

**SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI DOTYCZĄCEJ JAKOŚCI DOŁĄCZANEJ DO
WNIOSKU O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTÓW LECZNICZYCH HOMEOPATYCZNYCH
Z UŻYCIEM FORMATU CTD**

Celem tego załącznika jest przedstawienie wskazówek dotyczących przygotowywania dokumentacji produktów leczniczych homeopatycznych dołączanej do wniosku zarówno o dopuszczenie do obrotu w procedurze uproszczonej (art. 21 ustawy), jak i o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego homeopatycznego (art. 17 ust. 2 ustawy). Punkty zawierają odpowiednie informacje opisane w wytycznych HMPC lub CHMP-ICH. Wnioskodawcy, przygotowując dokumentację dołączaną do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, uwzględniają wytyczne Unii Europejskiej dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych, opublikowane przez Komisję Europejską: Wytyczne dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych stosowanych u ludzi tomy 3A, 3B, 3C (The rules governing medicinal products in the European Community, volume 3A, 3B, 3C: Guidelines on the quality, safety and efficacy of drug/medicinal products for human use), w ich kolejnych aktualizacjach przyjętych przez CHMP. Wytyczne przyjmowane w ramach działań ICH są uważane za wytyczne Komisji Europejskiej po ich przyjęciu przez CHMP i opublikowaniu. Odwołania do odpowiednich wytycznych Unii Europejskiej lub ICH zostały podane w odpowiednich punktach lub jako aneksy do każdej części dokumentacji. Zaleca się, aby wnioskodawcy sprawdzali stronę EMA (Regulatory Guidance and Procedures - Notes for Guidance). Ponadto, w przypadku braku szczególnych wytycznych CHMP/HMPC dla produktów homeopatycznych pochodzenia roślinnego, należy brać pod uwagę wytyczne CHMP/HMPC dla substancji roślinnych, przetworów roślinnych i roślinnych produktów leczniczych. W odniesieniu do części dokumentacji dotyczącej jakości będą miały także zastosowanie monografie i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczenia na język polski zawarte w Farmakopei Polskiej, jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera odpowiednich monografii i rozdziałów ogólnych, zastosowanie mają Farmakopea Polska lub odpowiednia farmakopea uznana w państwie członkowskim. Substancją czynną homeopatycznego produktu leczniczego może być homeopatyczny preparat wyjściowy (stock) albo jego rozcieńczenie, natomiast homeopatyczny preparat wyjściowy (stock) może być zarówno przetworzoną, jak i nieprzetworzoną substancją wyjściową. Produkty lecznicze homeopatyczne mogą zawierać wiele homeopatycznych substancji czynnych lub połączenie substancji czynnych pochodzenia biologicznego, chemicznego, mineralnego i roślinnego. Dodatkowo, produkt leczniczy może być samą w sobie homeopatyczną substancją czynną, przetworzonym homeopatycznym preparatem wyjściowym (stock) lub rozcieńczeniem.

3.2.S. Substancja czynna (nazwa, wytwórca)

(Uwaga:

W przypadku produktów leczniczych homeopatycznych, w części S należy przedstawić informacje o materiałach wyjściowych, roztworach macierzystych, rozcieńczeniach pośrednich lub rozcierkach oraz rozcieńczeniach końcowych. W przypadku produktu leczniczego zawierającego więcej niż jedną substancję czynną, informacje wymagane w części S należy podać w całości dla każdej z tych substancji.)

3.2.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.1.1. Nazewnictwo (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się definicję homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) i nazwy homeopatyczne. Dla homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) pochodzenia roślinnego zamieszcza się:

- 1) binominalną nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor) i chemotyp, jeżeli dotyczy;
- 2) stan (świeży czy wysuszony) oraz części rośliny;
- 3) inne nazwy (synonimy), nazwy homeopatyczne, nazwy łacińskie;
- 4) odniesienie do homeopatycznego procesu wytwarzania;
- 5) opis użytych nośników, rozpuszczalników.

3.2.S.1.2. Struktura (nazwa, wytwórca)

3.2.S.1.3. Właściwości ogólne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2.1. Wytwórcy (nazwa, wytwórca)

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, uwzględniając zarówno wytwórcę roztworu macierzystego, rozcieńczeń lub rozcierek, jak i wytwórców kontraktowych oraz

- 3.2.S.2.2. każde proponowane miejsce wytwarzania lub zakład biorący udział w wytwarzaniu/zbiorze i kontroli.
- Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, wytwórca)
- Opis procesu wytwarzania homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock), rozcieńczeń pośrednich lub rozcieńczeń oraz rozcieńczenia końcowego stanowi deklarację wnioskodawcy o wytwarzaniu homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) i rozcieńczenia końcowego. Informacje te właściwie opisują proces wytwarzania i kontroli. Na przykład, należy przedstawić opis procesu wytwarzania, który zawiera ilości materiałów wyjściowych, rozpuszczalników/nośników, odczynników, jeżeli dotyczy, etapy krytyczne i kontroli, które mają skutkować powtarzalnym procesem wytwarzania materiałów odpowiedniej jakości. Należy załączyć schemat blokowy procesu wytwarzania. Dla homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) i rozcieńczenia końcowego należy odnieść się do odpowiedniej procedury homeopatycznej opisanej w Farmakopei Europejskiej lub w przypadku jej braku do homeopatycznego sposobu wytwarzania opisanego w odpowiedniej farmakopei uznanej w państwie członkowskim.
- Różne etapy przygotowania homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) i rozcieńczenia końcowego lub wszystkie czynności wstępne opisuje się w sposób umożliwiający ocenę powtarzalności jakości. Opisuje się materiał, metody i specyficzne ostrzeżenia, w tym światło, wilgotność, różne zanieczyszczenia i temperatura.
- Wytyczne: "Chemistry of Active Substances", "Note for guidance on specifications on quality of Herbal Medical Products", "Note for guidance on specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products", "Points to consider on good agricultural and collection practice for starting material of herbal origin".
- Wytyczna CPMP-ICH: "Note for guidance on specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Bio-technological/Biological Products".
- Farmakopea Europejska lub Farmakopea Polska lub odpowiednia farmakopea uznana w państwie członkowskim.
- 3.2.S.2.3. Kontrola materiałów (nazwa, wytwórca)
- Przedstawia się informacje na temat substancji wyjściowych, rozpuszczalników, odczynników lub nośników użytych do wytworzenia homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) oraz końcowego rozcieńczenia.
- Nazewnictwo substancji wyjściowych
- Dla substancji wyjściowych pochodzenia roślinnego podaje się nazwę naukową, w tym rodzaj, gatunek, odmiana, chemotyp, nazwę użytej części i inne nazwy.
- Dla substancji wyjściowych pochodzenia biologicznego podaje się nazwę naukową (np. rodzaj, gatunek zwierzęcia), nazwę użytych tkanek, płynów, części narządów lub narządów i inne nazwy.
- Dla minerałów oraz substancji chemicznych podaje się nazwę międzynarodową (INN), nazwę chemiczną i inne nazwy.
- Opis substancji wyjściowych
- Dla substancji wyjściowych pochodzenia roślinnego podaje się: stan użytego materiału (np. świeży, wysuszony) oraz, jeżeli dotyczy, informacje o aktywności farmakologicznej, składnikach toksycznych lub markerach, jeżeli dotyczy. Dodatkowo należy przedstawić makroskopowy i mikroskopowy opis materiału wyjściowego.
- Dla substancji wyjściowych pochodzenia biologicznego podaje się informacje o stanie fizycznym lub anatomicznym i histologicznym (jeżeli dotyczy).
- Dla minerałów oraz substancji chemicznych podaje się postać fizyczną, wzór strukturalny, wzór cząsteczkowy i względną masę cząsteczkową, jeżeli dotyczy.
- Niezbędne dane pomocnicze
- Przedstawia się następujące dane:
- 1) nazwę i adres dostawcy oraz deklarację dostawcy lub nazwę i adres wytwórcy oraz deklarację wytwórcy, jeżeli jest inny niż wnioskodawca;
 - 2) dane o pochodzeniu/źródle materiału;
 - 3) drogę syntezy lub wytwarzania;
 - 4) wytwarzanie, w tym:
 - dla substancji wyjściowych pochodzenia roślinnego:
 - a) naturalny stan rośliny, pochodzenie ze stanu dzikiego czy z uprawy,
 - b) miejsce zbioru, czas zbioru i, jeżeli dotyczy, etap wegetacji,
 - c) warunki uprawy,

- d) informacje o obróbce zastosowanej przed zbiorem lub po zbiorze,
- e) przetwarzanie, jeżeli dotyczy,
- f) okres i warunki przechowywania,
- dla substancji wyjściowych pochodzenia biologicznego, nieroślinnego:
 - a) wiek zwierzęcia, historia hodowli,
 - b) stan zdrowia, sposób hodowli i żywienia zwierząt, techniki immunizacji, opis antygenów, pożywka hodowli,
 - c) warunki uboju i rozbioru zwierząt, warunki hodowli,
 - d) wielkość narządu, tkanki, pule płynów,
 - e) sposób pozyskiwania, obróbka, warunki transportu i warunki przechowywania narządu lub puli narządów lub kultur mikrobiologicznych lub surowic odpornościowych,
 - f) ustalenia podjęte w celu śledzenia pochodzenia materiałów wyjściowych,
 - g) ocena ryzyka zakaźności.
- dla substancji wyjściowych pochodzących od ludzi:
 - a) pochodzenie materiału - dane kliniczne dawców,
 - b) identyfikacja materiału wyjściowego biologicznego, opis płynu, opis tkanki, charakter komórek, pochodzenie, nazwa, odnośniki, objętość próbki, sposób pozyskiwania, transport, warunki przechowywania puli,
 - c) ocena ryzyka zakaźności,
- dla substancji mineralnych i chemicznych:
 - a) stopień oczyszczenia,
 - b) lokalizacja zbioru, rejon geograficzny.

Wytyczne: "Chemistry of Active Substances", "Note for guidance on specifications on quality of Herbal Medical Products", "Note for guidance on specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products", "Virus validation studies: the design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses", "Note for guidance on Plasma-Derived Medicinal products". "Points to consider on good agricultural and collection practice for starting material of herbal origin".

Wytyczne CPMP-ICH: "Note for guidance on specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products" and "Note for guidance on specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances".

Dyrektywa 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 stycznia 2003 r. ustanawiająca normy jakości i bezpieczeństwa dla pobierania, badania, preparatyki, przechowywania i wydawania krwi ludzkiej i jej składników oraz zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE (Dz. Urz. UE L 33 z 08.02.2003 r., str. 30; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 7, str. 346). Dyrektywa Komisji 2004/33/WE z dnia 22 marca 2004 r. wykonująca dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie niektórych wymagań technicznych dotyczących krwi i składników krwi (Dz. Urz. UE L 91 z 30.03.2004 r., str. 25; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 8, str. 272).

- 3.2.S.2.4. Kontrola etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.2.5. Walidacja lub ocena procesów (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.2.6. Badania rozwojowe procesu wytwarzania (nazwa, wytwórca)
Zamieszcza się odniesienie się do metody wytwarzania opisanej w farmakopei.
- 3.2.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)
- 5.2.S.3.1. Opis struktury i innych właściwości (nazwa, wytwórca)
Zamieszcza się, jeżeli dotyczy, potwierdzenie struktury oparte, w szczególności na drodze syntezy, analizie widmowej, aktywności biologicznej, czystości oraz charakterystyce fitochemicznej.
- 3.2.S.3.2. Zanieczyszczenia (nazwa, wytwórca)
Zamieszcza się informacje o zanieczyszczeniach pochodzących z materiałów wyjściowych lub wynikających z procesu wytwarzania.
Na przykład:
 - 1) potencjalne zanieczyszczenia pochodzące z drogi syntezy;
 - 2) potencjalne zanieczyszczenia z procesu wytwarzania i oczyszczania (produkty degradacji);
 - 3) metody badań analitycznych i kryteria akceptacji;
 - 4) badanie zanieczyszczeń: mineralnych, biologicznych lub botanicznych innych niż opisanych dla homeopatycznej substancji czynnej;
 - 5) oznaczenie pozostałości pestycydów.

- 3.2.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)
- 5.2.S.4.1. Specyfikacje (nazwa, wytwórca)
 Zamieszcza się specyfikacje dla materiałów wyjściowych, homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) i rozcieńczeń końcowych. Przedstawione informacje spełniają odpowiednie wytyczne CHMP/HMPC dotyczące jakości.
 Jeżeli substancja wyjściowa jest opisana w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej, jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera odpowiednich monografii i rozdziałów ogólnych, zastosowanie mają Farmakopea Polska lub odpowiednia farmakopea uznana w państwie członkowskim, należy zamieścić odniesienie do monografii i, jeżeli dotyczy, opisać dodatkowe badania. Jeżeli substancja wyjściowa nie jest opisana w farmakopei, należy opracować monografię na podstawie danych naukowych.
- 3.2.S.4.2. Metody analityczne (nazwa, wytwórca)
 Zamieszcza się metody analityczne zastosowane do badań materiałów wyjściowych, homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) i rozcieńczeń końcowych.
 Dla substancji wyjściowych pochodzenia roślinnego zamieszcza się:
 1) różne techniki chromatografii optymalne do badania składu rośliny,
 2) oznaczenie straty masy po suszeniu lub zawartość wody,
 3) zawartość głównych składników, jeżeli dotyczy,
 4) badanie na potencjalne zafałszowania.
- 3.2.S.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, wytwórca)
 Zamieszcza się informacje o walidacji analitycznej, zawierające dane eksperymentalne metod analitycznych użytych do badania substancji wyjściowych, homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) i rozcieńczeń końcowych.
- 3.2.S.4.4. Badania serii (nazwa, wytwórca)
- 3.2.S.4.5. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, wytwórca)
 Zamieszcza się uzasadnienie dla specyfikacji substancji wyjściowych, homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) i rozcieńczeń końcowych.
- 3.2.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)
 Zamieszcza się informacje o wzorcach lub substancjach odniesienia użytych do badania substancji wyjściowych, homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) i rozcieńczeń końcowych.
- 3.2.S.6. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)
 Zamieszcza się opisy opakowania bezpośredniego, wraz z systemem zamknięcia, użytego do przechowywania homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock), rozcieńczeń końcowych, pośrednich rozcieńczeń lub rozcierek i substancji wyjściowych, jeżeli są przechowywane. Zestawienie specyfikacji opakowania bezpośredniego oraz danych dotyczących trwałości homeopatycznego preparatu wyjściowego (stock) może być wystarczające do wykazania przydatności opakowania bezpośredniego do przechowywania i transportu roztworu macierzystego.
- 3.2.S.7. Trwałość (nazwa, wytwórca)
- 5.2.S.7.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, wytwórca)
 Zamieszcza się dane dotyczące trwałości homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock), rozcieńczeń końcowych oraz substancji wyjściowych, które nie są przetwarzane natychmiast po przebadaniu. Dane na temat trwałości homeopatycznych preparatów wyjściowych (stock) są zazwyczaj możliwe do przeniesienia na rozcieńczenia lub rozciarki otrzymywane z tych roztworów, o ile data ważności rozcieńczeń lub rozcierek nie przekracza daty ważności homeopatycznego preparatu wyjściowego (stock).
- 3.2.S.7.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości
- 3.2.S.7.3. Dane na temat trwałości
 Dane na temat trwałości lub powtórnych badań wymaga się dla rozcieńczeń lub rozcierek, jeżeli trwałość nie jest związana z datą ważności homeopatycznego preparatu wyjściowego (stock) i jeżeli nie są one przetwarzane natychmiast po przebadaniu.
- 3.2.P. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)**
- 3.2.P.1. Opis i skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2. Badania rozwojowe nad produktem leczniczym (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.1. Skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.1.1. Substancja czynna (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.1.2. Substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)

- 3.2.P.2.2. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.2.1. Badania rozwojowe dotyczące składu i postaci farmaceutycznej (nazwa, postać farmaceutyczna)
Przedstawia się różnice pomiędzy produktem leczniczym a produktem użytym do badań klinicznych opisane w Module 3.2.P.1., jeżeli dotyczy.
- 3.2.P.2.2.2. Nadmiary (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.2.3. Właściwości fizykochemiczne i biologiczne (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.3. Badania rozwojowe dotyczące procesu wytwarzania (nazwa, postać farmaceutyczna)
Jeżeli dotyczy, przedstawia się różnice w procesach wytwarzania produktu leczniczego i produktu użytego do badań klinicznych.
- 3.2.P.2.4. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.5. Charakterystyka mikrobiologiczna (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.2.6. Zgodność (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3. Wytwarzanie (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.1. Wytwórcy (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.2. Skład serii (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.3. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.3.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4. Kontrola substancji pomocniczych (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.4. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.5. Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.4.6. Nowe substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5. Kontrola produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.2. Metody badań analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.4. Badania serii (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.5. Charakterystyka zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.5.6. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.6. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.7. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)
Zestawienie specyfikacji opakowania bezpośredniego (wraz z systemem jego zamknięcia) oraz danych dotyczących trwałości produktu leczniczego może być wystarczające do wykazania przydatności opakowania bezpośredniego do przechowywania i transportu produktu leczniczego.
- 3.2.P.8. Trwałość (nazwa, postać farmaceutyczna)
Jeżeli identyfikacja lub oznaczenie zawartości substancji czynnej nie są możliwe ze względu na stopień rozcieńczenia, wówczas dane na temat trwałości postaci farmaceutycznej mogą być uznane (załącznik nr I dyrektywy 2001/83/WE).
- 3.2.P.8.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.8.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.P.8.3. Dane na temat trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)
- 3.2.A. Załączniki**
- 3.2.A.1. Pomieszczenia i wyposażenie (nazwa, wytwórca)
- 3.2.A.2. Analiza przypadkowych czynników wpływających na bezpieczeństwo (nazwa, postać farmaceutyczna, wytwórca)
- 3.2.A.3. Nowe substancje pomocnicze
- 3.2.R. Informacje regionalne**
- 3.3. Piśmiennictwo**