

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA I OPIEKI SPOŁECZNEJ

z dnia 15 grudnia 1993 r.

w sprawie rejestru środków farmaceutycznych i materiałów medycznych.

Na podstawie art. 13 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 1991 r. o środkach farmaceutycznych, materiałach medycznych, aptekach, hurtowniach i nadzorze farmaceutycznym (Dz. U. Nr 105, poz. 452 oraz z 1993 r. Nr 16, poz. 68 i Nr 47, poz. 211) zarządza się, co następuje:

§ 1. Ilekroć w rozporządzeniu jest mowa o ustawie, rozumie się przez to ustawę z dnia 10 października 1991 r. o środkach farmaceutycznych, materiałach medycznych, aptekach, hurtowniach i nadzorze farmaceutycznym (Dz. U. Nr 105, poz. 452 oraz z 1993 r. Nr 16, poz. 68 i Nr 47, poz. 211).

§ 2. Rejestr Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, zwany dalej „rejestrem”, prowadzony jest w formie ksiąg rejestrowych osobno dla środków farmaceutycznych i materiałów medycznych.

§ 3. 1. Wpisu środka farmaceutycznego lub materiału medycznego do księgi rejestrowej dokonuje się pod kolejnym numerem.

2. Do księgi rejestrowej wpisuje się dane wymienione w art. 6 ust. 2 ustawy oraz adnotacje odnoszące się do zmian lub skreśleń w księdze rejestrowej.

3. Jeżeli dane wymienione w ust. 2 wymagają ze względu na ich zakres ujęcia w odrębnym dokumencie, dokument ten stanowi załącznik do księgi rejestrowej; o załączniku czyni się wzmiankę w księdze rejestrowej.

§ 4. 1. Wpis w księdze rejestrowej nie może być wymazywany ani w inny sposób usuwany.

2. Poprawek we wpisie można dokonywać wyłącznie w taki sposób, aby wyrazy poprawione były czytelne.

3. O dokonywanych poprawkach osoba upoważniona do prowadzenia rejestru sporządza na końcu wpisu adnotację o treści poprawki i jej podstawie, ze szczególnym wskazaniem miejsca dokonanej poprawki, oraz opatruje adnotację podpisem.

§ 5. 1. Jeżeli środek farmaceutyczny lub materiał medyczny występuje w wielu postaciach lub w różnych dawkach, każda dawka określonej postaci środka farmaceutycznego lub, z zastrzeżeniem ust. 2, postać materiału medycznego stanowi odrębny wpis do księgi rejestrowej.

2. Komisja Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, zwana dalej „Komisją”, może uznać, że przedmiotem odrębnego wpisu do księgi rejestrowej jest zestaw różnych postaci materiałów medycznych przeznaczonych do określonego celu diagnostycznego, leczniczego lub dla potrzeb rehabilitacji.

§ 6. 1. Niezależnie od ksiąg rejestrowych prowadzi się akta rejestracyjne, obejmujące dokumenty dotyczące postępowania rejestracyjnego.

2. Jeżeli środek farmaceutyczny lub materiał medyczny został wpisany do księgi rejestrowej, akta rejestracyjne opatruje się numerem lub numerami wpisu do rejestru.

§ 7. Księgi rejestrowe i akta rejestracyjne przechowuje się zgodnie z przepisami dotyczącymi klasyfikowania i kwalifikowania dokumentacji dla celów archiwalnych.

§ 8. 1. Wniosek o wpis środka farmaceutycznego do rejestru powinien zawierać dane i dokumenty, wskazane w załączniku nr 1 do rozporządzenia, w zakresie określonym w ust. 2—10, w zależności od przedmiotu wniosku.

2. Jeżeli przedmiotem wniosku jest środek farmaceutyczny nie stosowany dotychczas w lecznictwie, wniosek powinien zawierać dane zawarte w częściach: I A ust. 1, 2 i 3 pkt 1, I B ust. 1—4 i 6 oraz w części II i III załącznika nr 1.

3. Jeżeli przedmiotem wniosku jest środek farmaceutyczny stosowany w lecznictwie przez okres krótszy niż trzy lata bądź środek farmaceutyczny stanowiący lek złożony, o składzie nie stosowanym dotychczas w lecznictwie, bądź nowa postać znanego środka wraz ze zmianą dawkowania i wskazań — wniosek powinien zawierać pełny zakres danych i dokumentów wskazanych w załączniku nr 1.

4. Jeżeli przedmiotem wniosku jest środek farmaceutyczny stosowany w lecznictwie dłużej niż trzy lata, a nie zarejestrowany w Polsce, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach: I, II, III F, IV A ust. 2, IV B, IV C i V załącznika nr 1.

5. Jeżeli przedmiotem wniosku jest środek farmaceutyczny o takim samym składzie jak środek farmaceutyczny zarejestrowany w Polsce i stosowany w lecznictwie dłużej niż trzy lata, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach: I i II, IV A ust. 2, IV C i V załącznika nr 1.

6. Jeżeli przedmiotem wniosku jest środek farmaceutyczny zarejestrowany w Polsce, a producent tego środka udzielił licencji wnioskodawcy, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach: I, II i V załącznika nr 1, a ponadto dokumenty potwierdzające uzyskanie licencji.

7. Jeżeli przedmiotem wniosku jest rozszerzenie wskazań lub zmiana dawkowania bez zmiany postaci i drogi podania środka farmaceutycznego zarejestrowanego w Polsce i stosowanego w lecznictwie dłużej niż trzy lata, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach: I, IV B, IV C i V załącznika nr 1.

8. Jeżeli przedmiotem wniosku jest zmiana postaci i dawki bez zmiany drogi podania środka farmaceutycznego zarejestrowanego w Polsce i stosowanego w Polsce dłużej niż trzy lata, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach: I, II A, II E, IV A ust. 2, IV B i IV C w zakresie uzasadniającym wniosek oraz V A i V B załącznika nr 1.

9. Jeżeli przedmiotem wniosku jest środek farmaceutyczny wydawany bez recepty lekarskiej, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach I, II oraz III—V załącznika nr 1 w zakresie wskazującym na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

10. Jeżeli we wniosku o wpis do rejestru środka farmaceutycznego poszczególne dane i dokumenty określone

w załączniku nr 1 nie mogą być przedstawione lub nie mają zastosowania do danego środka farmaceutycznego, to we właściwych częściach wniosku należy przedłożyć odpowiednie wyjaśnienie lub podać inne dane mogące uzasadniać wniosek o wpis do rejestru.

§ 9. 1. Wniosek o wpis materiału medycznego do rejestru powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w załączniku nr 2 do rozporządzenia w zakresie określonym w ust. 2—7, w zależności od przedmiotu wniosku.

2. Jeżeli przedmiotem wniosku jest materiał medyczny nie stosowany dotychczas w lecznictwie lub stosowany przez okres krótszy niż 3 lata, a w odniesieniu do implantatu przez okres krótszy niż 6 lat, wniosek powinien zawierać pełny zakres danych i dokumentów wskazanych w załączniku nr 2.

3. Jeżeli przedmiotem wniosku jest materiał medyczny stosowany w lecznictwie dłużej niż trzy lata, a w odniesieniu do implantatu dłużej niż 6 lat, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach: I, II, III A, IV i V załącznika nr 2.

4. Jeżeli przedmiotem wniosku jest materiał medyczny dopuszczony do obrotu w kraju i będący w obrocie w okresie nie krótszym niż trzy lata, a w odniesieniu do implantatów w okresie nie krótszym niż 6 lat, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach: I, II, III A, IV ust. 3 i V załącznika nr 2.

5. Jeżeli przedmiotem wniosku jest zmiana składników materiału medycznego dopuszczonego do obrotu w kraju i będącego w obrocie w okresie nie krótszym niż 3 lata, a w odniesieniu do implantatów w okresie nie krótszym niż 6 lat, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach: I, II i III A, IV ust. 3 i V załącznika nr 2.

6. Jeżeli przedmiotem wniosku jest materiał medyczny zarejestrowany w Polsce, a producent udzielił licencji wnioskodawcy na wytwarzanie, wniosek powinien zawierać dane i dokumenty wskazane w częściach I, II i V załącznika nr 2, a ponadto dokumenty potwierdzające uzyskanie licencji.

7. Jeżeli we wniosku o wpis do rejestru materiału medycznego poszczególne dane i dokumenty określone w załączniku nr 2 nie mogą być przedstawione lub nie mają zastosowania do danego materiału medycznego, to we właściwych częściach wniosku należy przedłożyć odpowiednie wyjaśnienie lub podać inne dane mogące uzasadniać wniosek o wpis do rejestru.

§ 10. Komisja może, w uzasadnionych przypadkach, na wniosek ubiegającego się o wpis środka farmaceutycznego lub materiału medycznego do rejestru, zwanego dalej „wnioskodawcą”, odstąpić od przedstawienia niektórych dokumentów określonych w załączniku nr 1 lub 2.

§ 11. Dane i dokumentację, o których mowa w § 8 i 9, przedstawia się w języku polskim lub angielskim.

§ 12. 1. Komisja dokonuje oceny skuteczności terapeutycznej, bezpieczeństwa stosowania i przydatności dla lecznictwa środka farmaceutycznego lub materiału medycznego i celowości poddania badaniom laboratoryjnym.

2. Jeżeli ocena, o której mowa w ust. 1, jest pozytywna, Komisja może zobowiązać wnioskodawcę do zlecenia przeprowadzenia badań laboratoryjnych jednostce upoważnionej na mocy odrębnych przepisów do przeprowadzenia takich badań.

3. Jeżeli ocena, o której mowa w ust. 1, jest negatywna lub jeżeli wnioskodawca nie przedstawił niezbędnych danych lub dokumentów, o których mowa w § 8 lub § 9, Komisja odmawia wpisu do rejestru.

§ 13. W razie potrzeby przeprowadzenia badań klinicznych w zakresie niezbędnym do wszechstronnego ustalenia właściwości środka farmaceutycznego lub materiału medycznego, Komisja po uzyskaniu pozytywnych wyników badań laboratoryjnych, o których mowa w § 12 ust. 2, zobowiązuje wnioskodawcę do zlecenia przeprowadzenia badań klinicznych we wskazanej jednostce upoważnionej na mocy odrębnych przepisów do przeprowadzenia takich badań.

§ 14. Komisja podejmuje uchwałę o wpisie środka farmaceutycznego lub materiału medycznego do rejestru, jeżeli:

- 1) wyniki badań laboratoryjnych są pozytywne i nie zachodzi potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych,
- 2) wyniki przeprowadzonych badań laboratoryjnych i badań klinicznych są pozytywne.

§ 15. Jeżeli wyniki badań laboratoryjnych lub wyniki badań klinicznych są negatywne, Komisja podejmuje uchwałę o odmowie wpisu.

§ 16. Przy dokonywaniu zmian w rejestrze stosuje się odpowiednio przepisy o postępowaniu rejestracyjnym.

§ 17. 1. Komisja podejmuje uchwałę o skreśleniu środka farmaceutycznego lub materiału medycznego z rejestru:

- 1) na wniosek wytwórcy lub importera, którzy otrzymali świadectwo rejestracji,
- 2) z urzędu albo na wniosek Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej, w razie braku skuteczności terapeutycznej środka farmaceutycznego lub materiału medycznego albo występowania działań ubocznych i niepożądanych stanowiących zagrożenie dla zdrowia lub życia.

2. O wszczęciu postępowania w przedmiocie skreślenia środka farmaceutycznego lub materiału medycznego z rejestru w okolicznościach, o których mowa w ust. 1 pkt 2, zawiadamia się wytwórcę lub importera, którzy otrzymali świadectwo rejestracji.

3. O skreśleniu środka farmaceutycznego lub materiału medycznego z rejestru zawiadamia się wojewódzkich inspektorów farmaceutycznych, jednostki prowadzące obrót środkami farmaceutycznymi i materiałami medycznymi oraz Naczelną Radę Lekarską i Naczelną Radę Aptekarską.

§ 18. 1. Rejestr dostępny jest w miejscu jego prowadzenia.

2. Rejestr udostępnia się do wglądu w obecności pracownika jednostki prowadzącej rejestr w godzinach pracy tej jednostki, z zachowaniem wymagań przewidzianych w art. 6 ust. 4 ustawy.

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

Minister Zdrowia i Opieki Społecznej: *R. J. Żochowski*

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 15 grudnia 1993 r. (poz. 24)

Załącznik nr 1

WYKAZ DANYCH I DOKUMENTÓW, JAKIE NALEŻY PRZEDŁOŻYĆ PRZY UBIEGANIU SIĘ O WPIS DO REJESTRU ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO

Część I. Streszczenie dokumentacji

A. Dane ogólne

1. Nazwa handlowa środka farmaceutycznego, łącznie z nazwą międzynarodową (jeżeli występuje) lub inne nazwy.
2. Postać środka farmaceutycznego, łącznie z drogą podawania i dawką.
3. Nazwa (nazwisko), adres/y (kod, nr telefonu):
 - 1) wytwórcy występującego z wnioskiem o wpis środka farmaceutycznego do rejestru,
 - 2) wnioskodawcy (jeżeli nie jest wytwórcą wymienionym w pkt 1) upoważnionego przez wytwórcę do rejestracji leku w Polsce,
 - 3) wytwórcy substancji czynnej/ych, łącznie z określeniem etapów syntezy, które przeprowadza,
 - 4) importera (jeżeli dotyczy).

4. Spis dokumentów dołączonych do wniosku o rejestrację (w tym: świadectwa rejestracji, rodzaj dokumentu, kraj i rok uzyskania, okres ważności).
5. Data i podpis wnioskującego.

B. Podsumowanie właściwości środka farmaceutycznego.

1. Nazwa międzynarodowa substancji czynnej lub inne nazwy.
2. Jakościowy i ilościowy skład środka farmaceutycznego z wyszczególnieniem: substancji czynnej/ych oraz substancji pomocniczych.

W przypadku leków roślinnych należy podać skład, posługując się nazwami farmakopealnymi lub — przy ich braku — nazwami botanicznymi.

Dla każdej substancji czynnej i pomocniczej należy określić wymagania jakościowe przez podanie odnośnika do farmakopei lub normy.

3. Postać środka farmaceutycznego, dawka (stężenie), łącznie z drogą stosowania.
4. Właściwości farmakologiczne, sposób działania (przy środku farmaceutycznym wieloskładnikowym należy podać uzasadnienie jego składu) i jeżeli jest to wskazane ze względów leczniczych, również właściwości toksykologiczne i farmakokinetyczne.
Dla środków stosowanych u zwierząt należy podać okres karencji.
5. Dane kliniczne:
 - 1) wskazania do stosowania,
 - 2) przeciwwskazania,
 - 3) działanie/a niepożądane: częstość występowania oraz nasilenie, z określeniem źródła danych (statystyki Światowej Organizacji Zdrowia, krajowe, badania własne, inne),
 - 4) zalecenia specjalne: w określonych przypadkach należy podać np. wskazówki odnośnie do stosowania u chorych z niewydolnością wątroby, u chorych z niewydolnością nerek, u chorych dializowanych, skutków przerwania leczenia lub inne,
 - 5) stosowanie w czasie ciąży i karmienia piersią,
 - 6) interakcja z innymi środkami farmaceutycznymi lub inne formy interakcji,
 - 7) dawkowanie i sposoby podawania u dorosłych, a w razie potrzeby, również u dzieci lub u osób w podeszłym wieku,
 - 8) przedawkowanie (objawy, postępowanie, antydotum),
 - 9) ostrzeżenia specjalne,
 - 10) wpływ na zdolność kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługi urządzeń będących w ruchu.
6. Dane farmaceutyczne:
 - 1) niezgodności chemiczne i fizyczne,
 - 2) trwałość środka farmaceutycznego w danej postaci, a w razie potrzeby również trwałość po rozpuszczeniu lub po otwarciu opakowania,
 - 3) specjalne uwagi odnośnie do sposobu przechowywania,
 - 4) opis opakowania bezpośredniego i zewnętrznego,
 - 5) data i podpis wytwórcy (wnioskodawcy).
- C. Opracowania specjalistów w zakresie oceny:
 - 1) dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej,
 - 2) dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej,
 - 3) dokumentacji klinicznej.

Część II. Szczegółowa dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna

A. Skład środka farmaceutycznego i proponowany sposób opakowania

1. Skład środka farmaceutycznego

Nazwa/y	Dawka (ilość jednostek, stężenie) w jednostce postaci leku	Funkcja (typ substancji)	Określenie jakości (norm, np. FP IV)
Substancja/e czynna/e			
Substancja/e pomocnicza/e			

2. Postać/ie do stosowania klinicznego.
3. Charakterystyka farmaceutyczna środka.
4. Opakowanie (pojemnik, naczynie), podać krótki opis, stosowane tworzywo, jakość, sposób zamknięcia, sposób otwarcia i inne.
- B. Skrótowy opis metody otrzymywania substancji czynnej środka farmaceutycznego
- C. Kontrola surowców użytych do wytwarzania środka farmaceutycznego
 1. Substancja/e czynna/e:
 - 1) wyszczególnienie badań kontrolnych potwierdzających tożsamość,
 - 2) substancja/e opisana/e w farmakopei,
 - 3) substancja/e nie opisana/e w farmakopei,
 - 4) charakterystyka fizykochemiczna i biologiczna,
 - 5) próby stwierdzające tożsamość,
 - 6) badania czystości (włączając: określenie dopuszczalnych granic zanieczyszczeń zidentyfikowanych i zanieczyszczeń nie zidentyfikowanych oraz całkowitą ilość występujących zanieczyszczeń nie zidentyfikowanych).
 2. Szczegółowe dane o substancji czynnej:
 - 1) nazewnictwo:
 - a) nazwa międzynarodowa,
 - b) nazwa chemiczna,
 - c) inne nazwy,
 - d) kod/y laboratoryjny/e substancji czynnej stosowany/e w badaniach,
 - 2) opis ogólny:
 - a) postać fizyczna,
 - b) wzór strukturalny (włączając konformacje dla makromolekuł),
 - c) wzór sumaryczny,
 - d) masa cząsteczkowa,
 - e) chiralność,
 - 3) wytwarzanie:
 - a) nazwa i adres wytwórcy/ów,
 - b) ogólny opis wytwarzania,
 - c) stosowane katalizatory,
 - d) etapy oczyszczania,
 - 4) kontrola jakościowa w czasie wytwarzania:
 - a) kontrola materiałów wyjściowych,

- b) kontrola międzyoperacyjna produktów pośrednich (jeżeli występuje),
 - 5) wykonywane badania wytworzonej substancji:
 - a) charakterystyka chemiczna,
 - b) potwierdzenie budowy chemicznej (drogą syntezy, produkty pośrednie, analiza elementarna, spektrometria masowa, inne),
 - c) możliwa izomeria,
 - d) charakterystyka fizyko-chemiczna (rozpuszczalność, polimorfizm i inne),
 - e) uwiarygodnienie i uzasadnienie wyboru stosowanych metod analitycznych oraz określenie użytych wzorców,
 - 6) charakterystyka zanieczyszczeń:
 - a) zanieczyszczenia mogące pochodzić ze stosowanej drogi syntezy,
 - b) stosowane metody analityczne dla stwierdzenia zanieczyszczeń i granice ich wykrywalności,
 - c) stwierdzone zanieczyszczenia i ich formy strukturalne,
 - 7) wyniki badań analitycznych szarż.
3. Charakterystyka składników dodatkowych:
- 1) stosowane metody oznaczeń analitycznych:
 - a) składników opisanych w farmakopei,
 - b) składników nie opisanych w farmakopei,
 - 2) wyniki badań analitycznych.
4. Opakowanie bezpośrednie:
- 1) opis materiału użytego do opakowania bezpośredniego i konstrukcja (budowa),
 - 2) wymagania jakościowe i metody badań analitycznych,
 - 3) wyniki badań analitycznych.
5. Dla szczegółowego określenia danych substancji czynnej, o których mowa w ust. 2 pkt 3 lit. b)—d) oraz pkt 4—6, wytwarzanej w procesach biologicznych (biotechnologicznych), należy podać odpowiednio:
- 1) składniki medium hodowlanego i innych dodatków,
 - 2) sposób kontroli międzyoperacyjnej produktów pośrednich (jeżeli występują),
 - 3) sposób kontroli szczepu hodowlanego,
 - 4) sposób kontroli składników medium hodowlanego i innych dodatków,
 - 5) charakterystykę materiałów używanych podczas oczyszczania,
 - 6) charakterystykę wytwarzania i badania wytworzonego produktu:
 - a) wektor ukierunkowujący szczep komórkowy, wprowadzenie wektora ukierunkowującego i jego status,
 - b) określenie stabilności poszczególnych sekwencji i stabilność klonowania genów, łącznie ze sposobami kontroli,
 - c) strategię ekspresji,
 - d) bank szczepu wyjściowego,
 - e) stabilność szczepu wyjściowego (charakterystyka wektora, nawet do końca procesu produkcyjnego),
 - f) modyfikacje potranslacyjne,
- 7) dane strukturalne dla substancji czynnej/ych,
 - 8) kryteria biologiczne i fizykochemiczne,
 - 9) charakterystykę analityczną i jej sprawdzenie, łącznie z uzasadnieniem wyboru stosowanych metod i standardów.
6. Dla szczegółowego określenia substancji czynnej, o której mowa w ust. 2 pkt 3 lit. b)—d) oraz pkt 4—6, otrzymywanej z surowców roślinnych należy podać odpowiednio:
- 1) nazwę surowca roślinnego — geograficzne pochodzenie surowca roślinnego — użyte części rośliny:
 - a) opis surowca roślinnego (makroskopowy i mikroskopowy lub powołanie się na farmakopeę lub podręczniki naukowe),
 - b) zawartość substancji czynnych, wyniki oznaczeń analitycznych substancji czynnych oraz charakterystykę fizyczną,
 - 2) wyniki badania odnośnie do zafałszowania surowca i zanieczyszczeń,
 - 3) charakterystykę stosowanych metod analitycznych i ich sprawdzenie, łącznie z uzasadnieniem wyboru stosowanych metod i stawianych im wymagań,
 - 4) charakterystykę środków farmaceutycznych otrzymanych z surowców roślinnych (np. wyciąg suchy):
 - a) analizę chemiczną (jakościową i ilościową),
 - b) charakterystykę stosowanych metod analitycznych i ich sprawdzenie, łącznie z uzasadnieniem wyboru testów i stawianych wymagań,
 - 5) inne wykonane badania,
 - 6) charakterystykę występujących zanieczyszczeń:
 - a) stosowane metody wykrycia zanieczyszczeń przez: drobnoustroje i wytwarzane przez nich produkty, pestycydy, fumiganty, metale toksyczne, substancje radioaktywne i inne,
 - b) potencjalne zafałszowania,
 - c) inne badania.
- D. Badania kontrolne produktów pośrednich (jeżeli wskazane)
- E. Badania kontrolne wyrobu gotowego
1. Wymagania jakościowe i stosowane metody badań analitycznych:
 - 1) badania dopuszczające do obrotu podczas wytwarzania (charakterystyka ogólna, określenie wzorów),
 - 2) metody kontroli:
 - a) szczegółowy opis oznaczeń jakościowych i ilościowych dla wytworzonego wyrobu (włączając odpowiednie metody biologiczne i mikrobiologiczne) wraz z innymi badaniami zgodnie z monografią Farmakopei Polskiej, a w przypadku braku

takiej monografii w Farmakopei Polskiej — zgodnie z innymi farmakopeami przewidzianymi dla danego środka farmaceutycznego,

- b) stwierdzenie tożsamości,
- c) badania czystości,
- 3) oznaczenia farmaceutyczne inne (np. rozpuszczalność),
- 4) identyfikacja i oznaczenie substancji pomocniczych:
 - a) badania identyfikacyjne barwników dopuszczonych do stosowania w wytwarzaniu danego środka farmaceutycznego,
 - b) badania identyfikacyjne środków konserwujących, wraz z określeniem dolnej i górnej granicy zawartości.
2. Szczegółowa charakterystyka badań analitycznych wytworzonych szarż, sprawdzenie stosowanych metod analitycznych, uzasadnienie ich wyboru oraz charakterystyka użytych wzorców.
3. Analiza szarż:
 - 1) opis badanych szarż (data i miejsce wytwarzania, wielkość, przeznaczenie szarży),
 - 2) wyniki badań analitycznych szarż.
- F. Oznaczenia trwałości
 1. Oznaczenia trwałości substancji czynnej.
 2. Badane serie (szarże).
 3. Metody badań.
 4. Test przyspieszonego starzenia.
 5. Badania w warunkach normalnych.
 6. Stosowane metody analityczne:
 - 1) stosowane metody analityczne przy oznaczaniu substancji czynnej,
 - 2) stosowane metody analityczne przy oznaczaniu produktów rozkładu.
 7. Sprawdzenie stosowanych metod analitycznych, łącznie z określeniem granic wykrywalności.
 8. Wyniki oznaczeń.
 9. Wnioski.
 10. Oznaczenia trwałości wyrobu gotowego:
 - 1) wymagania jakościowe wyrobu gotowego w proponowanym okresie trwałości,
 - 2) badane szarże,
 - 3) metody badań trwałości wyrobu gotowego,
 - 4) wyniki badań trwałości — charakterystyka fizyczna, chemiczna, chromatograficzna, mikrobiologiczna, produkty rozpadu, wraz z charakterystyką oddziaływania opakowania bezpośredniego na substancję czynną,
 - 5) ocena metod badań analitycznych stosowanych w badaniach trwałości:
 - a) opis metod analitycznych,
 - b) sprawdzenie stosowanych metod badań analitycznych, łącznie z określeniem granic wykrywalności,

- 6) wnioski,
- 7) okres trwałości i warunki przechowywania,
- 8) okres trwałości po rozpuszczeniu lub pierwszym otwarciu opakowania wyrobu gotowego.

G. Inne badania

Należy podać inne informacje dotyczące badań farmaceutycznych (np. uwalnianie substancji czynnej z danej postaci i inne) oraz stosowane metody analityczne.

Wszystkie metody badań analitycznych wymienione w części II, obejmującej dokumentację chemiczną, farmaceutyczną i biologiczną, powinny być opisane z takimi szczegółami, żeby mogły być odtworzone i powtórzone w razie potrzeby. Wszystkie stosowane metody badań analitycznych powinny być sprawdzone (przetestowane). Należy podać wyniki testowania stosowanych metod.

Część III. Wyniki badań toksykologicznych i farmakologicznych

W odniesieniu do każdego przeprowadzonego badania należy określić:

- 1) zwierzęta użyte w badaniach (gatunek, szczep, płeć, wiek, masę, inne),
- 2) użyty do badań środek farmaceutyczny (numer szarży, jakość szarży i inne),
- 3) warunki, w których przeprowadzono badania (łącznie z dietą i warunki hodowli zwierząt),
- 4) wyniki badań.

A. Toksyczność ostra

B. Toksyczność przedłużona

1. Badania toksyczności podostrej (do 3 miesięcy).
2. Badania toksyczności przewlekłej (powyżej 3 miesięcy).

C. Badanie wpływu na reprodukcję

1. Płodność i oddziaływanie na reprodukcję.
2. Embriotoksyczność.
3. Toksyczność okołourodzeniowa i pourodzeniowa.

D. Oznaczenia działania mutagennego

1. In vitro.
2. In vivo.

E. Oznaczenia działania karcinogennego (onkogennego)

F. Farmakodynamika

1. Działanie farmakodynamiczne w odniesieniu do proponowanych wskazań.
2. Działanie farmakodynamiczne ogólne.
3. Interakcje.

G. Farmakokinetyka

1. Farmakokinetyka po podaniu jednorazowym.
2. Farmakokinetyka po podaniu wielokrotnym.
3. Dystrybucja u normalnych i ciężarnych zwierząt (np. autoradiografia).
4. Biotransformacja.

H. Działanie miejscowe**I. Inne informacje (nie ujęte w części III)****Część IV. Wyniki badań klinicznych****A. Wyniki badań klinicznych I i II fazy****1. Farmakodynamika.**

W odniesieniu do każdego przeprowadzonego badania należy podać:

- 1) streszczenie,
- 2) szczegółowy plan badań,
- 3) uzyskane wyniki łącznie z:
 - a) charakterystyką badanej populacji,
 - b) wynikami badań skuteczności działania,
 - c) klinicznymi i biologicznymi wynikami badań w zakresie bezpieczeństwa (w tym tabelaryczne zestawienie wyników),
- 4) analizę uzyskanych wyników,
- 5) wnioski,
- 6) piśmiennictwo (jeżeli niezbędne).

2. Farmakokinetyka i bioekwiwalentność:

- 1) wyniki badań powinny być zestawione odpowiednio dla badanych grup:
 - a) zdrowi,
 - b) chorzy,
 - c) specjalne grupy chorych (np. chorzy w podeszłym wieku, chorzy z niewydolnością nerek),
- 2) dla każdego z tych badań, o których mowa w pkt 1, należy przedłożyć:
 - a) streszczenie,
 - b) szczegółowy plan badań,
 - c) wyniki,
 - d) wnioski,
 - e) piśmiennictwo.

B. Wyniki badań klinicznych III fazy**1. Wyniki badań klinicznych.**

Dla każdego przeprowadzonego badania należy przedłożyć:

- 1) streszczenie,
- 2) szczegółowy opis głównych etapów planu badań (protokół) i stosowanych metod analitycznych,

3) wyniki badań końcowych (lub pośrednich) zawierające:

- a) charakterystykę badanej populacji,
- b) uzyskane wyniki,
- c) wyniki monitorowania klinicznego i biologicznego,
- d) główne kryteria oceny,
- e) inne kryteria,
- f) kliniczne i biologiczne warunki badań dotyczące bezpieczeństwa stosowania,
- g) ocenę statystyczną wyników,
- h) tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych u chorych (łącznie z klinicznymi i laboratoryjnymi wynikami badań dla poszczególnych chorych),

4) omówienie wyników,**5) wnioski,****6) w aneksie należy podać:**

- a) plan badań (jeżeli nie podano w pkt 2),
- b) dane z obserwacji chorych,
- c) wszystkie wyniki badań u poszczególnych chorych (jeżeli nie podano w pkt 3),
- d) piśmiennictwo.

2. Przedstawione dokumenty muszą zawierać wyniki wszystkich badań klinicznych, łącznie z badaniami nieukończonymi.**C. Wyniki badań klinicznych IV fazy**

1. Wyniki badań klinicznych po wprowadzeniu środka farmaceutycznego do obrotu (jeżeli dostępne).
2. Wyniki badań odnośnie do występowania działań ubocznych i niepożądanych.
3. Liczba chorych, u których stosowano dany środek farmaceutyczny.
4. Dane publikowane i nie publikowane (inne niż w części IV A i IV B).
5. Krótki opis przebiegu badań klinicznych ukończonych i badań nie ukończonych (łącznie z podaniem przyczyn nieukończenia badań oraz podaniem wszystkich szczegółów dotyczących bezpieczeństwa stosowania).
6. Inne informacje nie ujęte w ust. 1—5 opisu badań klinicznych.

Część V. Dane uzupełniające**A. Opis opakowania i druki informacyjne****1. Opakowanie:**

- 1) bezpośrednie,
- 2) zewnętrzne.

2. Oznakowanie (wzory etykiet) opakowania bezpośredniego i zewnętrznego w języku polskim.**3. Druk informacyjny w języku polskim, autoryzowany przez producenta (prospekt).****4. Druk informacyjny używany w kraju producenta.**

5. Inne druki informacyjne (np. druk informacyjny dla pacjenta, druk informacyjny dla lekarza).

B. Próbki

Do wniosku należy dołączyć deklarację dostarczenia na życzenie Komisji próbek wyrobu gotowego, substancji czynnej oraz substancji pomocniczych w ilościach niezbędnych do przeprowadzenia badań rejestracyjnych.

C. Uprawnienia do wytwarzania środków farmaceutycznych

Świadectwo wytwarzania według Zasad dobrej praktyki produkcji.

D. Uzyskane uprawnienia w zakresie wprowadzenia do obrotu danego środka farmaceutycznego

1. Kopie świadectw rejestracji w kraju wytwórcy.
2. Kopie świadectw rejestracji w krajach Wspólnoty Europejskiej.
3. Kopie świadectw rejestracji w innych krajach.

Załącznik nr 2

WYKAZ INFORMACJI I DOKUMENTÓW, JAKIE NALEŻY PRZEDŁOŻYĆ PRZY UBIEGANIU SIĘ O WPIS DO REJESTRU MATERIAŁÓW MEDYCZNYCH

Część I.

A. Dane ogólne

1. Nazwa materiału medycznego.
2. Określenie rodzaju i typu materiału medycznego.
3. Nazwa (nazwisko), adres (kod, nr telefonu):
 - 1) wytwórcy występującego z wnioskiem o wpis materiału medycznego do rejestru,
 - 2) wnioskodawcy (jeżeli nie jest wytwórcą wymienionym w pkt 1), upoważnionego przez wytwórcę do rejestracji materiału medycznego w Polsce,
 - 3) importera (jeżeli dotyczy),
 - 4) miejsca wytwarzania.
4. Spis dokumentów dołączonych do wniosku o rejestrację.
5. Data i podpis wnioskującego.

B. Ogólne dane o wyrobie

1. Nazwa materiału medycznego.
2. Skład i budowa.
3. Zastosowanie główne.
4. Zastosowanie inne.
5. Przeciwwskazania do stosowania.
6. Działania niepożądane.
7. Sposób stosowania.
8. Informacje o sposobie wyjaławiania (jeżeli dotyczy).
9. Ostrzeżenia specjalne.
10. Okres przydatności.
11. Specjalne zalecenia odnośnie do przechowywania.
12. Opis opakowania bezpośredniego i zewnętrznego.
13. Orientacyjna cena zbytu.
14. Podpis wnioskującego.

C. Opinia specjalisty o przeprowadzonych badaniach klinicznych

Część II.

A. Szczegółowe dane o wyrobie

1. Nazwa materiału,
2. Określenie podstawowego zastosowania.
3. Wykaz części składowych.
4. Opis budowy, ewentualnie schemat.
5. Skład jakościowy i ilościowy — podać wykaz użytych składników lub części, ich gatunek i producenta. Podać wykaz związków niskocząsteczkowych, dodanych do wyrobu lub naniesionych na jego części, o ile jest nim środek farmaceutyczny, podać numer wpisu do rejestru.
6. Podać numer załączonej normy zakładowej i datę jej zatwierdzenia przez producenta. Podać nazwę i numer normy międzynarodowej lub państwowej.
7. Opisać sposób otwierania opakowania bezpośredniego (jeżeli utrudniony).
8. Podać rodzaj podstawowego opakowania bezpośredniego, normy, gatunek i producenta.
9. Podać krótki opis opakowania zbiorczego i ilość oraz rodzaj wyrobów w nim zawartych.
10. Jeżeli więcej niż jeden wyrób znajduje się w opakowaniu podstawowym, podać dane jak w ust. 1—6.
11. Dla wyrobów dostarczanych w stanie niejałowym zadeklarować czystość mikrobiologiczną (maksymalny stopień skażenia drobnoustrojami).
12. Dla wyrobów podlegających wyjałowieniu przed użyciem podać warunki sterylizacji.
13. Dla wyrobów dostarczanych w stanie jałowym podać dokładne dane o warunkach procesu sterylizacji.
14. Jeżeli wyrób w celu zastosowania w leczeniu musi być połączony z innym wyrobem lub aparatem, podać

Rodzaj tkanki	Czas	Rodzaj badania													
		c	d	u	to	tp	m	p	i	hl	w	tp	k	bd	
błony śluzowe nie uszkodzone	A	x	x	x											
	B	x	x	x											
	C	x	x	x		x	x								
rany śluzówki uszkodzone	A	x	x	x											
	B	x	x	x											
	C	x	x	x		x	x								
tkanki zębowe	A	x	x	x										x	
	B	x	x				x		x					x	
	C	x	x				x		x			x	x		
tkanki wewnętrzne (miękkie i twarde)	A	x	x	x	x										
	B	x	x				x		x						
	C	x	x				x		x			x	x		
krew pośrednio	A	x	x	x				x		x	x				
	B	x	x	x				x		x	x				
	C	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x		
krew krążąca poza organizmem	A	x	x					x		x	x				
	B	x	x	x	x		x	x		x	x				
	C	x	x	x	x		x	x		x	x	x	x		
krew wewnątrzustrojowa	A	x	x	x	x			x	x	x	x				
	B	x	x	x	x		x	x	x	x	x				
	C	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	

Legenda:

A — do 24 godzin, B — do 30 dni lub wielokrotnie, C — dłużej niż 30 dni, c — cytotoksyczność, d — drażnienie, u — uczulenie, to — toksyczność ostra, tp — toksyczność podostra, m — mutagenność, p — pirogenność, i — implantacja, hl — hemoliza, w — wpływ na krew, tp — toksyczność przewlekła, k — karcinogenność, bd — biodegradacja.

B. Sposób podawania wyników

W odniesieniu do każdego przeprowadzonego badania należy podać:

- 1) wzorce pozytywne i negatywne, ewentualnie materiał porównawczy,
- 2) użyty do badań materiał biologiczny (np. komórki, tkanki, zwierzęta),
- 3) warunki, w których przeprowadzono badania (łącznie z hodowlą),
- 4) sposób przygotowania materiału medycznego do badań,
- 5) warunki ekstrakcji materiału medycznego (jeżeli dotyczy),
- 6) numer(y) serii wyrobu badanego.

C. Kolejność podawanych wyników

Wyniki badań należy podać w następującej kolejności:

- 1) badania toksyczności ostrej,
- 2) badania toksyczności przedłużonej:
 - a) badania toksyczności podostrej (do 3 miesięcy),
 - b) badania toksyczności przewlekłej (powyżej 3 miesięcy),
- 3) oznaczenie działania mutagennego:
 - a) in vitro,
 - b) in vivo,
- 4) oznaczenie działania karcinogennego,
- 5) badania tolerancji biologicznej:
 - a) działania cytotoksycznego,

- b) działania uczulającego (alergizującego),
- c) działania hemolizującego,
- d) zgodności z krwią,
- e) tolerancji po implantacji (wszczepieniu),
- f) działania gorączkotwórczego,
- g) działania ogólnego,
- 6) określenie możliwości wchłaniania (resorpcji) przez organizm, określenie biodegradacji materiału,
- 7) określenie działania miejscowo drażniącego,
- 8) inne wyniki badań (np. wpływu na reprodukcję, miazgę zębową itp.).

D. Omówienie uzyskanych wyników badań biologicznych

Część IV.

Wyniki badań klinicznych

- 1. Opis prowadzonych badań, tolerancji i biodegradacji.
- 2. Szczegółowe wyniki badań klinicznych, łącznie z podaniem opisów chorych, u których wystąpiły objawy działań niepożądanych.
Opis należy sporządzić zgodnie z zaleceniami zawartymi w części IV B załącznika nr 1.
- 3. Praktyczno-użytkowe obserwacje kliniczne.
- 4. Ogólna charakterystyka wyników prowadzonych badań klinicznych.

Część V.

A. Opis opakowania i druki informacyjne

- 1. Wzory opakowania jednostkowego.

- 2. Wzory opakowania zewnętrznego.
- 3. Wzory nadruków umieszczonych na wyrobie oraz wzory etykiet i nadruków umieszczonych na opakowaniu bezpośrednim i jednostkowym w języku polskim.
- 4. Dla materiałów importowanych — podać informacje o sposobie kodowania numeru serii i daty ważności.
- 5. Ulotka informacyjna dołączona do opakowania jednostkowego w języku polskim (autoryzowana przez wytwórcę):
 - 1) ulotka w języku oryginalnym producenta,
 - 2) inne druki informacyjne (np. dla pacjenta).
- 6. Orientacyjna cena zbytu opakowania jednostkowego.

B. Próbkki

- 1. Wykaz załączonych próbek i ich krótki opis.
- 2. Deklaracja dostarczenia, na życzenie Komisji, próbek wyrobu gotowego oraz składników i substancji wzorcowych w ilościach niezbędnych do przeprowadzenia badań rejestracyjnych.

C. Uprawnienia do wytwarzania materiału medycznego

Świadectwo wytwarzania według Zasad dobrej praktyki produkcji.

D. Uzyskane uprawnienia w zakresie wprowadzenia do obrotu danego materiału medycznego

- 1. Kopie świadectw rejestracji w kraju wytwórcy.
- 2. Kopie świadectw rejestracji w krajach Wspólnoty Europejskiej.
- 3. Kopie świadectw rejestracji w innych krajach.