

„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 skuteczności 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 zaślepienia 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

Nie badane produkty lecznicze¹

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

¹ [Dodatkowe informacje można znaleźć w wytycznych Komisji Europejskiej na temat Badanych Produktów Leczniczych \(IMPs\) oraz Produkty Lecznicze używane w Badaniach Klinicznych.](#)

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, 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.

Zezwolenie na wytwarzanie i rekonstrukcja

Przedmiotem uzyskiwania zezwolenia na wytwarzanie jest zarówno: całkowite jak i częściowe wytwarzanie badanych produktów leczniczych, jak również różne procesy rozdziału, pakowania lub wyglądu badanego produktu, zgodnie z wymaganiami artykułu 13(1) dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001) w porównaniu do artykułu 9(1) dyrektywy 2005/28/WE ustalającej zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów (Dz. Urz. UE L 91 z 9.04.2005). Zezwolenie nie powinno być wymagane dla przygotowania na warunkach opisanych w artykule 9(2) dyrektywy 2005/28/WE ustalającej zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów (Dz. Urz. UE L 91 z 9.04.2005). Dla celów udzielenia zezwolenia na wytwarzanie badanego produktu leczniczego, rekonstrukcja powinna być rozumiana jako prosty proces:

- rozpuszczania lub roztwarzania badanego produktu leczniczego do użycia tego produktu w przedmiotowym badaniu
- lub, rozpraszania albo mieszania badanego produktu leczniczego z różnymi substancjami używanymi jako nośniki przeznaczone do jego rekonstrukcji.

Przygotowanie nie jest mieszaniem kilku składników ze sobą, włączając substancje czynne, w celu wytworzenia badanego produktu leczniczego.

Zdefiniowanie procesu rekonstrukcji musi dotyczyć konkretnego badanego produktu leczniczego.

Proces rekonstrukcji musi być możliwy do przeprowadzenia przed użyciem produktu w badaniu klinicznym.

Proces ten musi być zdefiniowany we wniosku złożonym w celu uzyskania pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego (IMP dossier) oraz w protokole badania klinicznego lub odnośnym dokumencie dostępnym na stronie.

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.

Nawet w przypadku gdy ilość zatrudnionego personelu jest mała, każda seria powinna być wytworzona przez niezależny personel odpowiedzialny za produkcję i kontrolę jakości.

4. Osoba Wykwalifikowana powinna się upewnić, że stosowane są systemy, które spełniają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania i powinna mieć szeroką wiedzę na temat rozwoju farmaceutycznego i procesów badań klinicznych.

Wytyczne dla Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do certyfikacji badanych produktów leczniczych zawierają punkty 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 lub 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.²

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.

Podstawowa dokumentacja produktu

9. Podstawowa Dokumentacja Produktu powinna podlegać ciągłej aktualizacji, w miarę postępu rozwoju produktu, zapewniając możliwość prześledzenia zmian w stosunku do

² Wytyczne o istotnych zmianach, które wymagają wniosku w zakresie poprawek w IMP dossier i zgłoszenia Organowi Kompetentnemu są zawarte w przewodniku CHMP w sprawie wymagań dla chemicznej i farmaceutycznej dokumentacji jakościowej odnośnie do produktów leczniczych w badaniach klinicznych

poprzednich wersji. Powinna ona zawierać co najmniej następujące dokumenty, 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 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 przetwarzania

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 Przetwarzania nie jest konieczne. Zapisy mają szczególne znaczenie dla przygotowania ostatecznej wersji dokumentów, które znajdą 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 2003/94/WE ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań (Dz. Urz. UE L 262 z 14.10.2003).

PRODUKCJA

Materiały opakowaniowe

15. Specyfikacje oraz badania w ramach kontroli jakości powinny uwzględniać wymagania zapobiegające nieumyślnym odświeżeniom 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. Wymagana jest dokładna analiza procesu przez kluczowy personel, aby opracować niezbędne instrukcje, a następnie ciągle ich aktualizacja 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 skwalifikowane 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 lub 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, jeśli to konieczne, włączając numer jego serii. Należy zapewnić możliwość szybkiego odświeżenia w nagłych wypadkach.

Kod randomizacyjny

22. Tworzenie, zapewnienie bezpieczeństwa, dystrybucja, stosowanie i przechowywanie kodów randomizacyjnych użytych w procesie pakowania oraz ich odkodowanie, 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 zaślepione 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 2003/94/WE ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań (Dz. Urz. UE L 262 z 14.10.2003) 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 odśledzenia w nagłych przypadkach);
- (b) postać farmaceutyczna, droga podawania, liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku badań otwartych nazwa lub identyfikator, a także moc lub potencja;
- (c) numer serii 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 lub 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 odśledzenia 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 kraju, w którym badany produkt jest stosowany. Informacje wymienione w pkt. 26 powinny być podane na opakowaniu bezpośrednim i opakowaniu zewnętrznym (z wyłączeniem przypadków 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 lub identyfikator i moc lub potencja;
- (c) numer serii 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 lub numer schematu leczenia i tam gdzie ma to zastosowanie numer wizyty.

30. Jeżeli opakowanie bezpośrednie 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 bezpośrednie 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 lub identyfikator i moc lub potencja;
- (c) numer serii 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 lub 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/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001), 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/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001). Należy prowadzić i dokumentować weryfikację skuteczności zaślepienia.

36. Próby są przechowywane z dwóch powodów: po pierwsze, aby dysponować próbkami niezbędnymi do badań analitycznych i po drugie aby dysponować egzemplarzami typowymi produktu końcowego. Tak więc próby mogą być zaliczane do następujących dwóch kategorii:

Próba referencyjna: próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego, produktu zapakowanego w opakowanie bezpośrednie lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana analizie. Jeżeli stabilność produktu pozwala, należy przechowywać próby referencyjne pobrane z krytycznych, międzyoperacyjnych etapów wytwarzania (w tych, które wymagają badań analitycznych i zwalniania produktów pośrednich) lub z tych produktów pośrednich które są transportowane poza kontrolą wytwórcy.

Próba archiwalna: próba zapakowanej jednostki z serii produktu końcowego dla każdego cyklu procesu. Próba ta jest przechowywana w celach identyfikacyjnych. Dotyczyć to może na przykład wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki dla pacjenta, numeru serii czy daty ważności.

W wielu przypadkach próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały identycznie, np. jako całkowicie zapakowane jednostki. W takich przypadkach, próby referencyjne i archiwalne mogą być traktowane zamiennie. Próby referencyjne i archiwalne badanego produktu leczniczego, włączając produkt zaślepiiony, powinny być przechowywane przynajmniej przez dwa lata po zakończeniu lub formalnym przerwaniu badania klinicznego, w którym dana seria została użyta, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

Zaleca się przechowywanie prób archiwalnych do czasu przygotowania sprawozdania z badań klinicznych, aby umożliwić ostateczną identyfikację produktu oraz jako część dochodzenia w związku z niespójnością wyników badania klinicznego.

37. Miejsce przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych powinno być określone w pisemnej umowie między Sponsorem a Wytwórcą i powinno być dostępne dla Organu Kompetentnego.

Próby referencyjne powinny być przechowywane na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)-stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub w kraju trzecim, z którym została zawarta odpowiednia umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA) zapewniająca, że wytwórca badanego produktu leczniczego stosuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważne do wymagań obowiązujących w krajach UE. W wyjątkowych okolicznościach próbki referencyjne produktu końcowego mogą być przechowywane przez wytwórcę w innym kraju trzecim, ale przypadek taki należy uzasadnić i udokumentować w umowie kontraktowej między Sponsorem, a importerem w UE oraz wytwórcą w kraju trzecim.

Próby referencyjne powinny być przechowywane w odpowiedniej ilości wystarczającej na przeprowadzenie dwóch pełnych analiz serii, zgodnie z Podstawową Dokumentacją Badanego Produktu Leczniczego złożoną w momencie wnioskowania o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne.

W przypadku prób archiwalnych, wystarczająca może być informacja o opakowaniu końcowym produktu w formie opisowej lub elektronicznej, w przypadku gdy opisy te dostarczają dostatecznej informacji. W przypadku zapisów elektronicznych system komputerowy powinien spełniać wymagania Aneksu 11.

ZWOLNIENIE SERII

38. Zwolnienie badanych produktów leczniczych (zobacz pkt 43) nie powinno nastąpić przed poświadczaniem przez Osobę Wykwalifikowaną, że zostały spełnione wymagania zawarte w art. 13.3 dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001) (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/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001).
- b) 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/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001) 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);

- c) produkt importowany bezpośrednio z kraju trzeciego: obowiązki opisane w art. 13.3(b) dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001).

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),

- d) 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/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001).

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/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001) (zobacz punkt 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. 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/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001). Obydwa stopnie zwalniania powinny zostać zarejestrowane³ i zachowane w odpowiednich kartotekach badania przechowywanych przez lub w imieniu Sponsora. Sponsor powinien zapewnić, że są one zgodne z danymi zgłoszonymi w momencie ubiegania się o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne oraz ze szczegółowymi danymi uwzględnionymi przez Osobę Wykwalifikowaną. Powinny zostać poczynione odpowiednie przygotowania zapewniające tę zgodność. W praktyce można to osiągnąć przez proces kontroli zmian w Podstawowej Dokumentacji Produktu oraz uwzględnienie w umowie kontraktowej między Osobą Wykwalifikowaną a Sponsorem.

44. Dystrybucja badanych produktów leczniczych powinna odbywać się zgodnie z instrukcją podaną przez sponsora lub w jego imieniu w zleceniu dystrybucji.

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

³ Zharmonizowany format certyfikatu serii ułatwiający przepływ produktów między państwami członkowskimi UE został przedstawiony w załączniku 3

wytwórcy, na przykład 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 importem, 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 SZCZEGÓŁÓW DOTYCZĄCYCH OZNAKOWANIA (pkt od 26 do 30)

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);
 (b) postać farmaceutyczna, droga podania, liczba dawek jednostkowych oraz nazwa lub identyfikator produktu, a także w przypadku otwartych badań, nazwisko lub identyfikator i moc lub potencja;
 (c) numer serii 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 lub kod identyfikacyjny schematu leczenia i tam gdzie ma to zastosowanie numer wizyty;

Szczegóły
a¹ do k

- (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);
 h) "Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych" lub zapis podobny;
 (i) warunki przechowywania;

OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE
Kiedy opakowanie bezpośrednio istnieje razem z opakowaniem zewnętrznym (pkt 29)⁵

a²b³cde

- (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

OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE
Blistry albo małe opakowania jednostkowe (pkt 30)⁵

a²b^{3,4}cde

badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.

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.

Tabela 2: ZWOLNIENIE SERII PRODUKTU

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 2003/94/EC
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 2003/94/EC	tak		(2)		
lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważnymi z zawartymi w dyrektywie 2003/94/EC	-		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		Tak			

zgodnie z art. 80(b) dyrektywy 2001/83/EC				
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 dopuszczenie 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 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 2003/94/EC		-	tak	-
	tak		-	tak
	tak	tak		tak
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				

<p>seria została przetworzona dla celów specyficznego zaślepienia, specyficznego dla danego badania pakowania, oznakowanie i badanie jakości zgodnie z:</p> <p>dyrektywą 2003/94/EC</p> <p>lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w dyrektywie 2003/94/EC</p>	<p>tak</p> <p>-</p>	<p>(2)</p> <p>tak</p>
--	---------------------	-----------------------

- (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/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001) powinny być zgodne z danymi rzeczywiście uwzględnionymi przez osobę wykwalifikowaną, która wydaje certyfikat dla serii przed jej zwolnieniem.

Załącznik 3

[Nagłówek wytwórcy]

Zawartość Certyfikatu serii

przeniesiona z art. 13.3 dyrektywy 2001/20/EC

- 1) Nazwa produktu lub identyfikator produktu zgodny z wnioskiem o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne, jeśli odpowiedni
- 2) EudraCT No (nr badania w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych) oraz numer protokołu badania klinicznego, gdy jest dostępny
- 3) Moc
Tożsamość (nazwa) ilość w dawce jednorazowej wszystkich substancji czynnych dla każdego badanego produktu leczniczego (włączając placebo). Sposób podania tej informacji nie powinien odślepiać badania
- 4) Postać farmaceutyczna
- 5) Wielkość i typ opakowania (np. fiolki, butelki, blistry)
- 6) Numer serii
- 7) Termin ważności lub ponownego badania
- 8) Nazwa i adres wytwórcy, u którego zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana wydająca Certyfikat
- 9) Numer pozwolenia na badanie kliniczne
- 10) Komentarze lub uwagi
- 11) Inne dodatkowe istotne informacje brane pod uwagę przez Osobę Wykwalifikowaną
- 12) Certyfikacja/Oświadczenie
- 13) „Niniejszym certyfikuję (oświadczam), że ta seria spełnia wymagania zawarte w artykule 13.3 dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001).”
- 14) Nazwisko Osoby Wykwalifikowanej podpisującej Certyfikat
- 15) Podpis
- 16) Data złożenia podpisu

Wyjaśnienia

Badane produkty lecznicze nie mogą być użyte w badaniu klinicznym na terenie państw członkowskich UE dopóki nie zostanie zakończona dwustopniowa procedura zwalniania opisana w punkcie 43 tego aneksu. Pierwszym krokiem jest certyfikacja każdej serii przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy lub importera jak przewidziano w artykule 13.3(a), (b) lub (c) dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 1.05.2001) oraz w artykule 13.4 tej samej dyrektywy. Zgodnie z dyrektywą 2001/20/EC seria badanego produktu leczniczego nie będzie musiała być ponownie kontrolowana w związku z artykułem 13.3(a), (b) lub (c) tej samej dyrektywy, gdy będzie się przemieszczała między państwami członkowskimi UE, jeśli została poddana certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. W celu ułatwienia swobodnego przepływu badanych produktów leczniczych między państwami członkowskimi UE zawartość certyfikatu powinna być zgodna z powyższym zharmonizowanym formatem. Format ten może również posłużyć do certyfikacji serii przeznaczonej do użycia w państwie Członkowskim wytwórcy lub importera.”