznaczone do zastosowań leczniczych, powinny być traktowane jak serie, być kontrolowane zgodnie z odpowiednimi monografiemi farmakopealnymi oraz powinny być zwalniane do napełniania.

5.3. Napełnianie i etykietowanie

- 5.3.1. Przed napełnianiem należy zdefiniować serię gazów medycznych.
- 5.3.2. Zbiorniki ciśnieniowe do gazów medycznych powinny być zgodne z odpowiednimi specyfikacjami technicznymi. Po napełnieniu, króćce wylotowe zaworów powinny mieć plombę lub zabezpieczenie ujawniające próby manipulowania przy zaworach. Zaleca się, aby butle były wyposażone w zawory ciśnienia resztkowego, w celu uzyskania odpowiedniego zabezpieczenia przed ich zanieczyszczeniem.
- 5.3.3. Panel rozdzielczy wraz z układem gazowym do napełniania butli gazami medycznymi oraz butle powinny być przeznaczone do jednego rodzaju gazu medycznego lub do jednej mieszaniny gazów medycznych (zobacz pkt 3.2.2.) Powinien istnieć system zapewniający identyfikowalność butli i zaworów.
- 5.3.4. Czyszczenie i opróżnianie urządzeń napełniających i rurociągów należy przeprowadzać zgodnie z pisemnymi procedurami. Jest to szczególnie ważne po pracach konserwacyjnych lub po przerwaniu integralności systemu. Przed zwolnieniem instalacji do eksploatacji należy wykonać badania potwierdzające brak obecności zanieczyszczeń. Należy przechowywać zapisy potwierdzające wykonanie tych badań.
- 5.3.5. Wnętrze butli należy poddać kontroli wizualnej w następujących przypadkach:
- gdy są nowe,
 - w związku z hydrauliczną próbą ciśnieniową lub jej odpowiednikiem.

Zawór po zamontowaniu do butli powinien znajdować się w pozycji zamkniętej, aby zapobiec przedostaniu się zanieczyszczeń do wnętrza butli.

- 5.3.6. Kontrola przeprowadzana przed napełnianiem powinna obejmować:
- pomiar ciśnienia resztkowego (powinno być w granicach od 3 do 5 barów) potwierdzający, że butla nie została całkowicie opróżniona,
 - butle, w których nie ma ciśnienia resztkowego, należy odstawić na bok w celu przeprowadzenia dodatkowych badań, aby stwierdzić, że nie są zanieczyszczone wodą lub innym zanieczyszczeniem. Jeśli to potrzebne, należy oczyścić butlę zwalidowaną metodą lub przeprowadzić kontrolę wizualną,
 - sprawdzenie, czy wszystkie nieaktualne i uszkodzone etykiety zostały usunięte,
 - zewnętrzną kontrolę wizualną zbiornika ciśnieniowego i każdego zaworu na obecność wgnieceń, śladów spawania, zgorzeli, innych uszkodzeń oraz zanieczyszczeń olejem lub smarem. Butle powinny być czyszczone, sprawdzane i konserwowane w odpowiedni sposób,
 - kontrolę króćca zaworu każdej butli i każdego pojemnika kriogenicznego, w celu sprawdzenia czy jest on odpowiedni do rodzaju gazu medycznego,
 - kontrolę daty badania butli w celu stwierdzenia czy została wykonana hydrauliczna próba ciśnieniowa lub jej odpowiednik i czy nie upłynął termin ważności dopuszczenia zgodnie z obowiązującymi przepisami,
 - sprawdzenie, czy każdy zbiornik ciśnieniowy jest oznaczony właściwym kolorem, zgodnie z odpowiednią normą.
- 5.3.7. Butle, które wróciły do ponownego napełnienia powinny zostać przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia. W przypadku gazów sprężonych maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie nie powinno przekraczać 500 ppm v/v, przy ciśnieniu napełniania równym 200 barów (oraz równoważnego mu przy innym ciśnieniu napełniania).

Butle powinny być przygotowane w następujący sposób:

- wszelki gaz pozostający w butlach należy usunąć poprzez próżniowanie (co najmniej do uzyskania ciśnienia bezwzględnego 150 milibarów), lub
- przez rozgazowanie każdej butli, a następnie poprzez przepłukanie gazem przy użyciu zwalidowanych metod (częściowe napełnienie do ciśnienia co najmniej 7 barów i ponowne rozgazowanie).

W przypadku butli wyposażonych w zawory ciśnienia resztkowego (nadciśnienie) wystarczy jedno próżniowanie do ciśnienia 150 milibarów, jeżeli występuje ciśnienie resztkowe. Alternatywnie można wykonać pełną analizę pozostałego gazu w każdej butli.

- 5.3.8. Należy sprawdzać czy zbiorniki ciśnieniowe zostały napełnione. Można to sprawdzić dotykając butlę lekko ręką w czasie napełniania. Ciepła powierzchnia butli świadczy o prawidłowym napełnianiu.
- 5.3.9. Każda butla musi mieć etykietę i być oznakowana odpowiednim kolorem. Numer serii lub data napełnienia oraz termin ważności mogą znajdować się na odrębnej etykiecie.

6. Kontrola jakości

- 6.1. Woda używana do hydraulicznych prób ciśnieniowych powinna mieć co najmniej jakość wody pitnej i musi być rutynowo monitorowana pod kątem zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

- 6.2. Każdy gaz medyczny powinien być badany i zwalniany zgodnie ze specyfikacją. Ponadto, każdy gaz medyczny powinien być badany zgodnie z pełnymi wymaganiami Farmakopei, wystarczająco często, aby zapewnić ciągłą zgodność z tymi wymaganiami.
- 6.3. Serie gazu w ilościach masowych powinny być zwalniane do napełniania (zobacz pkt 5.12.2).
- 6.4. W przypadku gdy butle są napełniane jednoskładnikowym gazem leczniczym poprzez panel rozdzielczy, umożliwiający jednoczesne napełnianie wielu butli, po każdej wymianie butli w panelu przynajmniej w jednej butli z każdego cyklu napełniania, należy sprawdzić tożsamość i czystość gazu oraz, jeśli to konieczne, zawartość wody.
- 6.5. W przypadku napełniania jednoskładnikowym gazem leczniczym pojedynczych butli w oddzielnych operacjach napełniania, powinna być zbadana tożsamość i czystość gazu w co najmniej jednej butli z każdego nieprzerwanego okresu napełniania. Przykładem nieprzerwanego okresu napełniania jest produkcja na jednej zmianie, pod warunkiem, że praca wykonywana jest przez tych samych pracowników, na tych samych urządzeniach i butle napełniane są gazem z tej samej serii masowej.
- 6.6. W przypadku gazu medycznego otrzymywanego przez zmieszanie w butli dwóch lub więcej różnych gazów poprzez ten sam panel rozdzielczy i układ gazowy, produkt z co najmniej jednej butli napełnianej w danym cyklu powinien być zbadany w celu określenia tożsamości i oznaczenia stężenia wszystkich składników mieszaniny oraz, jeśli to potrzebne, także zawartości wody, a także tożsamość gazu dopełniającego skład tej mieszaniny. Jeżeli butle napełniane są pojedynczo, każdą butlę należy zbadać w celu i oznaczenia wszystkich składników mieszaniny oraz przynajmniej jedną butlę z każdego nieprzerwanego okresu napełniania należy zbadać w celu określenia tożsamości gazu dopełniającego skład mieszaniny.
- 6.7. Jeżeli gazy mieszane są w instalacji przed napełnieniem butli (mieszanina podtlenku azotu i tlenu), wymagana jest ciągła analiza mieszaniny w czasie napełniania.
- 6.8. Jeżeli butla jest napełniana więcej niż jednym gazem, proces napełniania musi zapewniać dobre wymieszanie gazów i jednorodność mieszaniny gazowej w każdej butli.
- 6.9. Przed założeniem plomby lub zabezpieczenia ujawniającego próby otwarcia zaworu powinna być sprawdzona, odpowiednią metodą, szczelność każdej napełnionej butli. Jeżeli są pobierane i badane próby gazu, szczelność butli powinna być sprawdzana po zakończeniu badań.
- 6.10. W przypadku napełniania domowych zbiorników kriogenicznych gazami skroplonymi przed dostarczeniem do użytkowników, badanie tożsamości i oznaczenie składu gazu należy wykonać dla każdego naczynia.
- 6.11. Gaz w naczyniach kriogenicznych, które pozostają u klientów i które ponownie napełnia się na miejscu gazem medycznym z przeznaczonych do tego ruchomych zbiorników, nie musi być pobierany do badania po napełnieniu naczynia, o ile przedsiębiorstwo napełniające naczynie przedstawi certyfikat analityczny próby gazu pobranej z ruchomego zbiornika. Gaz zawarty w naczyniach kriogenicznych pozostających u klientów powinien być okresowo badany, aby potwierdzić, że spełnia wymagania podane w farmakopei.

6.12. Przechowywanie prób gazów nie jest wymagane, o ile nie przewidziano inaczej.

7. Magazynowanie i zwalnianie

7.1. Napełnione butle należy poddać kwarantannie do czasu zwolnienia przez Osobę Wykwalifikowaną.

7.2. Butle gazowe należy przechowywać pod zadaszeniem i nie należy ich wystawiać na działanie ekstremalnych temperatur. Obszary magazynowe powinny być czyste, suche, dobrze przewietrzane i wolne od materiałów palnych, aby zapewnić że butle pozostają czyste do momentu użycia.

7.3. Organizacja magazynu powinna umożliwiać oddzielenie różnych gazów oraz pustych i pełnych butli, a także umożliwiać rotację zapasów zgodnie z zasadą „pierwsze wchodzi – pierwsze wychodzi”.

7.4. Butle gazowe powinny być chronione podczas transportu przed działaniem niekorzystnych czynników atmosferycznych. W przypadku mieszanin gazowych, w których dochodzi do rozdziału faz w warunkach zamrażania, należy stosować specjalne warunki przechowywania i transportu.

ANEKS 7

WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH ROŚLINNYCH

Reguła

Kontrola materiałów wyjściowych, sposób ich przechowywania i przetwarzania ma ogromne znaczenie w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych z powodu często złożonej i zmiennej natury i liczby zdefiniowanych substancji czynnych, występujących w małych ilościach.

Pomieszczenia

Magazyny

1. Rośliny w stanie surowym powinny być przechowywane w osobnych obszarach. Magazyny te powinny być dobrze wietrzane i zabezpieczone przed dostępem owadów i gryzoni. Należy przedsięwziąć skuteczne środki zapobiegające rozprzestrzenianiu się szkodników lub drobnoustrojów, które mogą być wprowadzane razem z roślinami w stanie surowym oraz środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym. Opakowania powinny być umiejscowione w sposób umożliwiający krążenie powietrza.
2. Należy zwrócić specjalną uwagę na czystość i prawidłową konserwację magazynów, szczególnie wówczas, gdy zachodzi możliwość powstawania pyłu.
3. Jeżeli magazynowanie roślin w stanie surowym, wyciągów, nalewek i innych preparatów może wymagać specjalnych warunków wilgotności, temperatury i ochrony przed światłem, to takie warunki należy zapewnić i je kontrolować.

Pomieszczenia produkcyjne

4. W celu ułatwienia czyszczenia oraz uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych podczas pobierania prób, ważenia, mieszania i czynności produkcyjnych, podczas których wydzielają się pyły, należy stosować specjalne zabezpieczenia (dedykowane pomieszczenia, stosowanie urządzeń odpylających).

Dokumentacja

Specyfikacje materiałów wyjściowych

5. Oprócz danych opisanych w wymaganiach ogólnych Dobrej Praktyki Wytwarzania (Rozdział 4, pkt 4.11), specyfikacje dla roślin w stanie surowym powinny obejmować, tak dalece jak jest to możliwe, następujące pozycje:
 - nazwę botaniczną (jeśli to możliwe, wraz z nazwiskiem twórcy klasyfikacji),
 - szczegóły o pochodzeniu rośliny (kraj lub region pochodzenia, oraz, jeżeli ma to zastosowanie, to: uprawę, czas i sposób zbioru, procedury zbierania, stosowane środki ochrony roślin),
 - informacje czy cała roślina, czy jej część jest stosowana do produkcji,
 - jeśli kupowany jest surowiec suszony, specyfikacja warunków suszenia,
 - opis rośliny, wynik badania makro- i mikroskopowego,
 - odpowiednie metody identyfikacji, a gdzie ma to zastosowanie także metody identyfikacji znanych składników czynnych lub markerów. W celu badania tożsamości rośliny powinien być dostępny autentyczny egzemplarz wzorcowy,
 - metody ilościowego oznaczania składników czynnych lub markerów,
 - metody oznaczania pozostałości pestycydów oraz dopuszczalne granice ich zawartości,

- metody oznaczania zanieczyszczeń grzybami lub mikroorganizmami, aflatoksynami, szkodnikami oraz dopuszczalne granice ich zawartości,
- metody oznaczania metali uznanych za toksyczne lub szkodliwe oraz innych, mogących występować skażeń i zafałszowań,
- metody oznaczania ciał obcych.

Każde postępowanie zastosowane w celu zmniejszania zanieczyszczeń grzybami, drobnoustrojami lub innymi szkodnikami powinno być udokumentowane. Powinny być dostępne procedury, zawierające szczegóły procesu, metody badania pozostałości stosowanych środków oraz dopuszczalne granice ich zawartości.

Instrukcje przetwarzania

6. Instrukcje przetwarzania powinny opisywać różne czynności przeprowadzane na roślinach w stanie surowym takie jak suszenie, rozdrabnianie i przesiewanie (z podaniem czasu i temperatur suszenia) oraz metody stosowane do kontrolowania stopnia rozdrobnienia. Powinny także opisywać odsiewanie lub inne metody usuwania ciał obcych.

W przypadku wytwarzania przetworu roślinnego, instrukcje powinny również zawierać dane dotyczące podłoża lub rozpuszczalnika, czas oraz temperatury podczas ekstrakcji, szczegóły dotyczące etapów zagęszczania i stosowanych metod (zobacz wytyczne „Quality of herbal remedies”, tom III „The rules governing medicinal products in the European Union”).

Pobieranie prób

7. Ponieważ leki roślinne są zbiorem pojedynczych roślin i stanowią materiał niejednorodny, pobieranie prób musi być prowadzone bardzo starannie, przez biegłych pracowników. Każda seria powinna być zidentyfikowana i opisana w odrębnej dokumentacji.

Kontrola Jakości

8. Pracownicy Kontroli Jakości powinni mieć szczególne umiejętności niezbędne do oceny produktów leczniczych roślinnych, aby prowadzić badania tożsamości i rozpoznawać zafałszowania, szkodniki roślinne, grzyby oraz oceniać jednorodność dostawy roślin w stanie surowym.
9. Tożsamość i jakość przetworów roślinnych i produktów leczniczych roślinnych powinna być badana zgodnie z zapisami zawartymi w wytycznych „Quality of herbal remedies”.

ANEKS 8

POBIERANIE PRÓB MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH I OPAKOWANIOWYCH

Reguła

Pobieranie prób jest bardzo ważną operacją polegającą na pobieraniu jedynie niewielkiej ilości z serii. Nie można wyciągać wniosków opartych na badaniach, przeprowadzonych z użyciem prób niereprezentatywnych. Prawidłowe pobieranie prób jest zatem istotną częścią systemu zapewnienia jakości.

Uwaga:

Pobieranie prób jest opisane w Rozdziale 6 załącznika pkt od 6.11 do 6.14. Niniejszy Aneks zawiera dodatkowe wytyczne dotyczące pobierania prób materiałów wyjściowych i opakowaniowych.

Personel

1. Pracownicy pobierający próby powinni być wstępnie przeszkoleni i odbywać regularne szkolenia dotyczące prawidłowego pobierania prób. Szkolenie powinno obejmować:
 - planowanie pobierania prób;
 - pisemne procedury pobierania prób;
 - techniki i urządzenia służące do pobierania prób;
 - ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych;
 - środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku substancji nietrwałych lub sterylnych;
 - znaczenie wizualnej oceny wyglądu materiałów, pojemników i etykiet;
 - znaczenie prowadzenia odpowiednich zapisów każdej nieprzewidzianej i nadzwyczajnej sytuacji.

Materiały wyjściowe

2. Tożsamość całej serii materiału wyjściowego może być w zasadzie potwierdzona jedynie wtedy, gdy pobierane są oddzielne próby materiału z każdego pojemnika i badana jest tożsamość każdej próby. Pobieranie prób z części pojemników jest dozwolone tylko wtedy, gdy istnieje zwalidowana procedura zapewniająca, że żaden pojedynczy pojemnik nie będzie oznakowany nieprawidłową etykietą.
3. Walidacja powinna uwzględniać co najmniej:
 - rodzaj i status wytwórcy oraz dostawcy i ich znajomość wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w przemyśle farmaceutycznym;
 - system zapewnienia jakości wytwórcy materiału wyjściowego;
 - warunki wytwarzania, w których materiał wyjściowy jest produkowany i kontrolowany;
 - rodzaj materiału wyjściowego i produktów leczniczych, do których będzie on stosowany.

Przy zastosowaniu takiego systemu możliwe jest żeby zwalidowana procedura zwalniająca z konieczności identyfikacji zawartości każdego przychodzącego pojemnika materiałów wyjściowych była stosowana dla:

- materiałów wyjściowych pochodzących od wytwórcy lub zakładu wytwarzającego tylko jeden produkt,
- materiałów wyjściowych przychodzących bezpośrednio od wytwórcy lub przysyłanych w szczelnie zamkniętych pojemnikach wytwórcy, jeżeli istnieje ewidencja wiarygodnych i regularnych audytów systemu Zapewnienia Jakości

wytwórcy, prowadzona przez kupującego (wytwórcę produktów leczniczych) lub przez urzędowo akredytowaną jednostkę.

Procedura nie może być zadowalająco zwalidowana w przypadku:

- materiałów wyjściowych dostarczanych przez pośredników handlowych, takich jak brokerzy, gdy źródło wytwarzania jest nieznane lub nie podlega audytom,
- materiałów wyjściowych do wytwarzania produktów parenteralnych.

4. Jakość serii materiałów wyjściowych może być oceniona przez pobranie i zbadanie reprezentatywnej próby. Do tego celu mogą być użyte próby pobrane do badania tożsamości. Liczba prób pobranych do przygotowania próby reprezentatywnej powinna być oznaczona statystycznie i określona w planie pobierania prób. Liczba pojedynczych prób, które mogą zostać zmieszane, aby stworzyć próbę złożoną, powinna także być określona, z uwzględnieniem rodzaju materiału, informacji o dostawcy i jednorodności próby złożonej.

Material opakowaniowy

5. Plan pobierania prób materiałów opakowaniowych powinien uwzględniać co najmniej: otrzymaną ilość, wymaganą jakość, rodzaj materiału (bezpośrednie materiały opakowaniowe, zadrukowane materiały opakowaniowe), metody produkcji, informacje o systemie zapewnienia jakości wytwórcy materiałów opakowaniowych uzyskane w czasie audytów. Liczba pobranych prób powinna być obliczona statystycznie i podana w planie pobierania prób.

ANEKS 9

WYTWARZANIE PŁYNÓW, KREMÓW I MAŚCI

Reguła

Płyny, kremy i maści mogą być podczas wytwarzania szczególnie podatne na zanieczyszczenia mikrobiologiczne i inne. W związku z tym muszą być podjęte specjalne środki, aby zapobiec zanieczyszczeniom.

Pomieszczenia i urządzenia

1. W celu zabezpieczenia produktu przed zanieczyszczeniem w trakcie trwania całego procesu, zaleca się stosowanie zamkniętych systemów do przetwarzania i transportu. Pomieszczenia produkcyjne, w których produkty lub otwarte, czyste pojemniki kontaktują się bezpośrednio z otoczeniem, powinny być skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem.
2. Zbiorniki, pojemniki, rurociągi i pompy powinny być tak zaprojektowane i zainstalowane, aby można je było łatwo czyścić i w razie potrzeby sanityzować. W szczególności urządzenia powinny być tak zaprojektowane, aby miały minimum ślepych odgałęzień i miejsc, gdzie mogłyby gromadzić się zanieczyszczenia sprzyjające namnażaniu się drobnoustrojów.
3. Jeżeli to możliwe, należy unikać stosowania szklanej aparatury. Wysokiej jakości stal nierdzewna jest często materiałem z wyboru stosowanym do budowy części mających kontakt z produktem.

Produkcja

4. Chemiczna i mikrobiologiczna jakość wody stosowanej do produkcji powinna być określona w specyfikacji i monitorowana. Należy zwracać uwagę na konserwację systemów wodnych w celu wyeliminowania ryzyka namnażania się drobnoustrojów. Po każdej chemicznej sanityzacji systemów wodnych, powinna być zastosowana zwalidowana procedura płukania w celu zapewnienia, że środek sanityzujący został skutecznie usunięty.
5. Jakość materiałów wyjściowych dostarczonych w cysternach powinna być sprawdzona zanim materiał zostanie przepompowany do zbiorników magazynowych.
6. Należy zachować ostrożność podczas transportu materiałów przez rurociągi i upewnić się, że kierowane są one do odpowiednich miejsc ich przeznaczenia.
7. Materiały, które mogą uwalniać włókna lub inne zanieczyszczenia, jak na przykład kartony lub drewniane palety, nie powinny być wprowadzane do pomieszczeń, w których znajduje się otwarty produkt lub czyste pojemniki.
8. Podczas operacji napełniania należy zwracać szczególną uwagę na utrzymywanie jednorodności mieszanin, zawiesin. Procesy mieszania i napełniania powinny być zwalidowane. W celu zapewnienia utrzymania jednorodności, szczególną uwagę należy zwrócić na początku i końcu procesu napełniania, a także po każdym zatrzymaniu linii.

9. W przypadku, gdy produkt końcowy nie jest natychmiast pakowany, musi być ściśle określony i przestrzegany jego maksymalny okres magazynowania oraz warunki przechowywania.

ANEKS 10

WYTWARZANIE CIŚNIENIOWYCH, DOZOWANYCH AEROZOLI WZIEWNYCH

Reguła

Przy wytwarzaniu ciśnieniowych, dozowanych aerozoli wziewnych należy uwzględnić specjalne wymagania wynikające ze specyfiki tej postaci farmaceutycznej. Produkcja powinna odbywać się w warunkach ograniczających zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne. Szczególnie ważne jest zapewnienie jakości elementów zaworu. W przypadku zawieszin sprawą najbardziej istotną jest zapewnienie jednorodności.

Wymagania ogólne

1. Stosuje się dwie metody produkcji i napełniania:
 - a. Metoda dwuetapowa (napełnianie ciśnieniowe). Substancja czynna jest zawieszana w gazie nośnym (propelencie) o wyższym punkcie wrzenia, odpowiednią ilością tak przygotowanej mieszaniny napełniany jest pojemnik, na którym następnie zaciskany jest zawór dozujący. W drugim etapie poprzez trzpień zaworu wtłaczany jest gaz nośny (propelent) o niższym punkcie wrzenia. Zawiesina substancji czynnej w propelencie jest chłodzona w celu zmniejszenia strat spowodowanych parowaniem.
 - b. Metoda jednoetapowa (napełnianie na zimno). Substancja czynna jest zawieszana w mieszaninie gazów nośnych (propelentów) i przechowywana pod zwiększonym ciśnieniem lub w niskiej temperaturze. Tak przygotowaną zawiesziną jest napełniany pojemnik.

Pomieszczenia i urządzenia

2. Wytwarzanie i napełnianie powinno być prowadzone, o ile jest to możliwe, w systemie zamkniętym.
3. Pomieszczenia, w których znajdują się otwarte produkty lub czyste składniki, powinny posiadać nawiew filtrowanego powietrza, odpowiadać co najmniej wymaganiom środowiska dla klasy D i posiadać wejścia przez słuzy.

Produkcja i kontrola jakości

4. Zawory dozujące do aerozoli są bardziej złożonymi elementami niż większość części technicznych używanych w produkcji farmaceutycznej. Ich specyfikacje oraz pobieranie prób i badanie powinny to uwzględniać. Szczególnie istotne jest prowadzenie audytów systemu Zapewnienia Jakości u wytwórców zaworów.
5. Wszystkie płyny (ciekłe lub gazowe propelenty) powinny być filtrowane w celu usunięcia cząstek większych niż 0.2 µm. Zalecana jest dodatkowa filtracja, jeżeli to możliwe, bezpośrednio przed napełnianiem.
6. Pojemniki i zawory powinny być czyszczone według zwalidowanej procedury odpowiedniej do sposobu użycia produktu, aby zapewnić usunięcie wszystkich zanieczyszczeń, takich jak materiały technologiczne (smary) i nadmierne zanieczyszczenia mikrobiologiczne. Po czyszczeniu zawory należy przechowywać w czystych, zamkniętych pojemnikach, a także zastosować odpowiednie środki ostrożności, aby nie wprowadzać zanieczyszczeń podczas następných czynności,

takich jak pobieranie prób. Pojemniki powinny być dostarczane do linii napełniania po oczyszczeniu lub mogą być czyszczone w linii bezpośrednio przed napełnianiem.

7. Podczas całego procesu napełniania należy zapewnić jednorodność zawiesin w punkcie napełniania.
8. W przypadku stosowania dwuetapowej metody napełniania, w celu uzyskania odpowiedniego składu, konieczne jest zapewnienie, aby masa jaką na obu etapach procesu napełniany jest pojemnik była prawidłowa. Pożądana jest wówczas często stu procentowa kontrola masy pojemników na każdym etapie procesu.
9. Kontrole pojemników po napełnieniu powinny zapewnić brak nadmiernych przecieków. Każde badanie przecieków powinno być prowadzone tak, aby uniknąć wprowadzenia zanieczyszczeń mikrobiologicznych i pozostawiania wilgoci.

ANEKS 11

SYSTEMY SKOMPUTERYZOWANE

Reguła

Wprowadzenie systemów skomputeryzowanych do systemów wytwarzania, łącznie z przechowywaniem, dystrybucją i kontrolą jakości, wymaga właściwego przestrzegania zasad opisanych w Załączniku. Zastąpienie wszelkich operacji ręcznych systemem komputerowym nie może prowadzić do obniżenia jakości produktu oraz poziomu zapewnienia jakości. Należy wziąć pod uwagę ryzyko utraconych aspektów poprzedniego systemu, które może wynikać ze zmniejszenia zaangażowania operatorów.

Personel

1. Istotna jest ścisła współpraca pomiędzy personelem kluczowym oraz pracownikami obsługującymi systemy komputerowe. Osoby zajmujące odpowiedzialne stanowiska powinny być odpowiednio przeszkolone w zakresie zarządzania oraz stosowania systemów komputerowych w działach, za które ponoszą odpowiedzialność. Powinno to zapewniać dostępność odpowiedniej wiedzy i doświadczenia, mającej zastosowanie przy projektowaniu, walidacji, instalacji i działaniu systemów skomputeryzowanych.

Walidacje

2. Zakres walidacji powinien uwzględniać wiele czynników systemu, w tym jego zamierzone zastosowanie i rodzaj walidacji (prospektywna czy retrospektywna) oraz czy mają być dołączane nowe elementy systemu. Walidacja powinna być uznawana za część całego cyklu użytkowania systemu komputerowego. Cykl ten obejmuje planowanie, specyfikację, programowanie, badanie, odbiór techniczny, dokumentację, działanie, monitorowanie i modyfikowanie.

System

3. Należy zwrócić uwagę, aby sprzęt był instalowany w odpowiednich warunkach tak, aby niepożądane czynniki zewnętrzne nie miały wpływu na jego funkcjonowanie.
4. Powinien zostać opracowany i być aktualizowany szczegółowy opis systemu zawierający odpowiednie diagramy. Opis powinien uwzględniać wszelkie zasady, cele, środki bezpieczeństwa, zakres działania systemu, jego funkcje i ich związek z innymi systemami i procedurami.
5. Oprogramowanie jest krytycznym elementem systemu komputerowego. Użytkownik oprogramowania powinien podjąć odpowiednie działania dla potwierdzenia, że zostało ono wyprodukowane zgodnie z systemem Zapewnienia Jakości.
6. System komputerowy powinien mieć (gdy jest to potrzebne) wbudowany własny system kontroli poprawności wprowadzania i przetwarzania danych.
7. Zanim system komputerowy zostanie wprowadzony do użytku powinien być dokładnie zbadany oraz zatwierdzony jako zdolny do uzyskiwania oczekiwanych wyników. Jeżeli operacje wykonywane ręcznie zastępuje się systemem komputerowym, zalecane jest przez pewien czas równoległe stosowanie obu metod jako część badania i walidacji systemu.

8. Dane zapisywane w systemie powinny być wprowadzane i korygowane wyłącznie przez osoby do tego upoważnione. Odpowiednie metody zabezpieczające przed dostępem osób nieupoważnionych do danych obejmują: użycie kluczy, kart kodowych, kodów osobistych oraz ograniczenie dostępu do terminali komputera. Powinna istnieć określona procedura dotycząca wydawania, odwoływania i dokonywania zmian upoważnień i korekty danych, łącznie ze zmianą indywidualnych haseł. Należy opracować systemy rejestrujące wszelkie próby dostępu do komputera osób nieupoważnionych.
9. W przypadku ręcznego wprowadzania kluczowych danych (waga i numer serii dozowanego składnika), należy dodatkowo sprawdzać poprawność zapisu. Kontrola ta może być dokonywana przez drugiego pracownika lub przez zwalidowane systemy elektroniczne.
10. System powinien rejestrować tożsamość pracowników wprowadzających lub zatwierdzających krytyczne dane. Uprawnienia do zmiany wprowadzonych uprzednio danych powinny być ograniczone do osób upoważnionych imiennie. Każda zmiana wprowadzonych uprzednio krytycznych danych powinna być autoryzowana i rejestrowana z podaniem przyczyny wprowadzenia zmiany. Wskazane jest wbudowanie do systemu komputerowego pełnej rejestracji wejść i wprowadzonych zmian danych.
11. Wszelkie zmiany w systemie lub programie komputerowym mogą być dokonywane jedynie według pisemnej procedury, zawierającej warunki walidacji, sprawdzenia, zatwierdzenia i wprowadzenia zmiany. Każda zmiana powinna być wprowadzana i zatwierdzana jedynie za zgodą osoby odpowiedzialnej za część systemu, której dotyczy zmiana oraz powinna być rejestrowana. Każda istotna modyfikacja powinna podlegać walidacji.
12. Dla potrzeb audytu jakości, powinna istnieć możliwość wydrukowania danych przechowywanych w systemie.
13. Dane powinny być zabezpieczone za pomocą środków fizycznych lub elektronicznych przed umyślnym lub przypadkowym uszkodzeniem czy zniszczeniem, zgodnie z pkt 4.9 Załącznika. Przechowywane dane powinny być sprawdzane pod kątem ich dostępności, trwałości i dokładności. Jeżeli proponowane są zmiany w sprzęcie komputerowym lub oprogramowaniu, kontrole należy wykonywać z częstotliwością odpowiednią dla stosowanego środka przechowywania danych.
14. Dane powinny być zabezpieczane przez regularne wykonywanie kopii. Kopie powinny być przechowywane tak długo, jak jest to konieczne, w osobnym i zabezpieczonym miejscu.
15. Powinny istnieć odpowiednie procedury zapewnienia odpowiedniego funkcjonowania w przypadku awarii systemu. Szybkość wprowadzania w życie tych procedur winna zależeć od przewidywanej potrzeby nagłego ich użycia. Na przykład informacja wymagana do wycofania produktu musi być dostępna w krótkim terminie.
16. Procedury obowiązujące w razie awarii systemu komputerowego powinny być opracowane i zwalidowane. Wszystkie zaistniałe uszkodzenia i zastosowane środki zaradcze powinny być zapisane.

17. Należy ustalić procedurę rejestracji i analizy błędów w celu umożliwienia podjęcia działań korygujących.
18. Jeżeli usługi komputerowe wykonuje podmiot zewnętrzny to powinna być zawarta umowa w formie pisemnej, precyzująca odpowiedzialność Zleceniobiorcy (zobacz Rozdział 7 Załącznika).
19. Gdy zwalnianie serii do obrotu lub dalszego przetworzenia jest przeprowadzane z użyciem systemu komputerowego, system powinien zezwalać wyłącznie Osobie Wykwalifikowanej na wykonanie tej operacji. Powinien on również identyfikować i zapisywać dane osoby dokonującej zwolnienia serii.

ANEKS 12

ZASTOSOWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO W WYTWARZANIU PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Uwaga:

Podmiot odpowiedzialny posiadający lub ubiegający się o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego przy wytwarzaniu którego jednym z etapów jest napromienianie, powinien odwoływać się także do wytycznych Komitetu ds. Produktów Leczniczych (Committee for Proprietary Medicinal Products) „Promieniowanie jonizujące w wytwarzaniu produktów leczniczych”.

Wprowadzenie

Promieniowanie jonizujące może być w procesie wytwórczym stosowane w różnych celach, takich jak zmniejszanie poziomu zanieczyszczeń biologicznych, do sterylizacji materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów, a także produktów leczniczych pochodzących z krwi.

Stosuje się dwa rodzaje promieniowania: promieniowanie gamma z radioaktywnego źródła i promieniowanie elektronowe o wysokiej energii z akceleratora.

Promieniowanie gamma: można zastosować dwie różne metody:

- (i) metodę cykliczną: produkty są ułożone na ustalonych miejscach wokół źródła promieniowania i nie mogą być załadowywane lub wyładowywane podczas ekspozycji na promieniowanie;
- (ii) metodę ciągłą: automatyczny transporter przesuwa produkty w komorze radiacyjnej z określoną prędkością i przez określony czas ekspozycji, a następnie wyprowadza je z komory.

Promieniowanie elektronowe: produkt jest przesuwany w strefie działania ciągłego lub impulsowego strumienia elektronów o wysokiej energii (promieniowanie beta), który jest skanowany w obu kierunkach prostopadle do drogi produktu.

Odpowiedzialność

1. Napromieniowywanie może być wykonywane przez wytwórcę produktów leczniczych lub przez przedsiębiorstwo wykonujące takie usługi (wytwórca kontraktowy), każdy z wykonawców musi posiadać stosowne zezwolenia na prowadzenie tego etapu wytwarzania.
2. Wytwórca produktów leczniczych ponosi odpowiedzialność za jakość produktu, w tym także za skuteczność napromieniania. W przypadku wykonywania napromieniania przez inny podmiot, Zleceniobiorca odpowiada za prawidłowość dostarczenia do każdego pojemnika dawki wymaganej przez Zleceniodawcę (to znaczy do skrajnego opakowania w pojemniku, w którym produkt jest napromieniowywany).
3. Wymagana dawka promieniowania (wraz z dopuszczalnym odchyleniem) powinna być ustalona podczas uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Dozymetria

4. Dozymetria jest metodą pomiarową absorbowanej dawki promieniowania przy użyciu dozymetrów. Zarówno zrozumienie, jak i poprawne stosowanie tej techniki, jest niezbędne dla walidacji, zatwierdzenia i kontroli procesu.
5. Kalibracja każdej serii rutynowo stosowanych dozymetrów powinna być odniesiona do wzorców państwowych lub międzynarodowych. Powinna być przestrzegana ustalona prawnie częstotliwość kalibracji.
6. Do wykreślenia krzywej kalibracji dozymetrów i do pomiarów zmian ich absorbancji po napromienianiu powinien być stosowany ten sam aparat. Jeżeli stosuje się różne aparaty, to dla każdego z nich należy ustalić absorbancję bezwzględną.
7. W zależności od typu stosowanego dozymetru, należy brać pod uwagę możliwe przyczyny niedokładności pomiaru, łącznie ze zmianami wilgotności, temperatury, czasu pomiędzy napromienianiem i pomiarem, a także mocy dawki.
8. Długość fali urządzenia stosowanego do pomiarów zmian absorbancji dozymetrów oraz przyrząd używany do pomiarów ich grubości powinny być regularnie kontrolowane i kalibrowane w ustalonych odstępach czasu, w zależności od ich stabilności, zastosowania i użycia.

Walidacja procesu

9. Walidacja jest czynnością mającą na celu udowodnienie, że proces, taki jak dostarczenie określonej dawki promieniowania do produktu, przebiega zgodnie z oczekiwaniami. Wymagania dotyczące walidacji są pełniej omówione w wytycznych „Stosowanie promieniowania jonizującego w wytwarzaniu produktów leczniczych” (guidance on „the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products”.
10. Walidacja powinna obejmować ustalenie rozkładu dawki w celu określenia przestrzennego rozkładu absorbowanej dawki w obrębie napromienianego pojemnika, wypełnionego w określony sposób produktem.
11. Specyfikacja procesu napromieniania powinna obejmować co najmniej:
 - a. szczegóły dotyczące pakowania produktu;
 - b. sposób rozmieszczenia produktu wewnątrz pojemnika do napromieniania. Jeżeli w pojemniku do napromieniania znajdują się różne produkty, należy zwrócić szczególną uwagę, aby produkty o dużej gęstości nie otrzymały zaniżonej dawki oraz żeby produkt o dużej gęstości nie przesłaniał innych produktów. Rozmieszczenie różnych produktów musi być określone w specyfikacji i zwalidowane;
 - c. sposób ułożenia pojemników do napromieniania wokół źródła (napromienianie metodą cykliczną) lub drogę przez komorę (napromienianie metodą ciągłą);
 - d. maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez produkt (i związaną z tym rutynową dozymetrię);
 - e. maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez pojemnik do napromieniania i związaną z tym rutynową dozymetrię do kontrolowania absorbowanej dawki;
 - f. inne parametry procesu jak: moc dawki, maksymalny czas napromieniania, liczbę ekspozycji.

Jeżeli napromienianie wykonywane jest na zlecenie, przynajmniej punkty (d) i (e) specyfikacji procesu napromieniania muszą być zawarte w umowie.

Odbiór techniczny

Reguła

12. Odbiór techniczny polega na uzyskaniu udokumentowanych dowodów, że instalacje służące do napromieniania będą działały stabilnie w obrębie ustalonych wcześniej granic parametrów, jeżeli praca urządzeń odbywa się zgodnie ze specyfikacją procesu. W rozumieniu tego aneksu przez ustalone granice należy rozumieć planowane maksymalne i minimalne dawki dostarczane i zaabsorbowane przez pojemniki do napromieniania. Niedopuszczalne są jakiegokolwiek zmiany w działaniu urządzenia powodujące, że do pojemnika dostarczane są bez wiedzy operatora dawki znajdujące się poza ustalonymi granicami.
13. Odbiór techniczny powinien obejmować następujące elementy:
 - a. projekt;
 - b. pomiar przestrzennego rozkładu dawki;
 - c. dokumentację;
 - d. wymagania odnośnie powtórnych badań technicznych.

Źródła promieniowania gamma

Projekt

14. Dawka pochłonięta przez poszczególne części pojemnika do napromieniania w każdym punkcie komory radiacyjnej zależy od następujących czynników:
 - a. aktywności i geometrii źródła promieniowania;
 - b. odległości od źródła promieniowania do napromienianego pojemnika;
 - c. okresu napromieniania, kontrolowanego przez ustawienie czasowe lub prędkość transportera;
 - d. składu i gęstości materiału, włącznie z innymi produktami umieszczonymi pomiędzy źródłem promieniowania a poszczególnymi częściami pojemnika.
15. Całkowita pochłonięta dawka zależy również od odległości pojemników od źródła promieniowania przy napromienianiu metodą ciągłą lub od ułożenia pojemników w urządzeniu przy napromienianiu metodą cykliczną, a także od liczby cykli ekspozycji.
16. Przy napromieniowywaniu metodą ciągłą z ustaloną ścieżką przejścia produktu oraz przy napromieniowywaniu metodą cykliczną przy ustalonej konfiguracji załadunku, mocy dawki i rodzaju produktu kluczowym parametrem, kontrolowanym przez operatora jest prędkość transportera lub ustawienie czasowe.

Ustalenie przestrzennego rozkładu dawki

17. W celu ustalenia przestrzennego rozkładu dawki, urządzenie do napromieniania należy wypełnić pojemnikami do napromieniania zawierającymi atrapy produktu lub produkt modelowy o ujednoczonej gęstości. Dozymetry powinny być umieszczone w co najmniej trzech wypełnionych pojemnikach do napromieniania, przechodzących przez urządzenie do napromieniania i powinny być otoczone przez podobne pojemniki lub atrapy produktu. Jeśli produkt nie jest jednorodnie

upakowany, dozymetry powinny być umieszczone w większej liczbie pojemników.

18. Rozmieszczenie dozymetrów zależy od wielkości pojemnika do napromieniania. Na przykład, dla pojemników o wymiarach 1x1x0.5m, może być odpowiednie zastosowanie w całej objętości pojemnika trójwymiarowej siatki o boku 20 cm, obejmującej także jego zewnętrzne powierzchnie. Jeżeli z wcześniejszych pomiarów są znane miejsca występowania dawki minimalnej i maksymalnej, to niektóre dozymetry mogą być usunięte z obszarów występowania dawki średniej i rozmieszczone w obszarze występowania dawek ekstremalnych, tak aby utworzyły w tym obszarze siatkę o boku 10 cm.
19. Postępowanie zgodnie z tą procedurą pozwala na określenie minimalnych i maksymalnych dawek pochłanianych przez produkt i przez pojemnik przy określonych parametrach urządzenia, gęstości produktu i rozmieszczeniu ładunku.
20. Do ustalenia przestrzennego rozkładu dawki najlepiej używać wzorcowych dozymetrów odniesienia, ze względu na ich większą dokładność. Dopuszczalne są dozymetry stosowane do rutynowej kontroli, ale zaleca się umieszczenie dodatkowo dozymetrów odniesienia (wzorcowych) w miejscach, gdzie spodziewamy się występowania dawki minimalnej i maksymalnej oraz w miejscach rutynowej kontroli jednakowych pojemników do napromieniania. Wyniki pomiaru dawek są związane ze zmiennością losową, która może być obliczona na podstawie odchyleń w serii pomiarów.
21. Minimalna obserwowana dawka mierzona rutynowymi dozymetrami, niezbędna do zapewnienia, że wszystkie napromieniane pojemniki otrzymują minimalną wymaganą dawkę, powinna być ustalona w oparciu o znaną zmienność losową stosowanych dozymetrów rutynowych.
22. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, parametry urządzenia do napromieniowywania powinny być utrzymywane na stałym poziomie, kontrolowane oraz zapisywane. Zapisy te powinny być przechowywane wraz z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.

Urządzenia do napromieniowania elektronowego

Projekt

23. Dawka zaabsorbowana przez poszczególne części napromienianego produktu zależy od następujących czynników:
 - a. charakterystyki wiązki promieniowania, tj: energii elektronów, średniego prądu wiązki elektronów, szerokości i równomierności skanowania wiązki,
 - b. prędkości transportera,
 - c. gęstości i składu produktu,
 - d. składu, gęstości i grubości materiału pomiędzy okienkiem, z którego wysyłane jest promieniowanie a poszczególnymi częściami produktu,
 - e. odległości pomiędzy okienkiem a pojemnikiem.
24. Najważniejszymi parametrami kontrolowanymi przez operatora są charakterystyka promieniowania i szybkość transportera pojemników.

Ustalanie przestrzennego rozkładu dawki

25. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, należy umieścić dozymetry pomiędzy warstwami jednorodnego absorbentu, tworząc makietę produktu lub pomiędzy warstwami produktów reprezentatywnych o jednolitej gęstości, w taki sposób, aby przynajmniej 10 pomiarów można było wykonać w obrębie maksymalnego zasięgu elektronów (zobacz także pkt od 18 do 21).
26. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki, parametry urządzenia do napromieniania powinny być utrzymywane na stałym poziomie, kontrolowane oraz zapisywane. Zapisy powinny być przechowywane razem z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.

Powtórne badania techniczne

27. Badania techniczne należy powtarzać, jeżeli zachodzi zmiana w przebiegu procesu lub w urządzeniu do napromieniania, mogąca powodować zmiany rozkładu dawki w pojemniku do napromieniania (zmiana wiązki źródła). Zakres ponownych badań zależy od zakresu i rodzaju zmian ładunku lub zmian w urządzeniu do napromieniania. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy przeprowadzić powtórne badania.

Pomieszczenia

28. Pomieszczenia powinny być tak zaprojektowane i eksploatowane, aby oddzielić pojemniki napromienione od nienapromienionych w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych. W przypadku umieszczenia materiałów w zamkniętych pojemnikach do napromieniania, nie jest konieczne oddzielanie materiałów farmaceutycznych od niefarmaceutycznych, pod warunkiem, że nie ma ryzyka wzajemnych zanieczyszczeń. Należy wykluczyć możliwość zanieczyszczenia produktów radionuklidami ze źródła.

Proces napromieniania

29. Produkt powinien być upakowany w pojemnikach do napromieniania zgodnie z określoną, ustaloną podczas walidacji konfiguracją załadunku.
30. W czasie procesu, dawka promieniowania dochodząca do pojemników powinna być kontrolowana z zastosowaniem zwalidowanych procedur dozymetrycznych. Zależność pomiędzy pomiarem dawki i dawką absorbowaną przez produkt, znajdujący się wewnątrz pojemnika musi być ustalona podczas kwalifikacji urządzeń i walidacji procesu.
31. W celu odróżnienia pojemników napromienianych od nienapromienianych powinny być stosowane pomocniczo wskaźniki promieniowania. Nie należy ich stosować jako jedynego sposobu rozróżnienia pojemników i potwierdzenia prawidłowości procesu.
32. Proces z mieszanym załadunkiem w obrębie komory do napromieniania może być wykonywany tylko wówczas, gdy wiadomo z prób przeprowadzonych przy kwalifikacji lub innych danych doświadczalnych, że dawka promieniowania otrzymywana przez pojedyncze pojemniki utrzymuje się w obrębie określonych granic.
33. Jeśli wymagana dawka promieniowania jest planowo podawana podczas więcej niż jednej ekspozycji lub podczas więcej niż jednego przejścia przez urządzenie do napromieniania, musi to być uzgodnione z podmiotem odpowiedzialnym. Powinien być ustalony łączny czas trwania procesu. Podmiot odpowiedzialny powinien być

informowany o nieplanowanych przerwach podczas napromieniania, jeżeli z powodu tych przerw okres napromieniania jest dłuższy niż wcześniej ustalony.

34. Produkty nienapromienione muszą być stale oddzielone od produktów napromienionych. Służy temu stosowanie wskaźników promieniowania (zobacz pkt 31) lub odpowiednie zaprojektowanie pomieszczeń (zobacz pkt 28).

Źródła promieniowania gamma

35. Przy napromienianiu metodą ciągłą, dozymetry powinny być umieszczone tak, aby przez cały czas przynajmniej dwa były eksponowane na promieniowanie.
36. Przy systemie napromieniania metodą cykliczną, przynajmniej dwa dozymetry powinny być umieszczone w miejscach odpowiadających dawce minimalnej.
37. Przy napromienianiu metodą ciągłą powinien istnieć wskaźnik prawidłowej pozycji źródła i blokada zatrzymująca transporter w przypadku jego nieodpowiedniej pozycji. Szybkość transportera powinna być w sposób ciągły kontrolowana i rejestrowana.
38. Przy napromienianiu metodą cykliczną przesuwanie kapsuł z radionuklidem i czas ekspozycji powinny być dla każdej serii kontrolowane i rejestrowane.
39. Dla uzyskania założonej dawki promieniowania wymagane jest określenie odpowiedniego ustawienia miernika czasu lub szybkości transportera. Okres ważności kalibracji miernika czasu lub szybkości powinien być zarejestrowany i przestrzegany.

Źródła promieniowania elektronowego

40. Dozymetr powinien być umieszczony w każdym pojemniku.
41. Średni prąd wiązki, energię elektronów, szerokość wiązki i szybkość transportera należy rejestrować w sposób ciągły. Parametry inne niż szybkość transportera powinny utrzymywać się w określonych, ustalonych podczas kwalifikacji, granicach, ponieważ mogą one spowodować natychmiastowe zmiany warunków napromieniania.

Dokumentacja

42. Liczba pojemników otrzymanych, napromienionych i wysłanych powinna być zgodna i odnotowana w dokumentacji. Wszelkie rozbieżności należy odnotować i wyjaśnić.
43. Operator urządzenia powinien potwierdzać na piśmie zakres dawek otrzymanych przez każdy napromieniony pojemnik w obrębie serii bądź dostawy.
44. Raporty przebiegu procesu i kontroli dla każdej napromienionej serii powinny być sprawdzane i podpisywane przez wyznaczoną osobę odpowiedzialną oraz archiwizowane. Sposób i miejsce przechowywania dokumentów powinny być uzgodnione z podmiotem odpowiedzialnym.
45. Dokumentacja związana z kwalifikacją urządzeń i walidacją procesu powinna być przechowywana przez rok po upływie daty ważności lub co najmniej przez 5 lat po

zwolnieniu ostatniego produktu napromienionego w danym urządzeniu w zależności od tego, który z tych terminów jest dłuższy.

Kontrola mikrobiologiczna

46. Wytwórca produktów leczniczych ponosi odpowiedzialność za kontrolę mikrobiologiczną, która obejmuje monitorowanie środowiska, w którym produkt jest wytwarzany oraz kontroli produktu przed napromienianiem, zgodnie z dokumentacją pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

ANEKS 13

WYTWARZANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Reguła

Badane produkty lecznicze powinny być produkowane zgodnie z zasadami oraz szczegółowymi wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania dla produktów leczniczych. Pod uwagę powinny być także wzięte przewodniki publikowane przez Komisję Europejską w przypadkach kiedy mają one zastosowanie do poszczególnych etapów rozwoju produktu. Procedury powinny umożliwiać wprowadzanie zmian w miarę wzrostu wiedzy o procesie i w zależności od etapu rozwoju produktu.

W badaniach klinicznych może zaistnieć dodatkowe ryzyko dla uczestników badań w porównaniu z pacjentami leczonymi produktami dopuszczonymi do obrotu.

Zastosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania badanych produktów leczniczych ma na celu zapewnienie, że uczestnik badania nie będzie narażony na ryzyko i że wyniki badań klinicznych nie będą obciążone negatywnym wpływem nieodpowiedniego bezpieczeństwa, jakości i efektywności pochodzącym z niewłaściwego wytwarzania.

Jednocześnie zamiarem jest zapewnienie, że istnieje zgodność pomiędzy seriami tego samego badanego produktu leczniczego, używanego w tych samych albo różnych badaniach klinicznych oraz, że zmiany podczas rozwoju badanego produktu leczniczego są odpowiednio uzasadnione i dokumentowane.

Stopień komplikacji w wytwarzaniu badanych produktów leczniczych jest wyższy w porównaniu z wytwarzaniem produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, ze względu na brak ustalonych sposobów postępowania, różnorodność projektów badań klinicznych, odpowiednich projektów zmieniających się opakowań, potrzeby randomizacji i zaślepiania oraz wzrostu ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego i pomieszania produktów. Ponadto może istnieć niepełna wiedza na temat potencji i toksyczności produktu, brak pełnej walidacji procesu, bądź produkt posiadający dopuszczenie do obrotu może być przepakowany lub w pewnym stopniu zmodyfikowany.

Te zadania wymagają zaangażowania personelu w pełni rozumiejącego i przeszkolonego w zakresie zastosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych. Wymagana jest współpraca ze Sponsorami badań, którzy biorą całkowitą odpowiedzialność za wszystkie aspekty badań klinicznych włącznie z jakością badanego produktu leczniczego. Wzrost stopnia skomplikowania operacji wytwarzania wymaga wysoce skutecznego systemu Zapewnienia Jakości.

Ten aneks zawiera również wytyczne, będące uzupełnieniem i powiązaniem z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej dotyczące zamawiania, dystrybucji, zwrotu dostaw produktów z badań klinicznych.

Uwaga

Osobom uczestniczącym w badaniach mogą być podawane produkty inne niż produkt badany lub produkt porównawczy. Produkty takie mogą służyć do leczenia wspomagającego lub doraźnego, ze wskazań profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych lub do zapewnienia uczestnikowi badania odpowiedniej opieki medycznej. Mogą one być również stosowane zgodnie z protokołem badania w celu wywołania pewnej reakcji fizjologicznej. Takie produkty nie są badanymi produktami leczniczymi, mogą jednak być dostarczane przez Sponsora lub Badacza. Zadaniem Sponsora jest zapewnienie zgodności takich produktów z treścią dokumentacji przedstawianej ministrowi właściwemu do spraw zdrowia i treścią zgody na przeprowadzenie badania oraz jakości odpowiedniej dla celów badania,

przy uwzględnieniu pochodzenia materiału, tego czy podlega dopuszczeniu do obrotu oraz tego czy był przepakowany. Zaleca się, aby przy wykonywaniu takich zadań korzystać z rady i uczestnictwa Osoby Wykwalifikowanej.

Zarządzanie Jakością

1. System Jakości opracowany, ustanowiony i sprawdzony przez wytwórcę lub importera powinien zostać przedstawiony na piśmie w opisach procedur dostępnych dla sponsora, z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wytycznych odnoszących się do badanych produktów leczniczych.
2. Specyfikacje produktu i instrukcje wytwarzania mogą ulegać zmianom podczas rozwoju ale powinna być zapewniona pełna kontrola i możliwość odtworzenia historii wprowadzanych zmian.

Personel

3. Wszyscy pracownicy wykonujący prace związane z badanymi produktami leczniczymi powinni być odpowiednio przeszkoleni w zakresie specyficznych wymagań dotyczących tego rodzaju produktów.
4. Osoba Wykwalifikowana powinna być odpowiedzialna w szczególności za zapewnienie, że stosowane są systemy, które spełniają wymagania tego Aneksu i dlatego powinna mieć szeroką wiedzę na temat rozwoju farmaceutycznego i procesów badań klinicznych.
Wytyczne dla Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do certyfikacji badanych produktów leczniczych zawiera pkt od 38 do 41.

Pomieszczenia i urządzenia

5. Wiedza na temat toksyczności, potencji i ewentualnych właściwości uczulających badanych produktów leczniczych może być nie pełna, wymusza to konieczność ograniczenia do minimum ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Projekt urządzeń i pomieszczeń, kontrole/ metody badań i limity akceptacji stosowane po czyszczeniu powinny odzwierciedlać rodzaj tego ryzyka. Jeśli to zasadne należy wziąć pod uwagę możliwość prowadzenia kampanii produkcyjnych. Przy wyborze rozpuszczalnika do czyszczenia należy wziąć pod uwagę rozpuszczalność produktu.

DOKUMENTACJA

Specyfikacje i instrukcje

6. Specyfikacje (materiałów wyjściowych, bezpośrednich materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych), receptury wytwarzania oraz instrukcje dotyczące przetwarzania i pakowania powinny oddawać aktualny stan wiedzy w sposób wyczerpujący. Dokumenty te powinny być okresowo przeglądane w miarę postępu prac rozwojowych nad produktem i, jeśli to konieczne, aktualizowane. Każda nowa wersja powinna brać pod uwagę najnowsze dane, aktualnie stosowaną technologię, wymogi prawne i farmakopealne oraz powinna odwoływać się do poprzedniej wersji, w celu zapewnienia możliwości porównania z poprzednim dokumentem. Wprowadzanie wszelkich zmian powinno odbywać się zgodnie z pisemnymi procedurami, które powinny uwzględniać każdy możliwy wpływ tych zmian na jakość produktu (na stabilność i biorównoważność).
7. Uzasadnienie wprowadzanych zmian powinno zostać zapisane a konsekwencje zmian dla jakości produktu i kontynuacji badań klinicznych powinny być wyjaśniane i dokumentowane.

Zamówienie

8. Zamówienie na badany produkt powinno zawierać dyspozycję przetworzenia lub zapakowania określonej liczby dawek jednostkowych lub dystrybucji i powinno być złożone wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu. Powinno być to dokonane w formie pisemnej (ale może być przekazane w formie elektronicznej) oraz być na tyle precyzyjne, aby uniknąć wszelkich niejednoznaczności. Powinno być formalnie zatwierdzone i odnosić się odpowiednio do Podstawowej Dokumentacji Produktu i do odpowiednich protokołów badań klinicznych.

Dokumentacja Specyfikująca Produkt

9. Podstawowa Dokumentacja Produktu powinna podlegać ciągłej aktualizacji, w miarę postępu rozwoju produktu, zapewniając możliwość prześledzenia zmian w stosunku do poprzednich wersji. Powinna ona zawierać co najmniej następujące dokument, lub do nich odsyłać:
 - Specyfikacje i metody analityczne dotyczące materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych.
 - Metody wytwarzania.
 - Badania procesu i metody badania procesu.
 - Zatwierdzony wzór etykiety.
 - Odpowiednie protokoły badań klinicznych i kody randomizacji, jeśli to zasadne.
 - Odpowiednie uzgodnienia techniczne ze zleceniodawcami, jeśli to zasadne.
 - Wyniki badań stabilności.
 - Warunki przechowywania i transportu.

Wymienione powyżej dokumenty nie stanowią enumeratywnego wyliczenia. Zawartość dokumentacji będzie różna w zależności od produktu i stopnia rozwoju. Informacje zawarte w dokumentacji powinny stanowić podstawę do oceny przez Osobę Wykwalifikowaną, czy dana seria nadaje się do certyfikacji i zwolnienia i dlatego ta dokumentacja powinna być dla niej dostępna. Jeżeli różne etapy wytwarzania przeprowadzane są w różnych miejscach i przez różne Osoby Wykwalifikowane są odpowiedzialne za te etapy, możliwe jest tworzenie oddzielnych dokumentacji produktu, które zawierają informacje ograniczone do odpowiednich działań wykonywanych w tych miejscach.

Receptura i instrukcje technologiczne

10. Powinny istnieć jasne, odpowiednie instrukcje i pisemne zapisy dla każdej operacji wytwórczej i każdej dostawy. Jeśli dana operacja nie jest powtarzana, tworzenie Receptury i Instrukcji Technologicznych nie jest konieczne. Raporty mają szczególne znaczenie dla przygotowania ostatecznej wersji dokumentów, które znajdują zastosowanie w produkcji rutynowej, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
11. Informacje zawarte w Podstawowej Dokumentacji Produktu powinny zostać wykorzystane przy tworzeniu szczegółowych instrukcji dotyczących przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, warunków przechowywania i dystrybucji.

Instrukcje pakowania

12. Badane produkty lecznicze są zwykle pakowane indywidualnie dla każdego uczestnika włączonego do badań klinicznych. Liczba opakowań powinna zostać określona przed rozpoczęciem pakowania, z uwzględnieniem opakowań potrzebnych do wykonania kontroli jakości oraz prób archiwalnych przewidzianych do przechowania. Należy dokonać odpowiednich uzgodnień, aby zapewnić uwzględnienie odpowiedniej ilości każdego z wymaganych produktów na każdym etapie przetwarzania.

Raporty przetwarzania, badania i pakowania serii

13. Raporty serii powinny zawierać informacje na tyle szczegółowe, aby umożliwiły one dokładne odtworzenie przebiegu kolejnych operacji. Raporty powinny zawierać wszelkie istotne uwagi uzasadniające zastosowane procedury i wprowadzone zmiany, które zwiększają wiedzę o produkcie i prowadzą do usprawnienia operacji wytwarzania.
14. Raporty wytwarzania serii powinny być przechowywane przez czas określony w dyrektywie 91/356 zmieniającej zapisy dotyczące badanych produktów leczniczych.

PRODUKCJA

Materiały opakowaniowe

15. Specyfikacje oraz badania w ramach kontroli jakości powinny uwzględniać wymagania zapobiegające nieumyślnym odświepieniom spowodowanym przez zmiany w wyglądzie poszczególnych serii materiału opakowaniowego.

Operacje wytwarzania

16. W fazie prac badawczo-rozwojowych powinny być określone krytyczne parametry, które mają zastosowanie do kontroli procesu. Na podstawie posiadanych doświadczeń wynikających z wcześniejszych etapów prac rozwojowych mogą być określone tymczasowe wartości parametrów procesu i sposób kontroli procesu. Dokładna analiza przebiegu procesu powinna pomóc personelowi kluczowemu w opracowaniu niezbędnych instrukcji, a następnie ciągłej ich aktualizacji zgodnie z doświadczeniem zdobywanym w produkcji. Określenie i kontrolowanie parametrów powinno być uzasadnione na podstawie wiedzy dostępnej w tym czasie.
17. Procesy produkcji badanych produktów leczniczych nie muszą być walidowane w stopniu wymaganym dla produkcji rutynowej, ale zwalidowane powinny być pomieszczenia i urządzenia. Dla produkcji sterylnej, walidacja procesów sterylizacji powinna być przeprowadzana według takich samych standardów jakie stosuje się przy walidacji produktów dopuszczonych do obrotu. W celu zapewnienia bezpieczeństwa produktów pochodzenia biotechnologicznego powinna istnieć możliwość udowodnienia, kiedy jest to wymagane, że inaktywacja/usuwanie wirusów i innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego została dokonana zgodnie z zasadami naukowymi i technicznymi określonymi w dostępnych przewodnikach w tym zakresie.
18. Walidacja procesów aseptycznych stwarza specyficzne problemy w przypadku małej wielkości serii. W tych przypadkach, liczba napełnionych jednostek może

odpowiadać maksymalnej liczbie jednostek napełnianych w czasie produkcji. W celu symulacji danego procesu należy napełnić pożywką większą liczbę jednostek, aby otrzymać wyniki o większej wiarygodności. Napełnianie i zamykanie ręczne lub półautomatyczne stanowią poważne zagrożenie dla sterylności, co należy uwzględnić przy szkoleniu operatorów oraz walidacji techniki pracy aseptycznej poszczególnych operatorów.

Zasady dotyczące produktu porównawczego

19. Jeżeli produkt jest modyfikowany, należy zebrać dane (dotyczące stabilności, dostępności farmaceutycznej i biologicznej), w celu wykazania, że wprowadzone zmiany nie wpływają w istotny sposób na pierwotną charakterystykę produktu.
20. Termin ważności produktu porównawczego, w jego oryginalnym opakowaniu, może nie mieć zastosowania w odniesieniu do tego produktu po przepakowaniu go do innego pojemnika, który może nie zapewniać równoważnej ochrony lub wykazywać niezgodność z danym produktem. Odpowiedni termin przydatności, uwzględniający właściwości produktu, cechy pojemnika oraz warunki przechowywania produktu, powinien zostać ustalony przez sponsora lub w jego imieniu i podany na etykiecie. Taki termin powinien być uzasadniony i nie powinien przekraczać terminu ważności produktu w opakowaniu oryginalnym. Powinna istnieć zgodność terminu ważności z czasem trwania badań klinicznych.

Operacje zaślepienia

21. W badaniu prowadzonym, metodą ślepej próby, należy stworzyć system zapewniający, że zaślepienie jest prowadzone w sposób odpowiedni i jest utrzymywane, jednocześnie pozwalający na identyfikację zaślepionego badanego produktu leczniczego, włączając numer jego serii. Należy zapewnić możliwość szybkiego odsłepienia w nagłych wypadkach.

Kod randomizacyjny

22. Tworzenie, zapewnienie bezpieczeństwa, dystrybucja, stosowanie i przechowywanie kodów randomizacyjnych użytych w procesie pakowania oraz ich odsłepianie, powinny być opisane w procedurach. Należy prowadzić odpowiednią dokumentację tych procesów.

Pakowanie

23. W czasie pakowania badanych produktów leczniczych może wystąpić konieczność jednoczesnej pracy z innymi produktami na tej samej linii pakującej. Należy zminimalizować ryzyko pomylenia produktów przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia, zależnie od potrzeb, oraz przez odpowiednie przeszkolenie pracowników.
24. Proces pakowania i oznakowanie badanych produktów leczniczych jest na ogół bardziej skomplikowany i sprzyja możliwości powstawania błędów (które są także trudniejsze do wykrycia) niż w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu, szczególnie wtedy, gdy używane są zaślepienie produkty o podobnym wyglądzie zewnętrznym. Powinny zostać wzmoczone środki ostrożności zapobiegające błędom przy oznakowaniu takie jak: rozliczanie ilości etykiet, kontrola czystości linii, prowadzenie sprawdzeń podczas kontroli procesu przez odpowiednio wyszkolony personel.
25. Opakowanie musi zapewnić dobry stan badanego produktu leczniczego w czasie transportu i przechowywania w miejscach czasowego składowania. Wszelkie ślady

otwierania lub manipulacji opakowaniem zewnętrznym w czasie transportu powinny być wyraźnie widoczne.

Oznakowanie

26. Tabela 1 podsumowuje treść pkt od 26 do 30. Oznakowanie powinno odbywać się zgodnie z wymogami dyrektywy 91/356 w części dotyczącej badanych produktów leczniczych. Na etykietach powinny być zawarte poniższe informacje chyba, że ich brak jest uzasadniony ze względu na centralny system randomizacji:
- (a) nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza (główne źródło informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach);
 - (b) postać farmaceutyczna, droga podawania, liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku badań otwartych nazwa lub identyfikator, a także moc/ potencjał;
 - (c) numer serii i/lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
 - (d) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
 - (e) numer identyfikacyjny uczestnika badania/numer schematu leczenia i tam gdzie ma to zastosowanie numer wizyty;
 - (f) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w a) lub d));
 - (g) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest powołanie się na ulotkę lub inny dokument informacyjny adresowany do uczestnika badania lub osoby podającej produkt);
 - (h) ostrzeżenie „Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych” lub zapis podobny;
 - (i) warunki przechowywania;
 - (j) okres stosowania (określony poprzez: użyć do, data ważności, data ponownego badania.) określony jako miesiąc i rok, i w sposób jednoznaczny;
 - (k) ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z wyjątkiem przypadków gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.
27. Adres i numer telefonu głównego źródła informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach, nie musi być podany na etykiecie jeżeli uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie.
28. Informacje powinny być podane w oficjalnym języku (językach) kraju (krajów), w którym badany produkt jest stosowany. Informacje wymienione w pkt. 26 powinny być podane na opakowaniu bezpośrednim i opakowaniu zewnętrznym (z wyłączeniem opakowań bezpośrednich opisanych w pkt. 29 i 30). Wymagania dotyczące treści etykiety na opakowaniu bezpośrednim i zewnętrznym są przedstawione w Tabeli 1. Etykieta może także zawierać informacje w innych językach.
29. Jeżeli produkt jest dostarczony uczestnikowi badania lub osobie podającej lek w opakowaniu bezpośrednim razem z opakowaniem zewnętrznym i opakowanie zewnętrzne zawiera informacje wymienione w pkt 26, na etykiecie opakowania bezpośredniego (lub na każdym dołączonym zamkniętym urządzeniu dozującym, które zawiera opakowanie bezpośrednie) powinny być zawarte następujące informacje:
- (a) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;

- (b) postać farmaceutyczna, droga podania (w przypadku stałych postaci doustnych informacja ta może być pominięta), liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku otwartych badań, nazwa/identyfikator i moc/ potencja;
 - (c) numer serii i/lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
 - (d) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
 - (e) numer identyfikacyjny uczestnika badania/numer schematu leczenia i tam gdzie ma to zastosowanie numer wizyty;
30. Jeżeli opakowanie bezpośrednio ma postać blistrów lub małych jednostkowych opakowań bezpośrednich, takich jak ampułki, na których nie można zamieścić informacji, o których mowa w pkt 26, powinno być dołączone opakowanie zewnętrzne z etykietą zawierającą te informacje. W takim przypadku opakowanie bezpośrednio powinno zawierać następujące informacje:
- (a) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;
 - (b) droga podania (nie musi być podana dla doustnych postaci stałych) i w przypadku otwartych badań, nazwa/identyfikator i moc/ potencja;
 - (c) numer serii i/lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
 - (d) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu.
 - (e) numer identyfikacyjny uczestnika badania/numer schematu leczenia i tam gdzie ma to zastosowanie numer wizyty;
31. Na opakowaniu zewnętrznym mogą być również umieszczone symbole lub piktogramy służące wyjaśnieniu niektórych informacji, o których mowa wyżej. Mogą być także przedstawione informacje dodatkowe, takie jak odpowiednie ostrzeżenia i instrukcje postępowania.
32. W odniesieniu do badań klinicznych, których charakterystyka jest podana w art. 14 dyrektywy 2001/20/EC, następujące informacje powinny być dodane do opakowania oryginalnego, ale nie powinny one zasłaniać oryginalnej etykiety:
- i) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza
 - ii) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza i uczestnika badania.
33. Jeżeli wystąpi konieczność zmiany daty przydatności, należy przytwierdzić dodatkową etykietę do badanego produktu leczniczego, na której należy podać nową datę przydatności i powtórzyć numer serii. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzednią datę przydatności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii. Czynność ta powinna być przeprowadzona w miejscu wytwarzania posiadającym zezwolenie, jeżeli jednak jest to niemożliwe powinna być wykonana w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego, zgodnie z prawem narodowym. Jeżeli nie jest to możliwe czynność ta może być wykonywana przez osoby monitorujące badania kliniczne po odpowiednim przeszkoleniu. Czynność dodatkowego oznakowania powinna być wykonana zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, standardowymi i specyficznymi procedurami operacyjnymi i, jeśli to ma zastosowanie, na podstawie umowy o wytwarzanie, oraz powinna być sprawdzona przez drugą osobę. Dodatkowe etykietowanie powinno być odpowiednio opisane w dokumentacji badania i dokumentacji serii.

KONTROLA JAKOŚCI

34. Ponieważ procesy mogły nie zostać wystandaryzowane albo w pełni zwalidowane, badania pełnią ważniejszą rolę w zapewnieniu, że każda seria jest zgodna ze specyfikacją.
35. Kontrola jakości powinna być wykonywana zgodnie z Podstawową Dokumentacją Produktu i zgodnie z informacją podaną w zgłoszeniu badania klinicznego, o którym mowa w art.9(2) dyrektywy 2001/20/EC. Należy prowadzić i dokumentować weryfikację skuteczności zaślepienia.
36. Należy przechowywać próby każdej serii badanego produktu leczniczego, w tym również produktu zaślepionego, przez okres wymieniony w dyrektywie 91/356 w części dotyczącej badanych produktów leczniczych.
37. Zaleca się przechowywanie prób z każdej serii pakowania lub etapu badania do czasu ukończenia sprawozdania z badania klinicznego, aby umożliwić potwierdzenie tożsamości produktu w razie i w ramach dochodzenia prowadzonego w związku z niespójnością wyników badania klinicznego.

ZWOLNIENIE SERII

38. Zwolnienie badanych produktów leczniczych (zobacz pkt 43) nie powinno nastąpić przed poświadczeniem przez Osobę Wykwalifikowaną, że zostały spełnione wymagania zawarte w art.13.3 dyrektywy 2001/20/EC (zobacz pkt. 39) Osoba Wykwalifikowana powinna wziąć pod uwagę elementy wyszczególnione w pkt 40.
39. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych zależą od różnych okoliczności, o których mowa niżej. Tabela 2 zawiera te czynniki, które powinny być brane pod uwagę w typowych okolicznościach:
 - a) i) produkt został wytworzony na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, ale nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym: obowiązki zapisane są w art.13.3(a) dyrektywy 2001/20/EC.
 - a) ii) produkt pozyskany na wolnym rynku na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym zgodnie z art.80(b) dyrektywy 2001/83/EC oraz dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej, niezależnie od miejsca wytwarzania: obowiązki są takie jak opisane powyżej, jednakże zakres poświadczenia może być ograniczony do zapewnienia, że zarówno produkty, jak i wszelkie dalsze przetwarzanie dla celów zaślepienia, pakowania swoistego dla badania klinicznego oraz oznakowania są zgodne z pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych. Podstawowa Dokumentacja Produktu będzie miała analogicznie ograniczony zakres (zobacz pkt 9);
 - b) produkt importowany bezpośrednio z kraju trzeciego: obowiązki opisane w art. 13.3(b) dyrektywy 2001/20/EC.

Jeżeli produkty do badań są importowane z kraju trzeciego posiadającego umowę o wzajemnym uznawaniu zawartą ze Wspólnotą Europejską (MRA), podlegają równoważnym przepisom Dobrej Praktyki Wytwarzania z zastrzeżeniem, że każda taka umowa odnosi się do danego produktu. Jeżeli nie istnieje MRA, Osoba Wykwalifikowana powinna ustalić po zapoznaniu się z systemem jakości stosowanego u wytwórcy, że obowiązują równoważne przepisy Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wiedza taka jest zwykle nabywana podczas audytu systemu jakości wytwórcy. W obu przypadkach Osoba Wykwalifikowana może wydać poświadczenie na podstawie dokumentacji dostarczonej przez wytwórcę z kraju trzeciego (zobacz pkt 40),

c) w przypadku importowanych produktów porównawczych, w odniesieniu do których nie można uzyskać odpowiedniej pewności, będącej podstawą do wydania poświadczenia stwierdzającego, że każda seria została wytworzona zgodnie z równoważnymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, obowiązki Osoby Wykwalifikowanej określono w art. 13.3(c) dyrektywy 2001/20/EC.

40. Ocena każdej serii w celu poświadczenia przed zwolnieniem może obejmować:
raporty serii, w tym raporty z kontroli jakości, raporty z kontroli procesu oraz raporty zwolnienia serii wykazujące zgodność produktu z podstawową dokumentacją produktu, zamówieniem, protokołem badania i kodem randomizacyjnym. Dokumentacja powinna zawierać informacje o wszystkich odstępstwach lub zmianach planowanych oraz wszelkie wynikające z nich dodatkowe kontrole lub badania oraz powinna zostać sporządzona i potwierdzona przez pracownika do tego upoważnionego, zgodnie z systemem jakości;

warunki produkcji;

status walidacji, wyposażenia pomieszczeń, procesów i metod;

badanie gotowych opakowań;

w razie potrzeby, wyniki wszelkich analiz lub badań wykonanych po dokonaniu importu;

raporty dotyczące stabilności;

źródło pochodzenia oraz weryfikacje dotyczące warunków przechowywania i transportu;

raporty z audytów dotyczących systemu jakości wytwórcy;

Dokumenty poświadczające, że wytwórca posiada zezwolenie odpowiednich władz w kraju eksportera na wytwarzanie badanych produktów leczniczych lub produktów porównawczych przeznaczonych na eksport;

w razie potrzeby, wymogi prawne dotyczące pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, mogące mieć zastosowanie standardy Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wszystkie oficjalne potwierdzenia przestrzegania przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania w kraju wytwórcy;

wszystkie inne czynniki znane Osobie Wykwalifikowanej, mające znaczenie dla jakości serii.

Znaczenie powyższych elementów zależy od kraju pochodzenia produktu, wytwórcy, statusu produktu (posiadający lub nie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub kraju trzeciego), oraz etapu rozwoju produktu.

Sponsor powinien upewnić się, że dane uwzględnione przez Osobę Wykwalifikowaną w czasie certyfikacji serii są zgodne z informacjami zgłoszonymi, zgodnie z art. 9(2) dyrektywy 2001/20/EC (zobacz pkt 44).

41. Postępowanie w przypadkach, kiedy badane produkty lecznicze są wytwarzane i pakowane w różnych miejscach wytwarzania pod nadzorem różnych Osób Wykwalifikowanych, powinno być zgodne z Aneks 16 do niniejszego rozporządzenia.

42. Tam, gdzie pozwalają na to przepisy krajowe, pakowanie i oznakowanie jest wykonywane w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Zgodnie z tymi przepisami, nie wymaga się od Osoby Wykwalifikowanej certyfikowania tych operacji. Sponsor jest odpowiedzialny za zapewnienie, że te operacje są właściwie udokumentowane i zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Sponsor powinien w tym zakresie korzystać z porad Osoby Wykwalifikowanej.

DYSTRYBUCJA

43. Dystrybucja badanych produktów leczniczych powinna odbywać się zgodnie z instrukcją podaną przez sponsora lub w jego imieniu w zleceniu dystrybucji.
44. Badane produkty lecznicze powinny pozostawać pod nadzorem Sponsora do zakończenia dwustopniowej procedury zwalniania, do której należą: zwolnienie serii po kontroli jakości i certyfikacja przez Osobę Wykwalifikowaną oraz zwolnienie po wypełnieniu wymagań art. 9 dyrektywy 2001/20/EC. Sponsor powinien zapewnić, że są one zgodne ze szczegółowymi danymi uwzględnionymi przez Osobę Wykwalifikowaną. Zwolnienia powinny zostać udokumentowane, a dokumenty powinny być zachowane w odpowiednich kartotekach badania przechowywanych przez lub w imieniu sponsora.
45. Dokumenty służące do odkodowania powinny być dostępne, zanim badane produkty lecznicze zostaną przesłane do ośrodka badawczego.
46. Należy utrzymywać szczegółową dokumentację inwentaryzacyjną dostaw badanego produktu wysłanych przez wytwórcę lub dostawcę. Należy w niej szczególnie uwzględnić dane identyfikujące odbiorców.
47. Przekazywanie badanych produktów leczniczych z jednego ośrodka badawczego do innego powinno odbywać się wyjątkowo. Takie przekazywanie należy uwzględnić w treści standardowych procedur operacyjnych. W ramach oceny przydatności produktu do przekazania, należy dokonać przeglądu historii produktu w czasie, kiedy był on poza kontrolą wytwórcy, przez sprawdzenie sprawozdań z monitorowania badania oraz zapisów warunków przechowywania w pierwotnym ośrodku badawczym. Należy przy tym zasięgnąć rady Osoby Wykwalifikowanej. Jeżeli jest to konieczne, produkt powinien zostać zwrócony do wytwórcy lub innego autoryzowanego wytwórcy w celu ponownego oznakowania i certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. Należy przechowywać dokumentację i zapewnić pełną możliwość śledzenia historii badanego produktu leczniczego.

REKLAMACJE

48. Wnioski z wszelkich postępowań wyjaśniających prowadzonych w związku z reklamacjami dotyczącymi jakości produktu powinny być szczegółowo rozważone przez wytwórcę lub importera i sponsora (jeśli są to różne podmioty), z udziałem Osoby Wykwalifikowanej oraz osoby odpowiedzialnej za badanie kliniczne, w celu dokonania oceny wszelkich możliwych wpływów przyczyny reklamacji na badanie kliniczne, dalsze prace nad rozwojem produktu oraz na uczestników badania.

WYCOFANIA I ZWROTY

Wycofania

49. Procedury odbioru badanych produktów leczniczych oraz dokumentowanie tego odbioru powinny zostać uzgodnione przez sponsora we współpracy z wytwórcą lub importerem, jeśli są to różne podmioty. Badacz i osoba monitorująca powinny znać swoje obowiązki objęte procedurą odbioru.

50. Sponsor musi zapewnić, że dostawca produktu porównawczego lub innego leku używanego w trakcie badań klinicznych posiada system przekazywania informacji Sponsorowi o konieczności wycofania każdego dostarczonego przez siebie produktu.

Zwroty

51. Badane produkty lecznicze powinny podlegać zwrotowi zgodnie z warunkami określonymi przez sponsora, określonymi w pisemnych, zatwierdzonych przez upoważnione osoby procedurach.
52. Zwrócone badane produkty lecznicze powinny być czytelnie oznakowane i przechowywane w specjalnie wyznaczonym, dedykowanym obszarze. Należy przechowywać dokumentację inwentaryzacyjną zwróconych produktów do badań.

NISZCZENIE

53. Sponsor odpowiada za niszczenie niewykorzystanych lub zwróconych badanych produktów leczniczych. Produkty te nie powinny być niszczone bez uprzedniej pisemnej zgody sponsora.
54. Ilości dostarczonego, wykorzystanego oraz zwróconego produktu powinny być dokumentowane, uzgadniane i weryfikowane przez sponsora, lub w jego imieniu, w odniesieniu do każdego ośrodka badawczego i każdego okresu badania. Zniszczenie badanych produktów leczniczych, których nie wykorzystano w danym ośrodku badawczym lub danym okresie badania powinno nastąpić wyłącznie wtedy, kiedy wszelkie niezgodności zostały zbadane i wyjaśnione, a uzgodnienia zostały zaakceptowane. Dokumentowanie operacji niszczenia powinno być prowadzone w sposób pozwalający na rozliczenie wszystkich operacji. Dokumentacja powinna być przechowywana przez sponsora.
55. W przypadku zniszczenia badanych produktów leczniczych, opatrzony datą certyfikat zniszczenia, lub dowód zniszczenia, powinien zostać dostarczony sponsorowi. Dokumenty powinny jednoznacznie identyfikować lub umożliwiać identyfikację numerów serii lub pacjentów, dla których produkt był przeznaczony, oraz wskazywać rzeczywiste ilości zniszczonego produktu.

TABELA 1. PODSUMOWANIE SZCZEGÓLÓW DOTYCZĄCYCH OZNAKOWANIA (pkt od 26 do30)

PRZYPADEK OGÓLNY
Zarówno dla opakowania zewnętrznego jak
i bezpośredniego pojemnika (pkt 26)

(a) nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza (wskazanie głównego źródła informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach);

Szczegóły a ¹ do k

(b) postać farmaceutyczna, droga podania, liczba dawek jednostkowych oraz nazwa lub identyfikator produktu, a także w przypadku otwartych badań, nazwisko/identyfikator i moc/ potencja;

(c) numer serii i/lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;

(d) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu.

(e) kod identyfikacyjny uczestnika badania/kod identyfikacyjny schematu leczenia i tam gdzie ma to zastosowanie numer wizyty;

OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE
Kiedy opakowanie bezpośrednie istnieje
Razem z opakowaniem zewnętrznym (pkt
29)⁵

(f) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w a) lub d));

(g) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest odwołanie się do ulotki lub innego dokumentu informacyjnego adresowanego do uczestnika badania lub osoby podającej produkt);

a ² b ³ cde

(h) „Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych" lub zapis podobny;

(i) warunki przechowywania;

OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE
Blistry albo małe opakowania jednostkowe
(pkt 30)⁵

(j) termin ważności (określony poprzez:
zastosować do, lub data ważności albo data
ponownego badania) określony jako
miesiąc i rok i w sposób jednoznaczny;
(k) ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z
wyjątkiem przypadków, gdy produkt
przeznaczono do wykorzystania w
badaniach, w czasie których nie zabiera się
go do domu.

$a^2b^{3,4}cde$

¹ Adres i numer telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach, nie musi widnieć na etykiecie w czasie, gdy uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie. (zobacz pkt 27).

² Nie musi być zawarty adres i numer telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach.

³ Dla stałych doustnych postaci może być pominięta droga podania.

⁴ Postać farmaceutyczna i liczba dawek jednostkowych może być pominięta.

⁵ W przypadku, kiedy opakowanie zewnętrzne zawiera szczegóły wymienione w pkt 26.

DANE WYMAGAJĄCE UWZGLĘDNIENIA ⁽³⁾	PRODUKT DOSTĘPNY NA RYNKU UNII EUROPEJSKIEJ		PRODUKT IMPORTOWANY Z KRAJU TRZECIEGO		
	produkt wytwarzany w Unii Europejskiej bez pozwolenia	produkt mający pozwolenie i dostępny na rynku Unii Europejskiej	produkt bez pozwolenia na terenie Unii Europejskiej	produkt mający pozwolenie na terenie Unii Europejskiej	produkt porównawczy, dla którego nie można uzyskać dokumentacji poświadczającej, że każda seria została wytworzona w warunkach przynajmniej równoważnych z zawartymi w dyrektywie 91/356/EEC
PRZED PRZETWORZENIEM DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO					
a) warunki dostawy i przechowywania	Tak				
b) wszystkie czynniki(1) wskazujące, że każda seria została wytworzona i zwolniona zgodnie z: dyrektywą 91/356/EEC lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważnymi z zawartymi w dyrektywie 91/356/EEC	tak -		(2) tak		
c) dokumentacja wskazująca, że każda seria została zwolniona na obszarze Unii Europejskiej, zgodnie z przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej (dyrektywa 2001/83/EC art.51), lub dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku Unii Europejskiej i został dostarczony zgodnie z art. 80(b) dyrektywy 2001/83/EC		Tak			
d) dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku lokalnym, spełniająca wymogi lokalnego prawa w zakresie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zwolnienia na rynek lokalny.					tak
e) wyniki wszelkich badań analitycznych, kontroli i sprawdzeń jakości importowanych serii zgodnie z : wymaganiami pozwolenia na dopuszczenia do obrotu (zobacz dyrektywa 2001/83/EC, art.51b), lub Podstawowej Dokumentacji Produktu, Zamówieniem art.9.2 zgłoszenie do odpowiednich władz. W przypadku gdy te analizy i			- tak tak	tak - tak	- tak tak

badania nie są wykonywane w UE, powinno to być uzasadnione, a osoba wykwalifikowana musi zaświadczyć, że powyższe badania i analizy zostały przeprowadzone zgodnie ze standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w dyrektywie 91/356/EEC				
PO PRZETWORZENIU DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO				
f) oprócz oceny przed przetworzeniem dla potrzeb badania klinicznego - wszystkie dalsze, mające znaczenie czynniki (1) z wykazaniem, że każda seria została przetworzona dla celów specyficznego zaślepienia, specyficznego dla danego badania pakowania, oznakowanie i badanie jakości zgodnie z: dyrektywą 91/356/EEC lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w dyrektywie 91/356/EEC	tak -	(2) tak		

Tabela 2: ZWOLNIENIE SERII PRODUKTU

(1) Wymienione czynniki zostały określone w pkt. 40.

(2) Jeżeli obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu(MRA) lub podobna, która dotyczy produktów, o których mowa stosuje się przepisy równoważne z przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

(3) We wszystkich przypadkach informacje objęte zgłoszeniem w myśl art. 9(2) dyrektywy 2001/20/EC powinny być zgodne z danymi rzeczywiście uwzględnionymi przez osobę wykwalifikowaną, która wydaje certyfikat dla serii przed jej zwolnieniem.

ANEKS 14

WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z KRWI LUB OSOCZA LUDZKIEGO

Wstęp:

Zgodnie z dyrektywą 75/318/EC dla biologicznych produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza, do materiałów wyjściowych zalicza się komórki lub płyny, łącznie z krwią lub osoczem. Produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi lub osocza posiadają pewne, specjalne właściwości wynikające z charakteru biologicznego materiału, z którego się wywodzą. Mogą być one zanieczyszczone przez czynniki chorobotwórcze, w szczególności wirusy. Bezpieczeństwo tych produktów leży w kontroli materiałów wyjściowych i ich pochodzenia, jak również od kolejnych etapów wytwarzania łącznie z usuwaniem i inaktywacją wirusów. Części tego Załącznika odnoszą się do produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza, chyba, że zostało zapisane inaczej. Niektóre części mogą także odnosić się do tych produktów (na przykład wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych, zastosowanie promieniowania jonizującego w wytwarzaniu produktów leczniczych, wytwarzanie biologicznych produktów leczniczych i systemy skomputeryzowane).

Ze względu na to, że na jakość produktów końcowych mają wpływ wszystkie etapy wytwarzania, włącznie z pozyskiwaniem krwi lub osocza, wszystkie czynności powinny być wykonywane zgodnie z odpowiednim systemem zapewnienia jakości i Dobrą Praktyką Wytwarzania.

Na mocy dyrektywy 89/381/EEC powinny zostać podjęte wszystkie niezbędne kroki po to, aby zapobiec przenoszeniu się chorób zakaźnych. Zastosowanie powinny także mieć wymagania i standardy monografii farmakopei europejskiej odnośnie osocza do frakcjonowania i produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza. Kroki te powinny także objąć Rekomendacje Rady z 29 czerwca 1998 roku „Dobór dawców krwi i skrininig pobranej krwi we wspólnocie europejskiej”(98/463/EC), zalecenia Rady Europy („Wytyczne do przygotowywania, użycia i zapewnienia jakości składników krwi”, notatka prasowa Rady Europy) i Światowej Organizacji Zdrowia (zobacz raport Komitetu Ekspertów Standaryzacji Biologicznej WHO, WHO Technical Report Series 840,1994).

Przy korzystaniu z tego aneksu powinno także brać się pod uwagę przewodniki przyjęte przez CPMP a w szczególności „Wytyczne dla przewodnika odnoszącego się do produktów leczniczych pochodzących z osocza (CPMP/BWP/269/95 re.2)”, „Walidacja wirusów: projekt, wkład i interpretacja badań walidujących inaktywację i usuwanie wirusów”, opublikowane w tomie 3A („Przepisy dla produktów leczniczych we wspólnocie europejskiej”) i „Wkład do 2 części struktury Dossier rejestracyjnego-kontrola materiałów wyjściowych dla wytwarzania produktów pochodzących z krwi 3/5272/94”).

Te dokumenty są aktualizowane, a odnośniki powinny być zrobione z uwzględnieniem ostatniej wersji przewodnika.

Postanowienia tej części odnoszą się do produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi i osocza. Nie odnoszą się do składników krwi używanych w transfuzjologii, ponieważ obecnie nie są objęte dyrektywami EC. Wiele z tych postanowień może mieć zastosowanie do takich składników i organy kompetentne mogą wymagać z nimi zgodności.

Zarządzanie Jakością

1. Zapewnienie jakości powinno obejmować wszystkie etapy prowadzące do końcowego produktu, od pobrania (w tym dobór dawców, worki na krew, roztwory antykoagulantów i testy diagnostyczne) do przechowywania, transportu, przetwarzania, kontroli jakości i dostawy gotowego produktu leczniczego, zgodnie z odnośnikami o których mowa we wstępie na początku tej części.
2. Krew i osocze stosowane jako materiał wyjściowy do wytwarzania produktów leczniczych powinny być pobierane przez jednostki organizacyjne i badane w laboratoriach, które zostały zatwierdzone i są poddawane inspekcji przez właściwe organy.
3. Procedury określające zasady kwalifikowania kandydatów na dawców krwi i osocza, które są stosowane jako materiał źródłowy do wytwarzania produktów leczniczych, a także wyniki badań oddanej krwi, powinny być udokumentowane w jednostce pobierającej krew i powinny być dostępne dla wytwórcy produktu leczniczego.
4. Monitorowanie jakości produktów leczniczych pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego powinno być prowadzone w taki sposób, aby możliwe było wykrycie jakiegokolwiek odchylenia od wymagań jakościowych.
5. Produkty lecznicze pochodzące z krwi lub osocza ludzkiego, które zostały zwrócone nieużyte, nie powinny być wydawane ponownie (zobacz pkt 5.65 wymagań ogólnych).

Pomieszczenia i urządzenia

6. Pomieszczenia wykorzystywane do pobierania krwi lub osocza powinny mieć odpowiednią wielkość, budowę i lokalizację, umożliwiające ich prawidłowe użytkowanie, czyszczenie i konserwację. Pobieranie, przetwarzanie i badanie krwi i osocza nie powinno być wykonywane w tym samym pomieszczeniu. W celu zachowania prywatności dawców powinny być dostępne odpowiednie, wydzielone miejsca do przeprowadzania wywiadów.
7. Urządzenia do produkcji, pobierania i badania powinny być tak zaprojektowane, kwalifikowane i konserwowane, aby spełniały swoje zamierzone cele i nie stanowiły zagrożenia. Konserwacje i kalibracje powinny być regularnie przeprowadzane i dokumentowane, zgodnie z ustalonymi procedurami.
8. W trakcie przygotowania produktów leczniczych pochodzących z osocza stosowane są etapy inaktywacji i usuwania wirusów. Konieczne jest podjęcie kroków zapobiegających krzyżowemu zanieczyszczeniu produktów poddanych oczyszczeniu produktami nieoczyszczonymi. Dla produktów oczyszczonych powinny być przeznaczone oddzielne i dedykowane pomieszczenia i urządzenia.

Pobieranie krwi i osocza

9. Pomiędzy wytwórcą produktu leczniczego, pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego, a jednostką lub organizacją odpowiedzialną za pobieranie krwi lub osocza powinna być zawarta umowa. Umowa ta powinna obejmować wymagania dotyczące kontroli jakości krwi i osocza oraz dane o pochodzeniu, procedurze pobierania od dawców, zbierania, przechowywania i transportu, zgodne z częścią drugą dokumentacji CTD - Kontrola materiałów wyjściowych do wytwarzania produktów krwiopochodnych.
10. W chwili zgłoszenia i ponownie, przed wkluciem dożylnym musi zostać ustalona tożsamość każdego dawcy w celu uzyskania pełnej możliwości zidentyfikowania pobranej krwi z zakwalifikowanym jej dawcą, zobacz także rekomendacje Rady z 29 czerwca 1998 roku dotyczące doboru dawców krwi i osocza i skринingu oddanej krwi we Wspólnocie 98/463/EC).
11. Metoda dezynfekcji skóry dawcy powinna być jasno zdefiniowana, a jej skuteczność powinna być wykazana. Po zdefiniowaniu tej metody należy jej przestrzegać.

12. Etykiety z numerami poszczególnych donacji krwi powinny być niezależnie, każdorazowo sprawdzane w celu upewnienia się, że oznakowania na opakowaniach zawierających krew, probówkach i w rejestrach poboru krwi są identyczne.
13. Worki krwi i urządzenia do aferezy przed użyciem ich do pobrania krwi czy osocza powinny być skontrolowane pod względem uszkodzeń lub zanieczyszczeń. W celu zapewnienia pełnej identyfikowalności nad stosowanym systemem należy rejestrować numery serii worków krwi i urządzeń do aferezy.

Możliwość prześledzenia drogi donacji i działania po pobraniu

14. Przy pełnym zachowaniu ochrony danych, konieczne jest istnienie systemu umożliwiającego prześledzenie drogi każdej donacji, zarówno „do przodu” od dawcy, jak i „do tyłu” od gotowego produktu leczniczego w tym odbiorcy (szpitala lub wykwalifikowanego personelu medycznego). Za ustalenie tożsamości biorcy odpowiedzialny jest ten odbiorca.
15. Działania po pobraniu: Konieczne jest stworzenie standardowej procedury operacyjnej opisującej system wymiany informacji pomiędzy jednostką pobierającą krew lub osocze a zakładem produkcyjnym lub frakcjonującym, tak aby możliwe było wzajemne informowanie się, jeżeli po pobraniu:
 - stwierdzone zostanie, że dawca nie spełnił odpowiednich kryteriów zdrowotnych dla dawców;
 - kolejna jednostka krwi pobrana od dawcy, u którego nie stwierdzono markerów wirusowych, zostanie zidentyfikowana jako dodatnia względem jakiegokolwiek markera wirusowego;
 - stwierdzone zostanie, że badanie w kierunku markerów wirusowych nie zostało przeprowadzone zgodnie z ustaloną procedurą;
 - u dawcy wystąpiła choroba zakaźna spowodowana przez czynnik potencjalnie przenoszony przez produkty pochodzące z osocza (HBV, HCV, HAV i inne wirusy nie-A, nie-B i nie-C, wirusy HIV1 i 2 i inne czynniki ocenione według obowiązującego stanu wiedzy);
 - u dawcy wystąpiła choroba Creutzfeldt'a-Jakob'a (CJD lub vCJD);
 - u biorcy krwi lub składników krwi wystąpiła potransfuzyjna lub infuzyjna infekcja, której wystąpienie wskazuje, że wywodziła się od dawcy (lub udowodniono w wyniku prześledzenia „do tyłu”), że pochodzi od dawcy.

Sposób postępowania, który musi być przestrzegany, w przypadku wystąpienia przynajmniej jednej sytuacji, o których mowa powyżej, powinien być opisany w standardowych procedurach operacyjnych. Retrospektywny przegląd dokumentacji obejmuje prześledzenie poprzednich pobrań krwi w okresie co najmniej sześciu miesięcy przed ostatnim pobraniem, w którym nie wykryto markerów wirusowych. Zawsze powinna być przeprowadzona ponowna analiza dokumentacji serii. Należy dokładnie rozważyć konieczność wycofania danej serii, biorąc pod uwagę kryteria takie jak: rodzaj czynnika zakaźnego, ilość pobranej krwi, czas pomiędzy oddaniem krwi a serokonwersją, rodzaj produktu leczniczego i metoda jego wytwarzania. O każdym przypadku wystąpienia podejrzenia, że oddana krew, z której osocze znalazło się w puli osocza, była zakażona wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu A, B lub C, należy powiadomić właściwe organy odpowiedzialne za wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Konieczne jest dokonanie inspekcji u wytwórcy i ocena pod kątem dalszej produkcji z zagrożonego osocza lub też możliwości wycofania produktu. Szczegółowe wytyczne, w tym zakresie zawarte są w aktualnej wersji zaleceń obejmujących produkty krwiopochodne wydanych przez Komitet do spraw Produktów Leczniczych dla Ludzi (CPMP).

Produkcja i kontrola jakości

16. Zanim oddana krew, osocze lub produkt z nich wytworzony zostaną zwolnione do użycia lub frakcjonowania, powinny zostać zbadane za pomocą zwalidowanych metod badawczych o zalecanej czułości i specyficzności w kierunku poszukiwania następujących markerów specyficznych czynników chorobotwórczych:
 - HbsAg;
 - przeciwciał przeciwko HIV1 i HIV 2;
 - przeciwciał przeciwko HCV.Jeżeli powtórzony test wykazuje ponownie wynik dodatni w jakimkolwiek z powyższych testów, oddana krew nie może być zaakceptowana (dodatkowe badania mogą stanowić część wymagań narodowych).
17. Ustalona temperatura przechowywania krwi, osocza i produktów pośrednich podczas magazynowania i transportu z jednostki pobierającej do producenta lub pomiędzy zakładami produkcyjnymi powinna być, zwalidowana i kontrolowana. Dotyczy to również dostawy tych produktów.
18. Pierwsza homogenna pula osocza (po separacji krioprecypitatu) powinna być zbadana za pomocą zwalidowanych specyficznych metod analitycznych o odpowiedniej czułości. Pule, w których zostały wykryte markery czynników chorobotwórczych: HbsAg, przeciwciał dla HIV1 i HIV 2, przeciwciał dla HCV, powinny być odrzucone.
19. Zwolnione mogą być jedynie serie pochodzące z puli osocza zbadanego, w którym nie stwierdzono dodatnich reakcji w kierunku HCV RNA zwalidowanymi metodami amplifikacji kwasów nukleinowych (NAT). Metody te muszą być specyficzne i odpowiednio czułe.
20. Wymagania dotyczące badań w kierunku wirusów i innych czynników zakaźnych muszą być odpowiednio dobrane, z uwzględnieniem najnowszej wiedzy o czynnikach zakaźnych i dostępności odpowiednich metod badawczych.
21. Oznakowania na pojedynczych opakowaniach osocza przechowywanych przed pulowaniem i frakcjonowaniem muszą spełniać wymagania monografii Farmakopei Europejskiej „Osocze ludzkie do frakcjonowania” i być opatrzone co najmniej numerem identyfikacyjnym pobrania, nazwą i adresem jednostki pobierającej lub danymi identyfikującymi służby transfuzyjne odpowiedzialne za przygotowanie, numerem serii opakowania, temperaturą przechowywania, całkowitą objętością lub masą osocza, rodzajem stosowanego antykoagulanta oraz datą pobrania lub separacji.
22. W celu ograniczenia do minimum możliwości zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub przedostania się obcych materiałów do osocza przeznaczonego do frakcjonowania, rozmrażanie i zlewanie powinno być wykonywane w obszarach o klasie czystości co najmniej D, pracownicy powinni być ubrani w odpowiednią odzież ochronną i nosić dodatkowo maski i rękawice. Metody stosowane do otwierania worków, zlewania i rozmrażania powinny być regularnie monitorowane, poprzez badanie obciążenia biologicznego. Wymagania czystości pomieszczeń, w których wykonywane są czynności narażające na kontakt produktu z otoczeniem powinny być zgodne z wymaganiami zawartymi w aneksie I niniejszego załącznika.
23. Powinny istnieć metody pozwalające na jednoznaczne odróżnienie produktów lub produktów pośrednich, które zostały poddane procesowi inaktywacji lub usunięcia wirusów od tych, które temu procesowi nie zostały poddane.
24. Walidacja metod stosowanych do usuwania lub inaktywacji wirusów nie powinna być prowadzona w zakładzie produkcyjnym, aby nie narażać rutynowej produkcji na zanieczyszczenie wirusami stosowanymi do walidacji.

Przechowywanie prób

25. Jeżeli jest to możliwe, próby poszczególnych donacji krwi powinny być przechowywane w celu ułatwienia poddania ich procedurze kontroli retrospektywnej.

Obowiązek ten spoczywa na jednostce pobierającej krew. Próby każdego zbioru osocza powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach przez co najmniej rok po upływie okresu ważności gotowego produktu o najdłuższym okresie przydatności do użycia.

Niszczenie zwróconej krwi, osocza albo produktów pośrednich

26. Powinna istnieć standardowa procedura operacyjna bezpiecznego i skutecznego niszczenia krwi, osocza i produktów pośrednich.

ANEKS 15

KWALIFIKACJA I WALIDACJA

Reguła

1. Aneks opisuje zasady kwalifikacji i walidacji mające zastosowanie w wytwarzaniu produktów leczniczych. Dobra Praktyka Wytwarzania wymaga, aby wytwórcy określili, które prace walidacyjne są niezbędne dla wykazania kontroli nad krytycznymi aspektami poszczególnych operacji. Istotne zmiany w instalacjach, urządzeniach i procesach, które mogą wpłynąć na jakość produktu powinny być walidowane. W celu określenia zakresu i stopnia walidacji należy przeprowadzić analizę ryzyka.

PLANOWANIE WALIDACJI

2. Wszystkie działania walidacyjne powinny być planowane. Kluczowe elementy programu walidacji powinny być jasno zdefiniowane i udokumentowane w głównym planie walidacji (GPW) lub równoważnych dokumentach.
3. GPW powinien być krótkim, zwięzłym i jasnym dokumentem.
4. GPW powinien zawierać co najmniej następujące dane:
 - (a) politykę walidacji,
 - (b) strukturę organizacyjną działań walidacyjnych,
 - (c) krótki opis instalacji, systemów, urządzeń i procesów, które mają być poddane walidacji,
 - (d) format dokumentacji: format stosowany w protokołach i raportach,
 - (e) plany i harmonogramy,
 - (f) kontrolę zmian,
 - (g) odesłania do istniejących dokumentów.
5. W przypadku dużych projektów, konieczne może być stworzenie odrębnych głównych planów walidacji.

DOKUMENTACJA

6. Powinien być opracowany pisemny protokół, określający sposób przeprowadzenia kwalifikacji i walidacji. Protokół powinien być sprawdzony i zatwierdzony. Protokół powinien określać etapy krytyczne i kryteria akceptacji.
7. Powinien być opracowany raport zawierający odesłania do protokołu kwalifikacji lub walidacji, podsumowujący otrzymane wyniki, komentarz do zaobserwowanych odchyłeń oraz niezbędne wnioski z zaleceniami zmian koniecznych do usunięcia niezgodności. Wszelkie zmiany do planu określonego w protokole powinny być udokumentowane i odpowiednio uzasadnione.
8. Po pozytywnym zakończeniu kwalifikacji powinno być dokonane zwolnienie do następnego etapu w kwalifikacji i walidacji w formie pisemnej decyzji.

KWALIFIKACJA

Kwalifikacja projektu

9. Pierwszym elementem walidacji nowego obiektu, systemu lub urządzenia powinna być kwalifikacja projektu.
10. Powinna być wykazana i udokumentowana zgodność projektu z Dobrą Praktyką Wytwarzania.

Kwalifikacja instalacyjna

11. Kwalifikacja instalacyjna powinna być przeprowadzana na nowych lub zmodyfikowanych obiektach, systemach i urządzeniach.
12. Kwalifikacja instalacyjna powinna obejmować co najmniej następujące elementy:
 - (a) sprawdzenie montażu sprzętu, rurociągów i oprzyrządowania pod kątem zgodności z aktualnymi rysunkami technicznymi i specyfikacjami,
 - (b) skompletowanie i weryfikacja instrukcji obsługi, eksploatacji i konserwacji przekazanych przez dostawcę,
 - (c) wymagania dotyczące kalibracji,
 - (d) weryfikację materiałów konstrukcyjnych.

Kwalifikacja operacyjna

13. Kwalifikacja operacyjna powinna być przeprowadzona po kwalifikacji instalacyjnej.
14. Kwalifikacja operacyjna powinna obejmować co najmniej:
 - (a) badania zaplanowane na podstawie znajomości procesów, systemów i urządzeń,
 - (b) badania prowadzone w warunkach obejmujących górne i dolne limity parametrów operacyjnych, odzwierciedlające niekiedy tzw. warunki „najgorszego przypadku”.
15. Przeprowadzenie kwalifikacji operacyjnej powinno umożliwić opracowanie procedur kalibracji, procedur operacyjnych oraz procedur czyszczenia, a także wymagań w zakresie szkolenia operatorów i ustalenie wymagań konserwacji zapobiegawczej. Powinno to pozwolić na formalne dopuszczenie do pracy obiektów, systemów i urządzeń.

Kwalifikacja procesowa

16. Kwalifikację procesową powinno się przeprowadzać po zakończeniu kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.
17. Kwalifikacja procesowa powinna obejmować co najmniej:
 - (a) badania z wykorzystaniem materiałów produkcyjnych, kwalifikowanych substytutów lub materiałów symulujących produkt, opracowanych na podstawie wiedzy o procesach i instalacjach, systemach lub urządzeniach,
 - (b) badania prowadzone w warunkach obejmujących górne i dolne limity parametrów operacyjnych.
18. Pomimo iż kwalifikacja procesowa opisywana jest jako odrębne działanie, w niektórych przypadkach może być wykonana łącznie z kwalifikacją operacyjną.

Kwalifikacja istniejących obiektów, systemów i urządzeń.

19. Powinny być dostępne dowody potwierdzające i weryfikujące parametry operacyjne oraz limity parametrów krytycznych używanych urządzeń. Ponadto należy udokumentować procedury kalibracji, czyszczenia, konserwacji zapobiegawczej, procedury operacyjne oraz procedury szkolenia operatorów i dokonać przeglądu zapisów.

WALIDACJA PROCESU

Informacje ogólne

20. Wymagania i zasady przedstawione w niniejszym rozdziale stosujące się do wytwarzania różnych postaci produktów leczniczych dotyczą również wstępnej walidacji nowych procesów, walidacji procesów po modyfikacji oraz rewalidacji.
21. Zazwyczaj walidacja procesu powinna być zakończona przed rozpoczęciem dystrybucji i sprzedaży produktu leczniczego (walidacja prospektywna). W wyjątkowych sytuacjach, gdy nie jest to możliwe, dokonuje się walidacji procesu podczas rutynowej produkcji (walidacja równoczesna). Należy poddać walidacji również procesy przeprowadzane już od dawna (walidacja retrospektywna).
22. Używane obiekty, systemy i urządzenia powinny być poddane kwalifikacji, a metody badań analitycznych powinny być zwalidowane. Pracownicy uczestniczący w pracach walidacyjnych powinni być odpowiednio przeszkoleni.
23. Obiekty, systemy, urządzenia i procesy powinny być okresowo oceniane w celu zweryfikowania, czy nadal pracują we właściwy sposób.

Walidacja prospektywna

24. Walidacja prospektywna powinna obejmować co najmniej:
 - (a) krótki opis procesu,
 - (b) skrócony opis krytycznych operacji technologicznych, które należy zbadać,
 - (c) listę stosowanych urządzeń / instalacji (w tym aparatury kontrolno-pomiarowej i urządzeń zapisujących) wraz z ich statusem kalibracji,
 - (d) specyfikacje obowiązujące przy zwalnianiu produktu końcowego,
 - (e) listę metod analitycznych, jeżeli ma to zastosowanie,
 - (f) proponowany sposób kontroli procesu wraz z kryteriami akceptacji,
 - (g) dodatkowe badania wraz z kryteriami akceptacji oraz walidację stosowanych metod analitycznych, jeśli ma to zastosowanie,
 - (h) plan pobierania próbek,
 - (i) metody rejestracji i oceny wyników,
 - (j) zakresy obowiązków i odpowiedzialności,
 - (k) proponowany harmonogram prac walidacyjnych.
25. Stosując tak zdefiniowany proces (w tym wyspecyfikowane składniki) można rutynowo produkować serie produktu końcowego. Liczba przeprowadzonych cykli produkcyjnych i poczynionych obserwacji powinna być wystarczająca do ustalenia zakresu zmienności procesu i występujących tendencji, i dostarczyć wystarczających danych do ich oceny. Przyjmuje się jako dopuszczalne, że trzy kolejne serie (cykle) w ostatecznie ustalonych warunkach wystarczają do przeprowadzenia walidacji procesu.

26. Serie wyprodukowane w ramach walidacji procesu powinny być tej samej wielkości co planowane serie produkcyjne.
27. Jeżeli zwalidowane serie mają być skierowane do obrotu to warunki, w których są produkowane powinny być w pełni zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, w tym powinny obejmować pozytywny wynik postępowania walidacyjnego i być zgodne z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.

Walidacja równoczesna

28. W wyjątkowych przypadkach możliwe jest rozpoczęcie rutynowej produkcji przed zakończeniem programu walidacji.
29. Decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej musi być uzasadniona, udokumentowana i zatwierdzona przez upoważnionego pracownika.
30. Do dokumentacji w zakresie walidacji równoczesnej stosuje się takie same wymagania, które określono dla walidacji prospektywnej.

Walidacja retrospektywna

31. Walidacja retrospektywna jest dopuszczalna tylko dla dobrze znanych procesów i nie będzie odpowiednia, jeśli ostatnio wprowadzono zmiany w składzie produktu, procedurach operacyjnych lub urządzeniach.
32. Walidacja takich procesów powinna być oparta na danych historycznych. Wymaga to opracowania określonych protokołów i zapisywania wyników z przeglądu danych, prowadzących do wyciągnięcia wniosków i zaleceń.
33. Źródłem danych dla tej walidacji powinny być między innymi raporty serii i raporty pakowania, karty kontrolne procesu, dzienniki konserwacji, zapisy zmian personelu, analizy zdolności procesu, dane dotyczące produktu końcowego, łącznie z zapisami dotyczącymi analizy występujących tendencji i wynikami badań stabilności.
34. Serie wybrane do walidacji retrospektywnej powinny być reprezentatywne dla wszystkich serii wyprodukowanych w okresie objętym przeglądem, łącznie ze wszystkimi seriami nie spełniającymi wymagań specyfikacji. Liczba tych serii powinna być wystarczająca do wykazania, że proces jest stabilny. Dodatkowe badania prób archiwalnych mogą być konieczne do uzyskania niezbędnych danych w celu przeprowadzenia retrospektywnej walidacji procesu.
35. W przypadku walidacji retrospektywnej zwykle 10 do 30 kolejnych serii produkcyjnych powinno być poddane badaniu i ocenie powtarzalności procesu. W uzasadnionych przypadkach można zbadać mniejszą liczbę serii.

WALIDACJA CZYSZCZENIA

36. Walidacja czyszczenia powinna być przeprowadzona w celu potwierdzenia skuteczności procedury czyszczenia. Ustalenie dopuszczalnych limitów obecności pozostałości produktu, środków czyszczących oraz zanieczyszczenia

mikrobiologicznego powinno mieć logiczny związek z badanymi materiałami. Limity powinny być osiągalne i możliwe do weryfikacji.

37. Powinny być stosowane zwalidowane metody analityczne o czułości wystarczającej do wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń. Próg wykrywalności dla każdej metody analitycznej powinien być wystarczająco niski do wykrycia ustalonego, możliwego do zaakceptowania limitu pozostałości lub zanieczyszczenia.
38. Zwykle walidacji wymagają procedury czyszczenia tych powierzchni urządzeń, które mają styczność z produktem. Należy wziąć pod uwagę również części nie stykające się z produktem. Odstępy czasu pomiędzy używaniem urządzeń i czyszczeniem, a także czyszczeniem i ponownym ich użyciem powinny być poddane walidacji. Powinny być określone częstotliwości i metody czyszczenia.
39. W przypadku procedur czyszczenia dotyczących podobnych produktów i procesów możliwy jest wybór reprezentatywnych produktów lub procesów. Można przeprowadzić jedno badanie walidacyjne wykorzystujące tzw. „najgorszy przypadek”.
40. W celu udowodnienia, że metoda została zwalidowana, należy przeprowadzić trzy kolejne operacje czyszczenia zgodnie z procedurą i wykazać ich skuteczność.
41. Metoda „badaj, aż wyczyścisz” nie jest uznawana za alternatywną dla walidacji procesu czyszczenia.
42. Produkty symulujące właściwości fizyko-chemiczne substancji, które mają być usunięte, mogą być wyjątkowo użyte zamiast tych substancji, jeśli substancje te są toksyczne lub niebezpieczne.

KONTROLA ZMIAN

43. Należy wprowadzić pisemne procedury określające działania, które należy podjąć, jeżeli proponowana jest zmiana materiałów wyjściowych, składników produktu leczniczego, urządzeń technologicznych, środowiska (lub miejsca) prowadzenia procesu, metody produkcji lub badania lub jakkolwiek inna zmiana mogąca wpłynąć na jakość lub odtwarzalność procesu. Procedury kontroli zmian powinny zapewniać uzyskanie wystarczającej liczby danych w celu wykazania, że zmieniony proces będzie prowadził do wytworzenia produktu o pożądanej jakości, zgodnej z zatwierdzonymi specyfikacjami.
44. Wszelkie zmiany mogące wpłynąć na jakość produktu leczniczego lub odtwarzalność procesu powinny być formalnie zgłoszone przed wprowadzeniem, udokumentowane i zaakceptowane. Powinien być oceniony prawdopodobny wpływ na produkt związany ze zmianą instalacji, systemów i urządzeń, łącznie z analizą ryzyka. Powinna być określona potrzeba i zakres re kwalifikacji i rewalidacji.

REWALIDACJA

45. Instalacje, systemy, urządzenia i procesy, w tym czyszczenie, powinny być okresowo oceniane w celu potwierdzenia wyników walidacji. Jeżeli nie wprowadzono znaczących zmian w stosunku do stanu w momencie walidacji, wystarczy przegląd dowodzący, że obiekty, systemy, urządzenia i procesy spełniają ustalone wymagania.

ANEKS 16

CERTYFIKACJA I ZWALNIANIE SERII PRZEZ OSOBĘ WYKWALIFIKOWANĄ

1. Zakres

- 1.1 Przepisy niniejszego Aneksu stanowią wytyczne w zakresie certyfikacji i zwolnienia przez Osobę Wykwalifikowaną w obrębie Wspólnoty Europejskiej („WE”) i Europejskiego Obszaru Gospodarczego („EOG”) serii produktów leczniczych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wytwarzanych na eksport. Odpowiednie przepisy prawne zawarte są w art.51 dyrektywy 2001/83/EC lub art.55 dyrektywy 2001/82/EC
- 1.2 Aneks obejmuje w szczególności te przypadki, kiedy różne etapy produkcji lub badania serii odbywały się w różnych miejscach wytwarzania lub u różnych wytwórców oraz jeśli seria produktu pośredniego lub produktu luzem została podzielona na więcej niż jedną serię produktu końcowego, a także obejmuje zwalnianie serii produktów importowanych na terytorium WE i EOG zarówno w sytuacji jeśli istnieje jak i nie istnieje porozumienie o wzajemnym uznawaniu pomiędzy Wspólnotą a krajem trzecim. Aneks ten może również być stosowany do badanych produktów leczniczych, które podlegają innym wymaganiom prawnym i szczegółowym wytycznym zawartym w Aneksie 13 Załącznika.
- 1.3 Aneks ten nie opisuje wszystkich możliwych, prawnie dozwolonych rozwiązań. Nie odnosi się także do kontroli seryjnej wstępnej, która może być określona zgodnie z art.11 pkt.5.4 art. 109 dyrektywy 2001/83/EC dla produktów z krwi i produktów immunologicznych.
- 1.4 Podstawowe założenia dla zwolnienia serii produktu leczniczego są określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Żadne wymagania zawarte w tym Aneksie nie mogą być traktowane jako nadrzędne w stosunku do ustaleń pozwolenia.

2. Reguła

- 2.1 Każda seria produktu końcowego musi być certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną na terytorium WE i EOG przed zwolnieniem do obrotu albo na eksport.
- 2.2 Celem takiego sposobu nadzoru nad zwolnieniem serii jest:
 - upewnienie się przed wprowadzeniem do obrotu, że seria została wytworzona i zbadana, zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zasadami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub w kraju trzecim, jeżeli są uznawane za równorzędne na mocy porozumienia o wzajemnym uznawaniu lub innych odpowiednich przepisów prawnych;
 - upewnienie się, że Osoba Wykwalifikowana, która certyfikowała serię, może być łatwo zidentyfikowana, a niezbędna dokumentacja wytwarzania serii łatwo dostępna w przypadku stwierdzenia wady jakościowej wymagającej przeprowadzenia postępowania wyjaśniającego lub wycofania serii z obrotu.

3. Wprowadzenie

- 3.1 Wytwarzanie, w tym badania kontroli jakości serii produktów leczniczych, odbywa się etapami, które mogą być prowadzone w różnych miejscach wytwarzania i przez różnych wytwórców. Każdy etap powinien być prowadzony zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, Dobrą Praktyką Wytwarzania i przepisami obowiązującymi w państwie członkowskim i powinien być wzięty pod uwagę przez

- Osobę Wykwalifikowaną, certyfikującą serię końcowego produktu leczniczego przed jej wprowadzeniem do obrotu.
- 3.2 Nie zawsze jest możliwość aby jedna Osoba Wykwalifikowana była bezpośrednio zaangażowana w każdy etap wytwarzania. Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię produktu końcowego, może w razie konieczności częściowo polegać na opiniach i decyzjach innych osób, upewniając się przedtem, czy zaufanie do tych osób jest uzasadnione albo poprzez osobistą znajomość, albo poprzez potwierdzenie przez inne Osoby Wykwalifikowane działające w ramach systemu zapewnienia jakości zaakceptowanego przez Osobę Wykwalifikowaną certyfikującą serię.
 - 3.3 Jeżeli niektóre etapy wytwarzania odbywają się w kraju trzecim, wymaga się również, aby produkcja i badania były prowadzone zgodnie z wymaganiami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, aby wytwórca miał zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, wydane zgodnie z przepisami prawa obowiązującymi w kraju wytwarzania, a także aby wytwarzanie było zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, co najmniej równorzędnymi z wymaganiami obowiązującymi na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.
 - 3.4 Niektóre sformułowania użyte w tym Aneksie mają szczególne przypisane im znaczenie, zdefiniowane w Rozporządzeniu.

4. Wymagania ogólne

- 4.1 Jedna seria produktu końcowego może przechodzić różne etapy wytwarzania, importowania, badania i magazynowania, przed zwolnieniem przeprowadzanym w różnych miejscach wytwarzania. Każde miejsce wytwarzania powinno być zaakceptowane przez wydanie jednego lub większej liczby zezwoleń na wytwarzanie produktów leczniczych i mieć do dyspozycji co najmniej jedną Osobę Wykwalifikowaną. Jednakże prawidłowe wytworzenie konkretnej serii produktu, niezależnie od tego, przez ile miejsc wytwarzania przeszła, powinno być w całości przedmiotem oceny Osoby Wykwalifikowanej, która certyfikuje serię końcowego produktu przed zwolnieniem do obrotu.
- 4.2. Różne serie produktu mogą być wytwarzane lub importowane i zwalniane w różnych miejscach wytwarzania na terytorium WE i EOG. Wspólnotowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu może określać różne miejsca zwalniania serii w więcej niż jednym państwie członkowskim a narodowe pozwolenie może także określać więcej niż jedno miejsce wytwarzania gdzie następuje zwolnienie serii. W tej sytuacji podmiot odpowiedzialny oraz wytwórca w każdym miejscu wytwarzania upoważnionym do zwalniania serii produktów powinien być w stanie określić miejsce wytwarzania, w którym dowolna seria produktu została zwolniona, oraz nazwisko Osoby Wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację tej serii.
- 4.3. Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu, może dokonać certyfikacji serii na podstawie znajomości wszystkich stosowanych urządzeń, instalacji i procedur, kompetencji włączonych w to osób oraz znajomości stosowanego przez te osoby systemu jakości. Alternatywnie, może również polegać na potwierdzeniu, przez jedną lub więcej Osób Wykwalifikowanych, zgodności pośrednich etapów wytwarzania z wymaganiami, w ramach zaakceptowanego przez siebie systemu jakości.
Potwierdzenie wystawione przez inną Osobę Wykwalifikowaną powinno być udokumentowane i wyraźnie określać zagadnienia, które zostały potwierdzone. Uzgodnienia umożliwiające osiągnięcie tego celu powinny być określone w pisemnej umowie.
- 4.4 Umowa, o której mowa w pkt 4.3 jest wymagana zawsze w tych sytuacjach, kiedy Osoba Wykwalifikowana będzie polegać na potwierdzeniu wystawionym przez inną Osobę Wykwalifikowaną. Umowa powinna być zgodna z przepisami zawartymi w

Rozdziale 7. Osoba wykwalifikowana, która certyfikuje serię końcowego produktu leczniczego, powinna zapewnić, że ustalenia poczynione w umowie zostały zweryfikowane. Forma takiej umowy powinna być odpowiednia do relacji, w jakich pozostają obie strony. W obrębie jednego przedsiębiorstwa może to być standardowa procedura operacyjna, natomiast między różnymi przedsiębiorstwami, nawet z tej samej grupy, powinna być zawarta umowa pisemna.

- 4.5 Umowa powinna zawierać zobowiązanie dostawcy produktu luzem lub produktu pośredniego, że powiadomi odbiorcę tego produktu o wszelkich odchyleniach, wynikach badań niezgodnych z wymaganiami, niezgodnościach z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, postępowaniach wyjaśniających, reklamacjach i innych sprawach, które musi wziąć pod uwagę Osoba Wykwalifikowana odpowiedzialna za certyfikację serii produktu końcowego.
- 4.6 Kiedy używa się systemu skomputeryzowanego do zapisywania, certyfikacji i zwalniania serii należy zastosować szczegółowe wskazówki zawarte w Aneksie 11 niniejszego Załącznika.
- 4.7 Certyfikacja serii końcowego produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną na zgodność z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu na obszarze WE i EOG nie musi być powtarzana, pod warunkiem że nie opuściła terytorium WE i EOG.
- 4.8 Niezależnie od szczegółowych uzgodnień przyjętych w sprawie certyfikacji i zwalniania serii do obrotu, zawsze powinna istnieć możliwość niezwłocznej identyfikacji i wycofania wszystkich produktów, które zostały uznane za niebezpieczne z powodu wady jakościowej serii.

5. Badanie i zwalnianie serii produktów wytworzonych na terytorium WE i EOG

5.1 *Wszystkie etapy wytwarzania przebiegają w jednym miejscu wytwarzania objętym jednym zezwoleniem na wytwarzanie.*

Jeżeli wszystkie etapy produkcji i kontroli są wykonywane w jednym miejscu wytwarzania, objętym jednym zezwoleniem na wytwarzanie, wykonanie określonych czynności sprawdzających i kontrolnych może być powierzone innym osobom, ale Osoba Wykwalifikowana w tym miejscu wytwarzania, która certyfikuje serię końcowego produktu leczniczego zachowuje zwykle osobistą odpowiedzialność za te czynności, w ramach określonego systemu jakości. Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię końcowego produktu leczniczego może jednak uznać potwierdzenia dotyczące pośrednich etapów wytwarzania wystawione przez inne zatrudnione w tym samym miejscu wytwarzania Osoby Wykwalifikowane, odpowiedzialne za te etapy.

5.2 *Różne etapy wytwarzania przebiegają w różnych miejscach wytwarzania w obrębie tego samego przedsiębiorstwa*

Jeżeli różne etapy wytwarzania serii przebiegają w różnych miejscach wytwarzania należących do tego samego przedsiębiorstwa (które mogą, lecz nie muszą być objęte tym samym zezwoleniem na wytwarzanie), za każdy etap powinna być odpowiedzialna Osoba Wykwalifikowana. Certyfikacja serii produktu końcowego powinna być dokonana przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii do obrotu, która może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osoby Wykwalifikowane odpowiedzialne za wcześniejsze etapy wytwarzania.

5.3 *Niektóre etapy wytwarzania są zlecane innemu wytwórcy*

Wykonanie jednego lub więcej pośrednich etapów produkcji i kontroli jakości może być zlecane wytwórcy (posiadającemu zezwolenie na wytwarzanie) z innego przedsiębiorstwa. Osoba Wykwalifikowana zleceniodawcy może uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną zleceniobiorcy, odpowiedzialną za odpowiedni etap wytwarzania, lecz pozostaje odpowiedzialna za upewnienie się, że zlecane etapy wytwarzania zostały wykonane zgodnie z umową

zawartą w formie pisemnej. Seria produktu końcowego powinna być certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii do obrotu.

5.4 *Jedna seria produktu luzem jest dzielona na kilka serii produktu końcowego, które są zwalniane do obrotu w różnych miejscach wytwarzania na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, w przypadku narodowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli wszystkie miejsca wytwarzania znajdują się na terytorium państwa członkowskiego, albo w przypadku Wspólnotowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli miejsca wytwarzania, w których odbywa się pakowanie serii znajdują się w więcej niż jednym państwie członkowskim.*

5.4.1 Jedną z możliwości jest przypadek, w którym Osoba Wykwalifikowana wytwórcy produktu luzem certyfikuje wszystkie serie produktu końcowego przed ich zwolnieniem do obrotu, przy czym może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną z miejsca wytwarzania, w którym pakowana jest seria produktu końcowego.

5.4.2 Inną możliwością jest przypadek kiedy certyfikacja każdej serii końcowego produktu leczniczego przed zwolnieniem do obrotu jest dokonywana przez Osobę Wykwalifikowaną z miejsca wytwarzania, w którym wykonano końcowe pakowanie serii, przy czym może ona przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy serii produktu luzem.

5.4.3 We wszystkich przypadkach pakowania produktu w różnych miejscach wytwarzania na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinna być jedna Osoba Wykwalifikowana, którą zwykle jest Osoba Wykwalifikowana wytwórcy serii produktu luzem, która ponosi ogólną odpowiedzialność za wszystkie zwolnione do obrotu serie końcowego produktu leczniczego, pochodzące z jednej serii produktu luzem. Osoba ta musi znać wszystkie problemy dotyczące jakości produktu, dotyczące każdej serii produktu końcowego oraz koordynować wszystkie niezbędne działania wynikające z problemów dotyczących serii produktu luzem.

Numery serii produktu luzem i końcowych produktów leczniczych nie muszą być takie same, ale powinien istnieć udokumentowany związek między tymi numerami, aby umożliwić kontrolę tożsamości produktów końcowych.

5.5 *Jedna seria produktu luzem dzielona jest w różnych miejscach wytwarzania na kilka serii produktu końcowego, które są zwalniane do obrotu na podstawie różnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, jeżeli podmiotem odpowiedzialnym jest przedsiębiorstwo prowadzące działalność w różnych państwach, mające w kilku państwach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub kiedy wytwórca generycznych produktów końcowych nabywa produkty luzem, a następnie pakuje je i zwalnia do obrotu na podstawie własnego pozwolenia.*

5.5.1 Osoba Wykwalifikowana wytwórcy pakującego produkt, która certyfikuje serię produktu końcowego, może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać potwierdzenie wystawione przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy produktu luzem.

5.5.2 O każdym problemie rozpoznanym w serii produktu końcowego, którego przyczyna może być przypisana serii produktu luzem, musi być poinformowana Osoba Wykwalifikowana odpowiedzialna za wystawienie potwierdzenia (zwolnienie) dla serii produktu luzem. Osoba ta musi podjąć wszelkie niezbędne działania obejmujące wszystkie serie produktu końcowego pochodzące z zakwestionowanej serii produktu luzem. Takie uzgodnienie powinno być zawarte w formie pisemnej umowy.

- 5.6 *Seria końcowego produktu leczniczego zostaje zakupiona i zwolniona do obrotu przez wytwórcę na podstawie jego własnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, gdy przedsiębiorstwo dostarczające generyczne produkty lecznicze posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów wytworzonych przez inne przedsiębiorstwo i zakupi produkty końcowe, które nie zostały certyfikowane, zgodnie z posiadanym przez to przedsiębiorstwo pozwoleniem, a następnie zwalnia je na podstawie własnego zezwolenia na wytwarzanie, zgodnie z własnym pozwoleniem.*

W tej sytuacji Osoba Wykwalifikowana kupującego powinna certyfikować serię produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu. Dokonując tego, może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania albo uznać potwierdzenie wystawione dla tej serii przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy sprzedającego produkt.

- 5.7 *Laboratorium kontroli jakości i miejsce produkcji są objęte różnymi zezwoleniami na wytwarzanie.*

Osoba Wykwalifikowana certyfikująca serię produktu końcowego może przyjąć osobistą odpowiedzialność za badania laboratoryjne albo uznać potwierdzenie badań i wyników wystawione przez inną Osobę Wykwalifikowaną. Laboratorium i Osoba Wykwalifikowana nie muszą znajdować się w tym samym państwie co wytwórca zwalniający serię do obrotu. W razie braku takiego potwierdzenia, Osoba Wykwalifikowana powinna mieć własną wiedzę na temat laboratorium i jego procedur stosowanych do badania produktu końcowego, który ma być certyfikowany.

6. Badanie i zwalnianie serii produktów leczniczych importowanych z krajów trzecich

6.1 Wymagania ogólne

6.1.1 Import produktów końcowych powinien być prowadzony przez importera posiadającego zezwolenie na import (zgodnie z definicją podaną w Rozporządzeniu).

6.1.2 Każda seria importowanego produktu końcowego powinna być certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną importera przed zwolnieniem do obrotu na terytorium WE i EOG.

6.1.3 Jeżeli nie istnieje umowa o wzajemnym uznawaniu pomiędzy Wspólnotą a krajem trzecim (zobacz pkt 7), próby pobrane z każdej serii powinny być zbadane na terytorium WE i EOG, przed certyfikacją serii końcowego produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną. Import i badanie produktu leczniczego nie musi odbywać się w tym samym państwie członkowskim.

6.1.4 Wymagania zawarte w punkcie 6 mogą być również stosowane odpowiednio w przypadku importowania produktów częściowo wytworzonych.

- 6.2 *Importowana jest cała seria produktu leczniczego lub jej pierwsza część*

Seria lub jej część powinna być certyfikowana przez Osobę Wykwalifikowaną importera przed zwolnieniem do obrotu. Osoba Wykwalifikowana może uznać potwierdzenie dotyczące kontroli, pobierania prób lub badania importowanej serii produktu leczniczego, wydane przez Osobę Wykwalifikowaną innego wytwórcy znajdującego się na terytorium WE i EOG.

- 6.3 *Część serii produktu końcowego jest importowana po tym, jak inna część tej samej serii została poprzednio importowana do tego samego lub innego miejsca.*

6.3.1 Osoba Wykwalifikowana importera otrzymującego kolejną część serii może uznać badania i certyfikację przeprowadzone przez Osobę Wykwalifikowaną odpowiedzialną za pierwszą część serii. W takim przypadku Osoba Wykwalifikowana powinna upewnić się, na podstawie dowodów, że obie

części rzeczywiście pochodzą z tej samej serii, że kolejna część tej serii została przetransportowana w takich samych warunkach co pierwsza część i że zbadane próby są reprezentatywne dla całej serii.

6.3.2 Warunki określone w pkt 6.3.1 występują najczęściej, gdy wytwórca w kraju trzecim oraz importer lub importerzy na terytorium WE i EOG należą do tej samej organizacji funkcjonującej w ramach korporacyjnego systemu zapewnienia jakości. Jeżeli Osoba Wykwalifikowana nie ma pewności, że warunki określone w pkt 6.3.1 są spełnione, każda część serii powinna być traktowana jak osobna seria.

6.3.3 Jeżeli różne części serii są zwalniane do obrotu na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jedna osoba, zwykle Osoba Wykwalifikowana importera pierwszej części serii, powinna przyjąć całą odpowiedzialność za zapewnienie przechowywania dokumentacji importowej wszystkich części serii i zapewnienie, że dystrybucja wszystkich części serii jest łatwa do przesłania na terytorium WE i EOG. Osoba ta powinna być poinformowana o wszystkich zgłoszonych problemach dotyczących jakości którejkolwiek części serii oraz powinna koordynować wszystkie niezbędne działania dotyczące rozwiązania tych problemów.

Należy to zagwarantować w pisemnej umowie pomiędzy wszystkimi importerami, których to dotyczy.

6.4 *Lokalizacja poboru prób do badań na terytorium WE i EOG.*

6.4.1 Próby powinny być reprezentatywne dla serii i powinny być zbadane na terytorium WE i EOG. Aby dysponować próbą reprezentatywną dla serii, może być pożądane pobranie niektórych prób w trakcie procesu wytwarzania w kraju trzecim. Próby do badania jałowości najlepiej pobierać w trakcie operacji napełniania. Jednakże, w celu uzyskać próby reprezentatywnej dla serii po magazynowaniu i transporcie, należy pobrać kilka prób po odbiorze (przyjęciu) serii na terytorium WE i EOG.

6.4.2 Jeżeli próby pobierane są w kraju trzecim, powinny być przewożone w tych samych warunkach, co seria, którą reprezentują, a jeżeli przesyłane są osobno, należy wykazać, że są nadal reprezentatywne dla serii, poprzez określenie i monitorowanie warunków przechowywania i transportu. Jeżeli Osoba Wykwalifikowana chce polegać na badaniu prób pobranych w kraju trzecim, powinno to być uzasadnione technicznie.

7. **Badanie i zwalnianie serii produktów importowanych z kraju trzeciego z którym Wspólnota zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu (MRA)**

7.1 Jeżeli nie zostało to inaczej określone w umowie, MRA nie znosi wymagania certyfikacji serii przez Osobę Wykwalifikowaną na terytorium WE i EOG przed jej zwolnieniem do obrotu lub dostaw na terytorium WE i EOG. W zależności od szczegółowych uzgodnień w umowach Osoba Wykwalifikowana importera może polegać na potwierdzeniu wytwórcy, że seria została wykonana i zbadana zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania kraju trzeciego i powtórzenie pełnego badania nie jest konieczne. Osoba Wykwalifikowana może certyfikować serię do zwolnienia, jeżeli uzna, że takie potwierdzenie jest wystarczające i że seria została przetransportowana w wymaganych warunkach oraz że została przyjęta i przechowywana przez importera na terytorium WE i EOG, jak zostało to określone w pkt 8.

7.2 Inne procedury, w tym procedury przyjmowania i certyfikacji części serii w różnych terminach i różnych miejscach, powinny być takie same, jak procedury określone w pkt 6.

8. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej

- 8.1 Osoba Wykwalifikowana powinna upewnić się przed certyfikacją poprzedzającą zwolnienie serii, że zostały spełnione co najmniej następujące wymagania:
- a) seria i proces jej wytworzenia spełniają wymagania zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (łącznie z zezwoleniem na import, jeżeli to właściwe);
 - b) proces wytwarzania został przeprowadzony zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych albo w przypadku serii importowanej z kraju trzeciego, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równorzędnymi z obowiązującymi we Wspólnocie;
 - c) ważne procesy produkcji i procedury badania zostały zwalidowane, przeanalizowane zostały rzeczywiste warunki produkcji i zarejestrowane dane procesu wytwarzania;
 - d) wszystkie odchylenia lub planowane zmiany w procesie produkcji lub kontroli jakości zostały zatwierdzone przez osoby odpowiedzialne, wyznaczone w ramach zdefiniowanego systemu, a wszystkie zmiany wymagające wprowadzenia do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zezwolenia na wytwarzanie zostały zgłoszone właściwym organom i zatwierdzone przez te organy;
 - e) zostały wykonane wszystkie niezbędne czynności kontrolne i badania, w tym wszystkie dodatkowe pobrania prób, inspekcje, badania lub czynności kontrolne zainicjowane ze względu na zaobserwowane odchylenia lub planowane zmiany;
 - f) niezbędna dokumentacja dotycząca produkcji i kontroli jakości została skompletowana i zatwierdzona przez upoważnionych do tego pracowników;
 - g) zostały przeprowadzone wszystkie audyty przewidziane przez System Zapewnienia Jakości;
 - h) zostały wzięte pod uwagę wszystkie czynniki, o których powzięła wiadomość Osoba Wykwalifikowana, a które mogą mieć wpływ na jakość serii.
- Osoba Wykwalifikowana, może wykonywać dodatkowe zadania zgodnie z prawem narodowym albo procedurami administracyjnymi.
- 8.2 Osoba Wykwalifikowana, która potwierdza zgodność z wymaganiami pośredniego etapu wytwarzania, w rozumieniu pkt 4.3, w odniesieniu do tego etapu ma takie same obowiązki jak wymienione wyżej, o ile nie stanowi inaczej umowa pomiędzy Osobami Wykwalifikowanymi.
- 8.3 Osoba Wykwalifikowana powinna doskonalić swą wiedzę i doświadczenie, uwzględniając postęp techniczny i naukowy, a także zmiany w zarządzaniu jakością, mające wpływ na produkty, które ma obowiązek certyfikować.
- 8.4 Jeżeli Osoba Wykwalifikowana jest powołana do certyfikowania serii produktu, którego nie zna, ze względu na to, że wytwórca dla którego pracuje wprowadza nowy produkt albo ze względu na to, że zaczęła pracować dla innego wytwórcy, powinna najpierw upewnić się że posiada odpowiednią wiedzę i doświadczenie niezbędne do wykonywania tych obowiązków.
- W zgodzie z wymaganiami narodowymi od Osoby Wykwalifikowanej może się wymagać powiadomienia władz o takiej zmianie lub zmiana ta może być przedmiotem ponownego zezwolenia.

ANEKS 17

ZWALNIANIE PARAMETRYCZNE DO OBROTU

1. Reguła

- 1.1 Definicja Parametrycznego Zwalniania do Obrotu stosowana w niniejszym Aneksie opiera się na definicji zaproponowanej przez Europejską Organizację Jakości (European Organization for Quality): „System zwolnienia do obrotu, który w oparciu o informacje zebrane podczas procesu wytwarzania, zapewnia, że produkt posiada zamierzoną jakość oraz, że zachowana została zgodność ze specyficznymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, związanymi z Parametrycznym Zwolnieniem do Obrotu.”
- 1.2 Zwolnienie parametryczne do obrotu powinno następować w zgodzie z podstawowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania wraz z odpowiednimi załącznikami oraz następującymi wytycznymi.

2. Zwolnienie parametryczne

- 2.1. Uznaje się, że kompleksowa kontrola procesu, w większym stopniu zapewnia spełnianie przez produkt końcowy wymagań specyfikacji niż jego końcowe badanie.
- 2.2. Zwolnienie parametryczne do obrotu może być zastosowane do niektórych specyficznych parametrów produktów jako alternatywa dla rutynowego badania produktów końcowych. Wyrażenie zgody, odmowa wyrażenia zgody lub cofnięcie zgody na parametryczne zwalnianie jest podejmowane kolegialnie przez asesorów i inspektorów ds. wytwarzania.

3. Zwolnienie parametryczne produktów jałowych

- 3.1. W niniejszym punkcie omówione jest wyłącznie zastosowanie zwalniania parametrycznego do rutynowego zwalniania do obrotu gotowych produktów leczniczych bez przeprowadzania badania jałowości. Wyeliminowanie badań jałowości jest możliwe i akceptowalne wyłącznie na podstawie dowodów wskazujących, że osiągnięto z góry określone i zwalidowane warunki sterylizacji.
- 3.2. Z uwagi na statystyczne ograniczenia metody, badanie jałowości daje jedynie możliwość wykrycia poważnych uchybień w systemie zapewnienia jałowości.
- 3.3. Zwalnianie parametryczne do obrotu może być zaakceptowane, jeżeli dane dotyczące przebiegu procesu wytwarzania produktu stanowią wystarczający dowód, że proces sterylizacji przebiegał rzeczywiście tak, jak został zaprojektowany i zwalidowany.
- 3.4. Zwalnianie parametryczne może być zatwierdzone wyłącznie dla produktów poddanych końcowej sterylizacji w bezpośrednim opakowaniu końcowym.
- 3.5. Zwolnienie parametryczne do obrotu może odnosić się wyłącznie do metod sterylizacji zgodnych z wymogami Farmakopei Europejskiej, wykorzystującymi nasyconą parę wodną, suche ciepło i promieniowanie jonizujące.

- 3.6. Ponieważ kryteria akceptacji zwalniania parametrycznego określa się na podstawie uzyskiwanych przez pewien czas zadowalających wyników badań jałowości, całkowicie nowy produkt leczniczy nie może być w zasadzie zwalniany parametrycznie. Jedynie w przypadku, gdy nowy produkt będzie wykazywał nieznaczne różnice z punktu widzenia zapewnienia jałowości, w stosunku do produktu leczniczego poprzednio dopuszczonego do zwalniania parametrycznego, istniejące wyniki badań jałowości dopuszczonego produktu mogą być uznane za kryteria akceptacji zwalniania parametrycznego nowego produktu.
- 3.7. Należy przeprowadzić analizę ryzyka systemu zapewnienia jałowości ze szczególnym uwzględnieniem oceny ryzyka zwolnienia niewysterylizowanych produktów.
- 3.8. Wytwórca powinien w przeszłości spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.
- 3.9. Przy ocenie zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania należy wziąć pod uwagę dane dotyczące braku jałowości produktów oraz wyniki badań jałowości rozpatrywanego produktu łącznie z produktami wytwarzanymi, w ramach tego samego lub podobnego systemu zapewnienia jałowości.
- 3.10. Proces wytwarzania i sterylizacji powinien być nadzorowany przez doświadczonych specjalistów w zakresie mikrobiologii i prowadzenia procesów sterylizacji.
- 3.11. Produkt został tak opracowany i zwalidowany, że zapewnia to zachowanie jego właściwości we wszystkich warunkach prowadzenia procesu.
- 3.12. System kontroli zmian powinien zapewniać udział pracowników odpowiedzialnych za zapewnienie jałowości w przeglądzie zmian.
- 3.13. Powinien istnieć system ograniczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych produktu przed jego sterylizacją.
- 3.14. Nie powinno istnieć możliwość pomieszania produktów wysterylizowanych i nie sterylizowanych. Zapewniać to mogą bariery fizyczne lub zwalidowane systemy elektroniczne.
- 3.15. Zarejestrowane wyniki dotyczące przebiegu sterylizacji powinny być sprawdzane pod kątem zgodności ze specyfikacją niezależnie co najmniej przez dwie osoby lub jedną osobę i zwalidowany system komputerowy.
- 3.16. Przed dokonaniem zwolnienia parametrycznego każdej serii produktu należy dodatkowo potwierdzić następujące czynności:
 - a) Przeprowadzenie wszystkich planowych konserwacji oraz rutynowych badań sterylizatora.
 - b) Zatwierdzenie wszystkich napraw i modyfikacji przez specjalistę odpowiedzialnego za zapewnienie jałowości oraz mikrobiologa.
 - c) Dokonanie kalibracji aparatury kontrolno-pomiarowej.
 - d) Aktualność wyników walidacji sterylizatora dla stosowanej konfiguracji załadunku są aktualne.

- 3.17. Po wydaniu zgody na przeprowadzanie parametrycznego zwalniania produktu do obrotu, decyzje dotyczące zwolnienia lub odrzucenia serii powinny być oparte na zatwierdzonych specyfikacjach. Brak zgodności ze specyfikacją dla parametrycznego zwolnienia do obrotu nie może być zastąpiony przez wykonanie badania jałowości.

ANEKS 19

PRÓBY REFERENCYJNE I ARCHIWALNE

1. Zakres

- 1.1 Ten aneks do Załącznika do rozporządzenia ministra właściwego do spraw zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania dla produktów leczniczych zawiera wskazówki dotyczące pobierania i utrzymywania prób referencyjnych materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów końcowych oraz prób archiwalnych produktów końcowych.
- 1.2 Specyficzne wymagania dla produktów leczniczych do badań są zawarte w Aneksie 13 Załącznika.
- 1.3 Aneks ten zawiera także wskazówki dotyczące pobierania prób archiwalnych produktów leczniczych pochodzących z importu równoległego/dystrybucji równoległej.

2. Reguła

- 2.1 Próby są utrzymywane z dwóch powodów: po pierwsze aby dysponować próbami potrzebnymi do badań analitycznych i po drugie aby dysponować egzemplarzami typowymi produktu końcowego. Tak więc próby mogą być zaliczone do następujących dwóch kategorii:

Próba referencyjna: próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego, lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana analizie podczas okresu przydatności serii z której została pobrana. Jeżeli stabilność produktu na to pozwala, należy utrzymywać próby referencyjne pobrane z krytycznych, międzyoperacyjnych etapów wytwarzania (w tych, które wymagają badań laboratoryjnych i zwalniania produktów pośrednich) lub z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy.

Próba archiwalna: próba całkowicie zapakowanej jednostki serii produktu końcowego. Próba ta jest przechowywana w celach identyfikacyjnych jeżeli taka potrzeba zaistnieje podczas okresu przydatności serii z której została pobrana. Dotyczyć to może na przykład wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki informacyjnej dla pacjenta, numeru serii i daty ważności. Mogą zaistnieć wyjątkowe okoliczności, kiedy te wymagania mogą być spełnione bez archiwizowania podwójnych prób, kiedy seria składająca się z małej ilości jednostek jest pakowana z przeznaczeniem na różne rynki lub kiedy wytwarzany jest bardzo kosztowny produkt leczniczy.

Dla końcowych produktów leczniczych, w wielu przypadkach, próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały identycznie, jako całkowicie zapakowane jednostki. W takich przypadkach, próby referencyjne i archiwalne mogą być traktowane zamiennie.

- 2.2 Konieczne jest, aby wytwórca, importer lub miejsce wytwarzania, w którym następuje zwalnianie serii, jak to opisano w części 7 i 8, utrzymywał próby referencyjne lub archiwalne pobrane z każdej serii produktu końcowego, zaś wytwórca utrzymywał próby referencyjne materiałów wyjściowych (poza pewnymi wyjątkami – zobacz pkt 3.2) lub produktów pośrednich. Każde miejsce wytwarzania, gdzie przebiega pakowanie produktów powinno utrzymywać próby referencyjne każdej serii bezpośrednich i zadrukowanych materiałów opakowaniowych. Może

- zostać zaakceptowane przechowywanie materiałów zadrukowanych, jako części prób referencyjnych/ archiwalnych produktu końcowego.
- 2.3 Próby referencyjne lub archiwalne pełnią rolę dokumentacyjną dla serii produktu końcowego lub materiału wyjściowego i mogą być oceniane na przykład w przypadku reklamacji dotyczącej jakości postaci farmaceutycznej, zapytania dotyczącego zgodności z dokumentacją rejestracyjną, zapytania dotyczącego opakowania czy etykiety lub raportu dotyczącego działań niepożądanych.
- 2.4 Zapisy dotyczące pochodzenia prób powinny być należycie utrzymywane i być dostępne w celu przeglądu przez organy kompetentne.

3. Okres przechowywania

- 3.1 Próby referencyjne i archiwalne pobrane z każdej serii produktu końcowego powinny być przechowywane przez okres co najmniej jednego roku po upływie daty ważności. Próby referencyjne powinny być utrzymywane w ich finalnych opakowaniach bezpośrednich lub w opakowaniach składających się z tych samych materiałów, jak opakowanie bezpośrednie w którym produkt znajduje się na rynku (dla produktów weterynaryjnych innych niż produkty immunologiczne, zobacz Dział II, część IV, pkt 8 i 9).
- 3.2 Próby materiałów wyjściowych (innych niż rozpuszczalniki, gazy lub woda używana do procesu wytwarzania) powinny być przechowywane przez okres co najmniej dwóch lat po zwolnieniu produktu do obrotu, chyba, że prawo kraju członkowskiego w którym produkt jest wytwarzany wymaga okresu dłuższego. Okres przechowywania może zostać skrócony, jeżeli stabilność materiału, jaka została wskazana w odpowiedniej specyfikacji, jest krótsza. Materiały opakowaniowe powinny być utrzymywane przez okres terminu przydatności odpowiedniego produktu końcowego.

4. Wielkość prób referencyjne i archiwalnych

- 4.1 Wielkość próby referencyjnej powinna pozwolić na przeprowadzenie przynajmniej dwóch pełnych badań analitycznych serii zgodnie z ocenioną i zatwierdzoną przez kompetentne władze dokumentacją będącą podstawą do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Tam, gdzie jest to konieczne, należy używać przy prowadzeniu badań analitycznych opakowań nie otwartych. Każdy zaproponowany wyjątek od tej reguły powinien być uzasadniony i uzyskać akceptację odpowiednich, kompetentnych władz.
- 4.2 Tam, gdzie ma to zastosowanie, należy przestrzegać wymagań krajowych odnoszących się do wielkości prób referencyjnych i, jeśli jest to konieczne, prób archiwalnych.
- 4.3 Próby referencyjne powinny być reprezentatywne dla serii materiałów wyjściowych, produktów pośrednich lub produktów końcowych, z których zostały pobrane. W celu monitorowania etapów procesu produkcyjnego o wysokim ryzyku powstania błędu (początek lub koniec tego procesu), można także pobrać dalsze próby. W przypadku gdy pakowanie serii przebiega w dwóch lub więcej oddzielnych operacjach, należy pobrać przynajmniej jedną próbę archiwalną z każdej indywidualnej operacji pakowania. Każdy zaproponowany wyjątek od tej reguły powinien zostać uzasadniony i powinien uzyskać akceptację odpowiednich, kompetentnych władz.
- 4.4 Należy zapewnić, aby wszystkie materiały i sprzęt analityczny, niezbędne w celu przeprowadzenia wszystkich badań podanych w specyfikacji, były dostępne lub łatwe do zdobycia w ciągu jednego roku po upływie terminu ważności ostatniej wyprodukowanej serii.

5. Warunki przechowywania

- 5.1 Przechowywanie prób referencyjnych produktów końcowych i substancji czynnych powinno przebiegać zgodnie z aktualną wersją wytycznych dotyczących Deklaracji o Warunkach Przechowywania Produktów Leczniczych i Substancji Aktywnych.
- 5.2 Warunki przechowywania powinny odpowiadać dokumentacji rejestracyjnej (tam, gdzie ma to zastosowanie – przechowywanie w chłodni).

6. Umowy pisemne

- 6.1 W przypadku, kiedy właściciel pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest tym samym podmiotem prawnym co miejsce (miejsca) wytwarzania w których następuje zwolnienie serii na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, odpowiedzialność za pobranie i przechowywanie prób referencyjnych/archiwalnych powinna zostać zawarta w pisemnej umowie pomiędzy tymi podmiotami. Umowa taka powinna być sporządzona zgodnie z wymaganiami zawartymi w Dziale I część VII załącznika do niniejszego rozporządzenia. Powyższe ma zastosowanie także w przypadku, kiedy każda działalność związana z wytwarzaniem lub zwalnianiem serii przebiega w miejscu wytwarzania innym, niż to, na którym spoczywa ogólna odpowiedzialność za serię znajdującą się na rynku państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Uzgodnienia pomiędzy każdym miejscem wytwarzania dotyczące pobierania i przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych powinny być określone w pisemnej umowie.
- 6.2 Osoba Wykwalifikowana, która certyfikuje serię przeznaczoną do sprzedaży, powinna zapewnić, że odpowiednie próby referencyjne i archiwalne są w razie potrzeby dostępne w odpowiednim czasie. Kiedy jest to niezbędne, uzgodnienia dotyczące takiego dostępu powinny zostać określone w pisemnej umowie.
- 6.3 W przypadku, kiedy wytwarzanie produktu końcowego przebiega w więcej niż jednym miejscu wytwarzania, dostępność pisemnych umów jest istotna dla kontroli pobierania i miejsca przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych.

7. Próby referencyjne – główne założenia

- 7.1 Próby referencyjne utrzymywane są w celu przeprowadzenia analiz, dlatego też powinny być łatwo dostępne dla laboratorium, które dysponuje zwalidowaną metodologią. Dla materiałów wyjściowych używanych do wytwarzania produktów leczniczych na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jest to pierwotne miejsce wytwarzania produktu końcowego. Dla produktów końcowych wytwarzanych na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, jest to pierwotne miejsce wytwarzania tego produktu.
- 7.2 Dla produktów końcowych wytwarzanych przez wytwórcę w kraju poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym;
 - 7.2.1 W przypadku krajów, wobec których obowiązuje umowa MRA, próby referencyjne mogą zostać pobrane i przechowywane w miejscu wytwarzania. Takie postępowanie powinno zostać objęte pisemną umową (o której mowa powyżej w pkt 6) pomiędzy importerem/miejscem wytwarzania, gdzie następuje zwalnianie serii a wytwórcą zlokalizowanym poza terytorium

państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

7.2.2 W przypadku krajów, wobec których nie obowiązuje umowa MRA, próby referencyjne końcowych produktów leczniczych powinny zostać pobrane i być przechowywane w miejscu wytwarzania zlokalizowanym na obszarze państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Próby te powinny zostać pobrane zgodnie z pisemnymi umowami zawartymi pomiędzy wszystkimi stronami, których to dotyczy. Zaleca się, aby te próby przechowywane były w miejscu, gdzie przeprowadzone było badanie produktu importowanego.

7.2.3 Próby referencyjne materiałów wyjściowych i materiałów opakowaniowych powinny być przechowywane w miejscu, gdzie były one używane do wytwarzania produktów leczniczych.

8. Próby archiwalne – główne założenia

8.1 Próby archiwalne powinny reprezentować serię produktu końcowego, jaka jest dystrybuowana na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. Mogą one być potrzebne do przeprowadzenia badania w celu potwierdzenia zgodności z dokumentacją rejestracyjną lub przepisach obowiązujących na terenie unii Europejskiej w zakresie cech nie-technicznych. Zaleca się, aby próby te były przechowywane w miejscu wytwarzania, gdzie zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana, certyfikująca serię produktu gotowego.

8.2 Zgodnie z pkt 8.1 powyżej, w przypadku krajów, gdzie obowiązuje umowa MRA, a próby referencyjne są przechowywane u wytwórcy zlokalizowanego poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, (pkt7.2.2), oddzielne próby archiwalne powinny być przechowywane na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

8.3 Próby archiwalne powinny być przechowywane w pomieszczeniach wytwórcy, w celu zapewnienia pełnego dostępu do nich kompetentnych władz.

8.4 W przypadku, kiedy wytwarzanie, import/pakowanie/badanie/zwolnienie serii przebiega w więcej niż w jednym miejscu wytwarzania na terytorium państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, odpowiedzialność za pobranie i przechowywanie prób archiwalnych powinna zostać określona w pisemnej umowie (umowach) pomiędzy wszystkimi stronami, których to dotyczy.

9. Próby referencyjne i archiwalne w przypadku importu równoległego/dystrybucji równoległej produktów

9.1 W przypadku, kiedy nie zachodzi potrzeba otwierania opakowań zewnętrznych i jeżeli ryzyko pomieszania produktów nie istnieje, bądź jest minimalne, należy przechowywać tylko materiały opakowaniowe, jakie zostały użyte.

9.2 Kiedy opakowania zewnętrzne są otwierane, na przykład w przypadku zamiany kartonika lub ulotki informacyjnej dla pacjenta, wtedy należy pobrać, dla każdej operacji pakowania, jedną próbę archiwalną zawierającą ten produkt, gdyż może zachodzić ryzyko pomieszania produktów podczas procesu przepakowania. Bardzo ważne jest, aby można było szybko określić, kto jest odpowiedzialny za pomieszanie

(oryginalny wytwórca, czy importer równoległy dokonujący przepakowania), ponieważ ma to wpływ na zakres każdej ewentualnej operacji wycofywania, dotyczącej tego produktu.

10. Próby referencyjne i archiwalne w przypadku zaprzestania działalności przez wytwórcę

- 10.1 Kiedy wytwórca zaprzestaje działalności i zrzeka się zezwolenia na wytwarzanie lub zostaje mu ono cofnięte z urzędu, bądź przestaje obowiązywać, możliwe jest, że wiele serii produktu wytworzonego przez tego wytwórcę pozostaje nadal w obrocie do czasu upływu terminu ważności. W celu zachowania takich serii na rynku, wytwórca powinien poczynić szczegółowe ustalenia dotyczące przekazania prób referencyjnych i archiwalnych (oraz odpowiedniej dokumentacji Dobrej Praktyki Wytwarzania) do jednostki posiadającej zezwolenie na przechowywanie takich prób. Wtwórca powinien uzasadnić wobec organu kompetentnego, że ustalenia dotyczące przechowywania są odpowiednie oraz, że w razie konieczności próby będą łatwo dostępne i będą mogły być poddane badaniom.
- 10.2 Jeżeli wytwórca nie jest w stanie poczynić niezbędnych ustaleń, działania te mogą zostać przekazane innemu wytwórcy. Podmiot Odpowiedzialny jest odpowiedzialny za przekazanie tych obowiązków oraz za dostarczenie wszystkich niezbędnych informacji do organów kompetentnych. Ponadto, Podmiot Odpowiedzialny powinien, w odniesieniu do prawidłowości proponowanych ustaleń dotyczących przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych, przeprowadzić konsultacje z organem kompetentnym każdego kraju członkowskiego, gdzie w obrocie rynkowym znajduje się seria produktu z zachowaną datą ważności.
- 10.3 Te wymagania mają zastosowanie także w przypadku zaprzestania działalności przez wytwórcę zlokalizowane poza terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym. W takim przypadku, spoczywa na importerze szczególna odpowiedzialność zapewnienia, że zostały poczynione właściwe ustalenia i że zostały one skonsultowane z kompetentnym organem.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie rejestru wytwórców substancji czynnych, które mają zastosowanie przy
wytwarzaniu produktów leczniczych weterynaryjnych mających właściwości
anaboliczne, przeciwwakacyjne, przeciwpasożytnicze, przeciwzapalne, hormonalne lub
psychotropowe**

Na podstawie 47c ust. 6 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa:

- 1) sposób prowadzenia rejestru wytwórców substancji czynnych, które mają zastosowanie przy wytwarzaniu produktów leczniczych weterynaryjnych mających właściwości anaboliczne, przeciwwakacyjne, przeciwpasożytnicze, przeciwzapalne, hormonalne lub psychotropowe, zwanego dalej „rejestrem”, w tym dokonywania zmian w rejestrze i skreśleń z rejestru;
- 2) tryb postępowania przy dokonywaniu wpisów do rejestru, zmian w rejestrze i skreśleń z rejestru, a także tryb udostępniania rejestru;
- 3) wzór wniosku o dokonanie wpisu do rejestru, zmiany w rejestrze lub skreślenia z rejestru;
- 4) wysokość opłat za wpis do rejestru, zmianę w rejestrze, skreślenie z rejestru, dokonywanych na wniosek oraz sposób ich uiszczania.

§ 2. 1. Rejestr prowadzony jest w formie ksiąg i akt rejestrowych oraz systemu informatycznego.

2. Akta rejestrowe składają się z dokumentów dotyczących postępowania o wpis do rejestru oraz innych dokumentów stanowiących podstawę wpisu do rejestru, zmian w rejestrze i skreśleń z rejestru.

3. Dla każdego podmiotu wpisanego do rejestru prowadzi się oddzielne akta rejestrowe.

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005 r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ..., poz.

4. Wpisu do rejestru dokonuje się pod kolejnym numerem.
5. W przypadku skreślenia z rejestru, nadany numer rejestrowy nie może być powtórnie wykorzystany.

§ 3. 1. Wpis do księgi i akt rejestrowych musi być trwały i wyraźny, nie może być wymazywany ani w inny sposób usuwany.

2. Dane zawarte w księgach i aktach rejestrowych nie mogą być z nich usunięte.

3. Adnotacji o sprostowaniu błędów pisarskich i rachunkowych oraz innych oczywistych omyłek, w zakresie objętym rejestrem, dokonuje się w księgach oraz aktach rejestrowych.

4. Nie jest dopuszczalne usuwanie danych znajdujących się w systemie informatycznym.

§ 4. 1. Akta rejestrowe są przechowywane w miejscu specjalnie do tego wyznaczonym.

2. Księgi rejestrowe i akta rejestrowe przechowuje się zgodnie z przepisami dotyczącymi klasyfikacji dokumentacji do celów archiwalnych.

3. System informatyczny musi posiadać zabezpieczenia uniemożliwiające wgląd lub ingerencję osób nieuprawnionych w dane zawarte w tym systemie.

§ 5. 1. Wpisu do rejestru, zmiany w rejestrze i skreślenia z rejestru dokonuje się w terminie 7 dni od dnia złożenia wniosku, o którym mowa w § 7, zawierającego kompletne informacje z dołączoną wymaganą dokumentacją.

2. W przypadku, gdy wpis do rejestru, zmiana w rejestrze lub skreślenie z rejestru wymaga wydania decyzji przez właściwy organ, bieg terminu, o którym mowa w ust. 1, ulega zawieszeniu do chwili wydania tej decyzji.

§ 6. 1. Dane zawarte w rejestrze udostępnia się na wniosek osoby mającej w tym interes prawny poprzez:

- 1) okazanie ksiąg rejestrowych;
- 2) wydanie odpisu.

2. Księgi rejestrowe udostępnia się do wglądu w siedzibie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwanego dalej „Urzędem”, w wyznaczonym do tego pomieszczeniu i w obecności pracownika Urzędu.

3. Wniosek o okazanie ksiąg rejestrowych składa się w formie pisemnej bezpośrednio w Urzędzie.

4. Wniosek o wydanie odpisu składa się w formie pisemnej bezpośrednio w Urzędzie albo przesyła się do Urzędu drogą pocztową.

5. Odpis jest opatrywany datą, pieczęcią urzędową oraz podpisem osoby, która go sporządziła, z podaniem jej imienia i nazwiska oraz stanowiska służbowego.

6. Odpis przesyła się wnioskodawcy na adres wskazany we wniosku, przesyłką poleconą za pisemnym potwierdzeniem odbioru.

7. Na żądanie wnioskodawcy odpis może zostać odebrany w siedzibie Urzędu osobiście za pisemnym potwierdzeniem odbioru.

§ 7. Wzór wniosku o wpis do rejestru, zmianę w rejestrze oraz skreślenie z rejestru, określa załącznik do rozporządzenia.

§ 8. 1. Opłaty, o których mowa w § 1 pkt 4, ustalane są w stosunku procentowym do kwoty minimalnego wynagrodzenia za pracę, ustalonego na podstawie przepisów ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę (Dz. U. Nr 200, poz. 1679, z 2004 r. Nr 240, poz. 2407 oraz 2005 r. Nr 157, poz. 1314), obowiązującego w dniu złożenia wniosku, zwanej dalej „kwotą bazową”.

2. Wysokość opłaty za:

- 1) wpis do rejestru – wynosi 150 % kwoty bazowej;
- 2) zmianę w rejestrze wynosi – 100% kwoty bazowej;
- 3) skreślenie z rejestru – wynosi 25% kwoty bazowej.

3. Opłatę, ustaloną zgodnie z ust. 2, zaokrągla się do pełnego złotego w ten sposób, że kwoty wynoszące mniej niż 50 groszy pomija się, a 50 i więcej groszy podwyższa się do pełnych złotych.

4. Opłatę uiszcza się w drodze wpłaty w kasie lub na rachunek bankowy Urzędu.

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

MINISTER ZDROWIA

**Załącznik
do rozporządzenia
Ministra Zdrowia
z dnia**

WZÓR

**WNIOSKU O WPIS DO REJESTRU, ZMIANĘ W REJESTRZE, SKREŚLENIE Z
REJESTRU ¹⁾**

DANE ADMINISTRACYJNE

Wypełnia pracownik Urzędu:

	Do użytku wewnętrznego
Data wpłynięcia wniosku	
Numer wniosku	

Wypełnia wnioskodawca:

WNIOSEK DOTYCZY (zaznaczyć właściwe):

<input type="checkbox"/> wpisu do rejestru
<input type="checkbox"/> zmiany w rejestrze
<input type="checkbox"/> skreślenia z rejestru

1. Dane dotyczące wytwórcy:

Nazwa wytwórcy:
Adres siedziby wytwórcy:
Adres miejsca prowadzenia działalności gospodarczej związanej z wytwarzaniem substancji czynnej:
Zakres prowadzonej działalności w odniesieniu do wytwarzania substancji czynnej:

2. Dane dotyczące substancji czynnej:

Nazwa handlowa substancji czynnej:
Nazwa powszechnie stosowana substancji czynnej (wersja łacińska i angielska), w przypadku jej braku, jedna z nazw: według Farmakopei Europejskiej, Farmakopei Polskiej, nazwa potoczna lub nazwa naukowa:

¹⁾ Wniosek należy złożyć dla każdej substancji czynnej osobno.

ZAŁĄCZONE DOKUMENTY

<input type="checkbox"/>	1	Potwierdzenia wniesienia opłaty
<input type="checkbox"/>	2	Wypis z Krajowego Rejestru Sądowego albo wypis z ewidencji działalności gospodarczej
<input type="checkbox"/>	3	Pełnomocnictwo do kontaktowania się i podpisywania dokumentów w imieniu wnioskodawcy

UZASADNIENIE

Rozporządzenie jest wykonaniem upoważnienia ustawowego zawartego w art. 47c ust. 6 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.).

Rejestr wytwórców substancji czynnych, które mają zastosowanie przy wytwarzaniu produktów leczniczych weterynaryjnych mających właściwości anaboliczne, przeciwważne, przeciwpasożytnicze, przeciwzapalne, hormonalne lub psychotropowe będzie prowadzony w formie ksiąg i akt rejestrowych oraz systemu informatycznego. Rozporządzenie zawiera także przepisy mające na celu zagwarantowanie bezpieczeństwa gromadzonych danych.

Wpisu do rejestru, zmiany w rejestrze i skreślenia z rejestru dokonuje się w terminie 7 dni od dnia złożenia kompletnego wniosku wraz z wymaganymi załącznikami. W przypadku, gdy wymagane jest uprzednie wydanie decyzji przez właściwy organ, bieg tego terminu ulega zawieszeniu do chwili wydania tej decyzji. Wzór wniosku stanowi załącznik do rozporządzenia.

Dane zawarte w rejestrze będą udostępniane na wniosek osoby mającej w tym interes prawny, poprzez okazanie ksiąg rejestrowych oraz wydanie odpisu z rejestru.

Wysokość opłat za wpis do rejestru, zmiany w rejestrze i skreślenie z rejestru będą ustalone w stosunku procentowym do kwoty minimalnego wynagrodzenia za pracę obowiązującego w czasie złożenia wniosku (tzw. „kwota bazowa”):

- 1) wpis do rejestru – 150 % kwoty bazowej;
- 2) zmiana w rejestrze – 100% kwoty bazowej;
- 3) skreślenie z rejestru – 25% kwoty bazowej.

Rozporządzenie ma na celu implementację art. 68 dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.Urz. WE L 311 z 28.11.2001, str. 1; Dz.Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str.3).

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Projektowane rozporządzenie będzie miało wpływ na następujące podmioty: podmioty prowadzące działalność gospodarczą na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w zakresie produkcji, magazynowania, dystrybucji, pakowania, przepakowywania i etykietowania substancji czynnych wykorzystywanych do wytwarzania produktów leczniczych weterynaryjnych.

2. Dochody i wydatki sektora finansów publicznych, w tym budżetu państwa i jednostek samorządu terytorialnego

Wejście w życie projektowanego rozporządzenia będzie miało wpływ na wydatki sektora finansów publicznych.

1. Wydatki związane z powstaniem i prowadzeniem rejestru:

- zaprojektowanie systemu informatycznego - 10 000 zł,
- zatrudnienie 1 pracownika prowadzącego postępowania o wpis, zmianę, skreślenie z rejestru oraz prowadzącego rejestr w systemie informatycznym - wynagrodzenie 3 500 zł brutto x 12 miesięcy,
- sprzęt komputerowy, dostosowanie pomieszczeń oraz stworzenie stanowiska pracy – 7 000 zł
- koszty związane z obsługą systemu informatycznego oraz z udostępnianiem danych rejestrowych - 1 000 zł x 12 miesięcy.

2. Dochody związane z rejestrem - opłatami za wpis, zmianę danych, skreślenie z rejestru - nie są możliwe do oszacowania na etapie projektu rozporządzenia. Przepisy ustawy zmieniającej ustawę – Prawo farmaceutyczne po raz pierwszy wprowadzają obowiązek uzyskania wpisu do rejestru wytwórców substancji czynnej. Biorąc pod uwagę szeroki zakres pojęciowy ustawowej definicji „wytwarzanie substancji czynnej” obejmujący oprócz produkcji także magazynowanie, dystrybucję, pakowanie i przepakowywanie, etykietowanie substancji czynnych oraz brak sankcji za niedokonanie wpisu, uniemożliwiają oszacowanie spodziewanych dochodów.

3. Rynek pracy

Wejście w życie projektowanego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na rynek pracy.

4. Konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość, w tym funkcjonowanie przedsiębiorstw

Wejście w życie projektowanego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość, w tym funkcjonowanie przedsiębiorstw. Wpływ taki będzie miała ustawa – Prawo farmaceutyczne, nakładająca na wytwórców substancji czynnych, które mają zastosowanie przy wytwarzaniu produktów leczniczych weterynaryjnych mających właściwości anaboliczne, przeciwwzakaźne, przeciw pasożytnicze, przeciwzapalne, hormonalne lub psychotropowe, obowiązek uzyskania wpisu do rejestru.

5. Sytuacja i rozwój regionów

Wejście w życie projektowanego rozporządzenia nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

6. Konsultacje społeczne

Projekt rozporządzenia zostanie skonsultowany m.in. z: Naczelną Radą Lekarską, Naczelną Radą Aptekarską, Naczelną Radą Pielęgniarek i Położnych, Prezesem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Prezesem Narodowego Funduszu Zdrowia, Głównym Inspektorem Farmaceutycznym, Instytutem Leków, Polską Izbą Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „POLFARMED”, Izbą Gospodarczą „Farmacja Polska”, Izbą Gospodarczą „Apteka Polska”, Polskim Związkiem Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Polskim Stowarzyszeniem Producentów Leków bez Recepty PASMI, Polską Izbą Zielarsko – Medyczną i Drogeryjną, Związkiem Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych, Ogólnopolskim Porozumieniem Związków Zawodowych, Sekretariatem Ochrony Zdrowia Komisji Krajowej NSZZ „Solidarność”, Federacją Związków Zawodowych Pracowników Ochrony Zdrowia, Związkiem Zawodowym Farmaceutów, Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Lekarzy, Ogólnopolskim Związkiem Zawodowym Pielęgniarek i Położnych, Krajowym Sekretariatem Ochrony Zdrowia NSZZ „Solidarność 80”, Forum Związków Zawodowych, Polskim Stowarzyszeniem Producentów i Importerów Leków POLPROWET.

Projekt zostanie zamieszczony na stronie internetowej Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾
z dnia
w sprawie badania czytelności ulotki

Na podstawie art. 10 ust. 9 oraz ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa sposób badania czytelności ulotki produktów leczniczych, z wyłączeniem produktów leczniczych weterynaryjnych, oraz kryteria sporządzenia raportu z tego badania.

§ 2. Treść ulotki dla pacjenta powinna odpowiadać rezultatom konsultacji w grupach docelowych użytkowników produktu leczniczego i zapewniać prawidłowość, przejrzystość i łatwość używania produktu leczniczego.

§ 3. Badanie czytelności ulotki przeprowadza podmiot odpowiedzialny albo inny podmiot na jego zlecenie, zgodnie w wymaganiami określonymi w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

§ 4. Kryteria raportu z badania czytelności ulotki w grupach docelowych użytkowników produktu leczniczego, dołączonego do wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, są określone w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

§ 5. W procedurze wzajemnego uznania i procedurze zdecentralizowanej raport oraz wyniki konsultacji podmiot odpowiedzialny przedstawia w języku angielskim.

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

MINISTER ZDROWIA

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004 r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135, Nr 273, poz. 2703, Dz. U. z 2005 r. Nr 94, poz. 787 i Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217, Nr 171, poz. 1225 i Nr ..., poz.

Załącznik nr 1

Wymagania dotyczące sposobu badania czytelności ulotki

I. Przykładowy sposób przeprowadzenia badania czytelności ulotki

1. Podmiot odpowiedzialny może przeprowadzić badanie czytelności samodzielnie lub zlecić je odpowiedniej firmie wyspecjalizowanej w tego typu pracach. Zaleca się, aby badanie czytelności ulotki przeprowadzała osoba doświadczona, mająca odpowiednie umiejętności obserwacji i słuchania. Najlepiej, gdy rozmowy przeprowadza autor treści ulotki lub autor wspierany przez inną osobę.
2. W celu uzyskania informacji, w jaki sposób można poprawić strukturę albo układ ulotki osoba przeprowadzająca badanie powinna:
 - 1) używać pisemnego zestawu pytań;
 - 2) zadawać pytania ustnie;
 - 3) prowadzić badanie w sposób umożliwiający interakcję z uczestnikiem;
 - 4) zapytać uczestnika czy zlokalizował informacje wymagane przepisami prawa oraz prosić o ich powtórzenie własnymi słowami;
 - 5) obserwować dodatkowo, w jaki sposób uczestnicy badania posługują się ulotką szukając informacji, czy występują w trakcie tego procesu trudności lub uczestnicy są zdezorientowani.
3. Zadawane pytania powinny:
 - 1) dotyczyć istotnych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego;
 - 2) być ograniczone do minimum: najczęściej wystarczająca będzie liczba 12-15 pytań, jednak w szczególnych sytuacjach potrzebna może być większa liczba pytań, np. gdy występują wyjątkowe względy bezpieczeństwa;
 - 3) zapewniać równowagę pomiędzy zagadnieniami o charakterze ogólnym i szczegółowym;
 - 4) być sformułowane odmiennie od tekstu na ulotce, w celu uniknięcia identycznej odpowiedzi, jak treść ulotki;
 - 5) być uszeregowane w losowy sposób (ich kolejność nie powinna odzwierciedlać kolejności informacji na ulotce).
4. Zaleca się zaplanowanie badania na czas nie dłuższy niż 45 minut.
5. Zadawane pytania muszą dotyczyć bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego. Nieujęcie ich w badaniu spowoduje jego nieważność.

II. Wybór uczestników konsultacji w grupach docelowych produktu leczniczego

1. Należy zapewnić, aby w ramach konsultacji brały udział różne grupy osób, które mogą używać danego produktu leczniczego.
2. Jeżeli produkt leczniczy jest przeznaczony do leczenia rzadkiej choroby należy, jeżeli to możliwe, przebadać ulotkę pośród osób, które są lub były chore na tę chorobę. Należy jednak wyłączyć z badania osoby, które używają lub używały już tego produktu leczniczego.
3. Należy pamiętać, aby informacje w ulotce, które są dostosowane dla osób, które potencjalnie mogłyby mieć największy problem z ich zrozumieniem, będą użyteczne i zrozumiałe dla wszystkich użytkowników ulotki.
4. Należy poddać badaniu:
 - 1) określone grupy wiekowe, np. osoby młode i osoby w podeszłym wieku - szczególnie, gdy dany produkt leczniczy jest dla nich przeznaczony;
 - 2) nowych użytkowników lub osoby, które zazwyczaj nie używają produktów leczniczych, dotyczy to zwłaszcza informacji o nowych produktach leczniczych;
 - 3) grupy osób, które nie używają pisanych dokumentów w swojej pracy zawodowej;
 - 4) grupy osób, które mają trudności z rozumieniem pisemnych informacji.
5. Zaleca się dokonywania wyboru uczestników z miejsc najbardziej właściwych, skupiających osoby, o których mowa w pkt II.4 (np. spośród osób korzystających ze wsparcia ośrodków pomocy społecznej).

III. Przeprowadzanie badania czytelności ulotki

1. Sytuacje, w których badanie czytelności ulotki w docelowych grupach użytkowników jest obowiązkowe:
 - 1) pierwsze dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego nową substancję czynną;
 - 2) zmiana kategorii dostępności produktu leczniczego;
 - 3) złożenie wniosku o dopuszczenie do obrotu nowej postaci produktu leczniczego;
 - 4) ulotka dotyczy produktu leczniczego, w którym względy bezpieczeństwa stosowania mają istotne znaczenie.
2. Podmiot odpowiedzialny korzystając z możliwości odniesienia się do wyników badania czytelności zatwierdzonej już ulotki innego odpowiedniego produktu leczniczego w przypadku:
 - 1) rozszerzenia podobnej drogi podania, np. rozszerzenie podania pozajelitowego z dożylnego na domięśniowe,
 - 2) gdy w ulotkach znajdują się takie same istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania,

3) produktów leczniczych należących do tej samej grupy

- powinien dołączyć do uzasadnienia braku raportu z badania czytelności próbkę ulotki innego odpowiedniego produktu leczniczego, spełniającą wymogi zawarte w przepisach prawa.

3. Jeżeli zachodzą wątpliwości, iż pacjenci będą mogli we właściwy sposób skorzystać z informacji zawartych w ulotce, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych może wezwać podmiot odpowiedzialny do przedstawienia wyników dodatkowego badania czytelności. W szczególności ma to zastosowanie w przypadku, gdy badanie czytelności skupia się na określonych aspektach ulotki, które wymagają szczególnej uwagi pacjenta, jak działania niepożądane czy skomplikowane instrukcje podawania produktu leczniczego.

Kryteria sporządzenia raportu z badania czytelności ulotki i jego zatwierdzenia

I. Kryteria sporządzenia raportu.

1. Raport z badania czytelności ulotki powinien być przygotowany w formie streszczenia, wyjaśniającego jak przeprowadzono badanie czytelności i jak wpłynęło ono na ostateczny wygląd ulotki. Streszczenie powinno być zawarte w Module 1.3.4 wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego i powinno mieć następujący układ:

- 1) opis produktu leczniczego;
- 2) szczegóły dotyczące badania, takie jak:
 - a) zastosowana metoda,
 - b) wyjaśnienie wyboru uczestników badania,
 - c) język (języki), w którym przeprowadzono badanie;
- 3) kwestionariusz (w tym polecenia);
- 4) ulotka pierwotna i zmodyfikowana;
- 5) skrócony opis i omówienie wyników badania (odpowiedzi, zidentyfikowane problemy i zmiany dokonane w poszczególnych częściach ulotki);
- 6) wnioski.

2. Dodatkowe informacje powinny być udostępnione na prośbę Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

II. Kryteria zatwierdzenia raportu

W czasie procedury zatwierdzania ulotki organ właściwy prowadzi postępowanie uprawdopodobniające, że osoby, do których ulotka jest skierowana, będą w stanie ją właściwie zrozumieć i następnie właściwie postępować, zgodnie z treścią zawartą w ulotce.

Ocena raportu z badania czytelności ulotki powinna odnosić się do:

- 1) danych uzyskanych od użytkowników;
- 2) opinii osób innych niż pacjenci, jeżeli dany lek jest zasadniczo przeznaczony do podawania przez inną osobę niż pacjent (np. opiekunów, pielęgniarki, rodziców);
- 3) zebranych dowodów, że osoby, do których jest skierowana ulotka rozumieją i stosują zawarte w niej informacje;
- 4) istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, takich jak najważniejsze działania niepożądane, ostrzeżenia, wskazania i sposób stosowania produktu leczniczego.

UZASADNIENIE

Rozporządzenie jest wykonaniem upoważnienia ustawowego zawartego w art. 10 ust. 9 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.).

Projekt rozporządzenia przedstawia wymagania dotyczące badania czytelności ulotek i raportu z tego badania zawarte w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Rozporządzenie uwzględnia zmiany wynikające z dyrektywy 2004/27/EC Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004r. w sprawie zmiany dyrektywy 2001/83/WE.

Zgodnie z art. 10 ustawy dokumentacja składana przez podmiot odpowiedzialny musi zawierać informacje o konsultacjach z grupami pacjentów docelowych. Wymagane jest także przedłożenie Ministrowi Zdrowia wyników oceny dokonanej we współpracy z tymi organami. Badanie użytkownika oznacza badanie czytelności próbki z grupą wybranych osób. Celem badania jest stwierdzenie, czy zawarte informacje stanowią prawidłowy przekaz dla osób, do których są skierowane. Badanie ma zapewnić, że informacje są czytelne, jasne i łatwe do użycia, a pacjenci mogą w łatwy sposób znaleźć w ulotce ważne informacje, zrozumieć je i w rezultacie właściwie postępować. Badanie samo w sobie nie powoduje wzrostu jakości informacji, ale pozwala na zidentyfikowanie obszarów problemowych, które wymagają poprawy. Badanie powinno stanowić część Modułu 1 w dokumentacji wnioskodawcy.

Projekt jest zgodny z prawem Unii Europejskiej i nie podlega notyfikacji w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039, z późn. zm.).

Ocena Skutków Regulacji

1. Podmioty, na które oddziałuje regulacja

Podmioty odpowiedzialne w rozumieniu ustawy – Prawo farmaceutyczne, pacjenci.

2. Konsultacje społeczne

Projekt nowelizacji ustawy został przygotowany przez Ministerstwo Zdrowia w porozumieniu z Głównym Inspektorem Farmaceutycznym i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Projekt ustawy będzie skierowany do konsultacji społecznych – celem zajęcia stanowiska wobec zaproponowanych w nim rozwiązań – w szczególności do: Naczelnej Rady Aptekarskiej, Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „POLFARMED”, Izby Gospodarczej „Farmacja Polska”, Izby Gospodarczej „Apteka Polska”, Związku Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Związku Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych, Polskiego Stowarzyszenia Producentów Leków Bez Recepty (PASMI).

Projekt ustawy zostanie także umieszczony na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia oraz na stronie Biuletynu Informacji Publicznej Ministerstwa Zdrowia.

3. Wpływ regulacji na dochody i wydatki budżetu oraz sektora publicznego

Przepisy zawarte w projekcie nie spowodują zwiększenia wydatków z budżetu państwa.

4. Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało pozytywnego ani negatywnego wpływu na rynek pracy.

5. Wpływ na konkurencyjność gospodarki przedsiębiorczość

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało pozytywnego ani negatywnego wpływu na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość.

6. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Rozporządzenie nie będzie miało żadnego wpływu na sytuację i rozwój regionów.

7. Skutki prawne regulacji

Wejście w życie rozporządzenia określi, jednakowo dla wszystkich podmiotów odpowiedzialnych, sposób badania czytelności ulotki, oraz kryteria sporządzania raportu z tego badania.