

1358**ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia 11 sierpnia 2005 r.

w sprawie określenia grup produktów leczniczych oraz wymagań dotyczących dokumentacji wyników badań tych produktów

Na podstawie art. 17 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

Rozdział 1**Przepisy ogólne**

§ 1. Rozporządzenie określa grupy produktów leczniczych podlegających badaniom w procesie dopuszczenia do obrotu obejmujących produkty: radiofarmaceutyczne, lecznicze roślinne, lecznicze homeopatyczne inne niż te, o których mowa w art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne, lecznicze przeznaczone do specjalnych celów żywieniowych i antyseptyki oraz wymagania dotyczące dokumentacji wyników badań jakościowych: chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych, a także farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych.

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 11 czerwca 2004 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 134, poz. 1439).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004 r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703 oraz z 2005 r. Nr 94, poz. 787.

§ 2. Ilekroć w rozporządzeniu jest mowa o:

- 1) markerach — należy przez to rozumieć składniki substancji roślinnych, przetworów roślinnych lub produktów leczniczych roślinnych, przydatne do celów kontrolnych, niezależnie od tego, czy wykazują aktywność terapeutyczną;
- 2) składnikach o znanej aktywności terapeutycznej — należy przez to rozumieć substancje lub grupy substancji, powszechnie akceptowane — udokumentowane bibliograficznie jako mające istotny udział w aktywności terapeutycznej substancji roślinnych, przetworów roślinnych i produktów roślinnych;
- 3) standardyzacji — należy przez to rozumieć doprowadzenie przetworu roślinnego lub produktu leczniczego roślinnego do określonej zawartości składnika lub grupy składników o znanej aktywności terapeutycznej odpowiednio przez dodanie substancji pomocniczych lub przez zmieszanie przetworów roślinnych;
- 4) ustawie — należy przez to rozumieć ustawę z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne.

Rozdział 2

Produkty radiofarmaceutyczne

§ 3. Do grupy produktów radiofarmaceutycznych należą:

- 1) gotowe do użycia produkty radiofarmaceutyczne, zawierające w składzie radionuklid, przeznaczone do celów diagnostycznych lub terapeutycznych i spełniające ogólne wymagania dla produktów leczniczych;
- 2) zestawy do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego, zwane dalej „zestawami do znakowania”, nieradioaktywne komponenty do łączenia z komponentami radioaktywnymi;
- 3) radionuklidy stosowane do znakowania innych substancji przed zastosowaniem.

§ 4. 1. Dokumentacja wyników badań chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych produktu radiofarmaceutycznego zawiera:

- 1) opis metod badań, zapewniający możliwość ich odtworzenia w badaniach kontrolnych;
- 2) opis aparatury specjalistycznej i wyposażenia ze schematem, jeżeli dotyczy, skład stosowanych odczynników chemicznych oraz sposób ich przygotowania, jeżeli jest to konieczne.

2. W przypadku metod badań zawartych w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej — opisy, o których mowa w ust. 1 pkt 2, można zastąpić przez odniesienie do odpowiedniej farmakopei.

§ 5. Dokumentacja opakowania produktu radiofarmaceutycznego zawiera dane dotyczące:

- 1) opakowania bezpośredniego;
- 2) urządzenia, z którego pacjent będzie przyjmował produkt radiofarmaceutyczny, dostarczanego razem z tym produktem;
- 3) sposobu zamknięcia — w przypadku pojemnika;
- 4) bezpieczeństwa opakowania zawierającego radionuklidy zgodnie z wymogami bezpieczeństwa transportu materiałów radioaktywnych, określonymi w załączniku A do Umowy europejskiej dotyczącej międzynarodowego przewozu drogowego towarów niebezpiecznych (ADR), sporządzonej w Genewie dnia 30 września 1957 r. (Dz. U. z 2002 r. Nr 194, poz. 1629).

§ 6. 1. Dokumentacja wyników badań jakościowych dotycząca składu produktu radiofarmaceutycznego zawiera, w przypadku:

- 1) zestawu do znakowania, który jest przeznaczony do znakowania radionuklidem poza miejscem wytwarzania — substancję czynną, która jest częścią składu przeznaczoną do wiązania radionuklidów lub stanowiącą jego nośnik;
- 2) gotowego do użycia produktu radiofarmaceutycznego — substancję czynną będącą radionuklidem oraz częścią składu, przeznaczoną do wiązania radionuklidu lub stanowiącą jego nośnik;
- 3) generatora radionuklidu — substancję czynną będącą macierzystym i pochodnym radionuklidu.

2. Dokumentacja wyników badań jakościowych dotycząca składu produktu radiofarmaceutycznego zawiera w przypadku radionuklidów dane dotyczące:

- 1) właściwości fizycznych radionuklidu;
- 2) zanieczyszczeń;
- 3) nośnika;
- 4) aktywności właściwej;
- 5) przeznaczenia i sposobu postępowania.

§ 7. 1. Dokumentacja wyników badań zawierająca skrócony opis metod otrzymywania substancji czynnej produktu radiofarmaceutycznego zawiera dane ilościowe dotyczące substancji czynnych i pomocniczych, w tym:

- 1) aktywność promieniotwórczą radionuklidu;
- 2) stężenie promieniotwórcze;
- 3) aktywność właściwą radionuklidu;
- 4) ilościowe określenie masy jednostkowej części składu, która jest przeznaczona do wiązania radionuklidu lub stanowi jego nośnik.

2. W odniesieniu do danych, o których mowa w ust. 1, w przypadku preparatów do wstrzykiwań podaje się minimalną i maksymalną dawkę radioaktywności oraz, jeżeli jest to możliwe, masę każdej substancji czynnej przypadającej na jednostkowe opakowanie.

3. W przypadku zestawu do znakowania, w dokumentacji wyników badań kontrolnych produktów pośrednich użytych w czasie wytwarzania podaje się szczegółowe dane dotyczące wszystkich składników istotnych dla procesu znakowania radionuklidami, łącznie z ich funkcją.

4. Dla radionuklidów aktywność promieniotwórczą należy wyrażać w bekerelach (Bq) na określony dzień oraz podawać godzinę kalibracji z uwzględnieniem strefy czasowej, jeżeli jest to konieczne; należy podać rodzaj promieniowania radionuklidu.

5. W przypadku produktów radiofarmaceutycznych substancje czynne występujące w postaci związków chemicznych, w tym soli i wodzianów, lub związków pochodnych opisuje się ilościowo przez podanie ich masy całkowitej oraz masy aktywnych części cząsteczki, jeżeli ma to zastosowanie.

6. W przypadku produktów radiofarmaceutycznych zawierających alergeny szczegółowe dane ilościowe podaje się w jednostkach wyrażających aktywność biologiczną, z wyjątkiem produktów zawierających alergeny, dla których stężenie wyraża się w jednostkach masy na jednostkę objętości.

§ 8. 1. Dokumentacja dotycząca badań jakościowych nad nowym produktem radiofarmaceutycznym zawiera:

- 1) uzasadnienie wyboru składu, składników i opakowania bezpośredniego oraz funkcji substancji pomocniczych w produkcie końcowym;
- 2) informacje potwierdzające wydajność otrzymywania produktu radiofarmaceutycznego poprzez znakowanie stosownym radionuklidem;
- 3) w przypadku zestawów radiofarmaceutycznych — specyfikację dotyczącą warunków znakowania, minimalną i maksymalną aktywność dodawanego radionuklidu oraz objętość końcową, pH i temperaturę;
- 4) dane dotyczące obserwowanych i spodziewanych zanieczyszczeń radiochemicznych i chemicznych znakowanego produktu;
- 5) instrukcję dotyczącą sporządzania produktu radiofarmaceutycznego poprzez znakowanie radionuklidem u odbiorcy, łącznie ze stosownymi procedurami kontroli jakości otrzymywanego produktu radiofarmaceutycznego gotowego do użycia.

2. Do dokumentacji, o której mowa w ust. 1, załącza się uzasadnienie dla zastosowanych nadmiarów substancji pomocniczych; uzasadnienie powinno zawierać dane naukowe z badań produktu radiofarmaceutycznego.

3. W przypadku produktu radiofarmaceutycznego należy podać, że materiał, z którego wykonane jest opakowanie bezpośrednio i jego zamknięcie, jest obojętny chemicznie, lub zamieścić stosowne ostrzeżenie w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jeżeli występuje lub może występować oddziaływanie materiału na produkt radiofarmaceutyczny.

4. W przypadku generatorów radionuklidów w dokumentacji wyników badań umieszcza się dane dotyczące wpływu jakości i stanu komponentów systemu generatora, w tym również fiolek próżniowych i eluentu na jakość otrzymywanego eluatu z generatora.

§ 9. Dokumentacja dotycząca skróconego opisu metody otrzymywania produktu radiofarmaceutycznego zawiera w szczególności:

- 1) wykaz etapów wytwarzania, umożliwiających ocenę, czy procesy stosowane przy wytwarzaniu postaci farmaceutycznej nie powodują niepożądanych zmian w składnikach;
- 2) pełne informacje o środkach ostrożności podjętych w celu zagwarantowania jednorodności produktu końcowego — w przypadku produkcji ciągłej;
- 3) obowiązujący przepis wytwarzania wraz z podaniem:
 - a) ilościowych szczegółowych danych o wszystkich używanych substancjach wraz z podaniem wszystkich substancji, które ulegają odparowaniu w czasie procesu wytwarzania; ze względu na postać farmaceutyczną ilość niektórych substancji pomocniczych można podawać w przybliżeniu,
 - b) nadmiarów, z których każdy powinien być wymieniony i uzasadniony;
- 4) wskazanie etapów wytwarzania, na których pobierane są próbki do badań kontrolnych w trakcie procesu wytwarzania, jeżeli z innych danych znajdujących się w dokumentach załączonych do wniosku o dopuszczenie do obrotu wynika konieczność przeprowadzania takich badań w celu kontroli jakości produktu końcowego;
- 5) dane doświadczalne dotyczące walidacji procesu wytwarzania, a w szczególności procesu, w którym zastosowano niestandardową metodę wytwarzania lub gdy zastosowana metoda wytwarzania jest krytyczna dla produktu;
- 6) szczegóły procesu wyjąławiania lub stosowanego postępowania aseptycznego w przypadku jałowych produktów leczniczych;
- 7) szczegółowe dane dotyczące wytwarzania zestawu do znakowania oraz zalecenia dotyczące końcowego procesu przygotowania radioaktywnego produktu radiofarmaceutycznego dla zestawów do znakowania;
- 8) w przypadku radionuklidów — omówienie reakcji jądrowych związanych z ich otrzymywaniem i rozpadem;

9) w przypadku produktów radiofarmaceutycznych stosowanych w technice PET, otrzymywanych w automatycznych liniach produkcyjnych — szczegółowy opis wszystkich etapów wytwarzania, włącznie z procedurą czyszczenia linii produkcyjnej i metod mających na celu zapobieżenie kontaminacji.

§ 10. W przypadku substancji czynnej produktu radiofarmaceutycznego, będącej materiałem wyjściowym, wytwarzanej przez wytwórcę niebędącego podmiotem odpowiedzialnym, która:

- 1) nie jest opisana w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej ani w żadnej innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej,
- 2) jest opisana w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, ale została wytworzona metodą mogącą pozostawić zanieczyszczenia niewymienione w monografii farmakopealnej i dla której monografia nie jest właściwa, aby odpowiednio kontrolować jej jakość

— podmiot odpowiedzialny może ustalić, że szczegółowe dane dotyczące metody wytwarzania, kontroli jakości podczas wytwarzania i powtarzalności procesu zostaną dostarczone przez wytwórcę substancji czynnej bezpośrednio do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwanego dalej „Prezesem Urzędu”.

§ 11. W dokumentacji wyników badań jakościowych podaje się w przypadku:

- 1) produktów radiofarmaceutycznych — dane dotyczące materiałów wyjściowych obejmujących materiały tarczowe do napromieniania;
- 2) generatorów — dane dotyczące badania radionuklidów macierzystych i pochodnych; dla eluatów z generatora należy udokumentować badania macierzystych radionuklidów i innych składników systemu generatora;
- 3) produktów radiofarmaceutycznych zawierających krótkożyciowe radionuklidy — dane dotyczące czystości i metod kontroli materiałów wyjściowych oraz reagentów, dla których następuje zwolnienie serii przed zakończeniem badań produktu końcowego, w szczególności w przypadku produktów radiofarmaceutycznych stosowanych w metodzie pozytronowej tomografii emisyjnej.

§ 12. W dokumentacji produktu radiofarmaceutycznego wytworzonego z materiałów biologicznych podmiot odpowiedzialny wykazuje, że produkt radiofarmaceutyczny jest wytwarzany metodami mającymi na celu zmniejszenie ryzyka przenoszenia chorób zakaźnych, w szczególności gąbczastych encefalopatii zwierzęcych, uwzględniając w tym zakresie stan wiedzy naukowej w chwili składania wniosku.

§ 13. Dokumentacja obejmuje szczegółowe dane związane z badaniami kontrolnymi produktu radiofarmaceutycznego, które mogą być przeprowadzane na pośrednim etapie procesu wytwarzania.

§ 14. 1. Do wniosku o dopuszczenie do obrotu należy dołączyć wykaz badań kontrolnych, które są przeprowadzane rutynowo dla każdej serii produktu końcowego. W przypadku badań kontrolnych produktu końcowego nieprzeprowadzanych rutynowo należy określić częstotliwość ich wykonywania. Należy podać wymagania obowiązujące przy zwalnianiu serii.

2. Informacje i dokumenty dołączone do wniosku o dopuszczenie do obrotu powinny zawierać szczegółowe dane dotyczące badań kontrolnych produktu końcowego przy zwolnieniu serii.

3. W przypadku produktów radiofarmaceutycznych opisuje się czystość radionuklidową, czystość radiochemiczną i aktywność właściwą. W przypadku aktywności promieniotwórczej odchylenie od aktywności, która jest podana na etykiecie, nie powinno przekraczać $\pm 10\%$.

4. W przypadku generatorów radionuklidów są wymagane szczegółowe dane dotyczące badania radionuklidów macierzystych i pochodnych. Dla eluatów z generatora należy dostarczyć informacje dotyczące badań macierzystych radionuklidów i innych składników systemu generatora.

5. W przypadku zestawów specyfikacje produktu końcowego zawierają badania dotyczące działania produktu po znakowaniu radionuklidem. Dołącza się badania czystości radiochemicznej i radionuklidowej znakowanego składnika. Każdy materiał istotny dla procesu znakowania należy zidentyfikować i oznaczyć jego zawartość.

6. W przypadku radionuklidów stosowanych do znakowania innych substancji, przed zastosowaniem podaje się własności fizyczne radionuklidu, prawdopodobne zanieczyszczenia, nośnik, aktywność właściwą oraz przeznaczenie i sposób postępowania.

§ 15. Szczegółowe informacje oraz dokumenty dotyczące badań trwałości dołączane do wniosku o dopuszczenie do obrotu zawierają:

- 1) opis badań, na podstawie których podmiot odpowiedzialny zaproponował: okres ważności, zalecane warunki przechowywania i specyfikację obowiązującą do końca okresu ważności;
- 2) badania stabilności gotowych do użycia produktów radiofarmaceutycznych, które powinny uwzględniać minimalne i maksymalne stężenie promieniotwórcze oraz objętość produktu końcowego;
- 3) wyniki badań, uzasadniające proponowany okres ważności w zalecanych warunkach przechowywania i specyfikację dla produktu końcowego, obowiązującą do końca okresu ważności w zalecanych warunkach przechowywania;

- 4) maksymalną dopuszczalną zawartość produktów rozkładu — zanieczyszczeń radiochemicznych do końca okresu ważności;
- 5) informacje dotyczące stabilności, które podaje się dla generatorów radionuklidów, zestawów do znakowania oraz produktów znakowanych radionuklidami;
- 6) wyniki badań wzajemnych oddziaływań między produktem radiofarmaceutycznym a opakowaniem bezpośrednim we wszystkich przypadkach, w których ryzyko takich oddziaływań uważane jest za możliwe; dotyczy to zwłaszcza preparatów przeznaczonych do podania pozajelitowego lub aerozoli przeznaczonych do użytku wewnętrznego;
- 7) udokumentowanie stabilności produktów radiofarmaceutycznych w okresie stosowania z użyciem wielodawkowych fiolek.

§ 16. 1. Dokumentacja wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych produktu radiofarmaceutycznego powinna zawierać ocenę toksyczności związaną z dawką promieniowania.

2. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności produktów radiofarmaceutycznych uwzględnia wymagania dla produktów radiofarmaceutycznych i aspekty pomiaru dawek promieniowania.

3. Należy udokumentować ekspozycję narządów na promieniowanie związaną z zastosowaniem produktu radiofarmaceutycznego.

4. Szacunkowa, pochłonięta dawka promieniowania powinna być obliczona dla określonej drogi podania, zgodnie z ustalonym i przyjętym systemem międzynarodowym.

§ 17. Dokumentacja wyników badań produktu radiofarmaceutycznego obejmuje również wyniki badań klinicznych dotyczących skuteczności działania produktu oraz występowania działań niepożądanych.

§ 18. W przypadku produktów radiofarmaceutycznych badania kliniczne są prowadzone pod nadzorem odpowiednio przeszkolonego personelu medycznego, w specjalistycznych, uprawnionych do stosowania radioizotopów, placówkach medycznych.

§ 19. Dokumentacja wyników badań produktu radiofarmaceutycznego zawiera raporty ekspertów dotyczące wyników badań jakościowych, farmakologicznych i toksykologicznych oraz klinicznych.

Rozdział 3

Produkty lecznicze roślinne

§ 20. Do grupy produktów leczniczych roślinnych należą w szczególności produkty lecznicze roślinne spełniające następujące kryteria:

- 1) są klasyfikowane jako dostępne bez recept lekarskich;

- 2) są stosowane wyłącznie zgodnie z określoną mocą lub dziennym dawkowaniem;
- 3) substancje roślinne, przetwory roślinne lub ich składniki czynne, zawarte w produkcie leczniczym roślinnym, występujące na poziomie farmakologicznie czynnym są dopuszczone do obrotu przez okres 10 lat na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub 30 lat poza terytorium Rzeczypospolitej Polskiej poprzedzających złożenie wniosku o dopuszczenie do obrotu i jest to wystarczająco udokumentowane;
- 4) posiadają wystarczające dane bibliograficzne dotyczące bezpieczeństwa i zastosowania terapeutycznego.

§ 21. 1. Dokumentacja wyników badań dotycząca składu jakościowego produktu leczniczego roślinnego obejmuje szczegółowe dane o następujących rodzajach substancji czynnych:

- 1) substancji roślinnej, w szczególności:
 - a) nazwę naukową (botaniczną) rośliny, z której jest pozyskiwana, wraz z podaniem autora tej nazwy, odmianą i chemotypem, jeżeli jest używany,
 - b) część rośliny,
 - c) definicję,
 - d) informacje o pochodzeniu;
- 2) przetworze roślinnym, w szczególności:
 - a) nazwę naukową (botaniczną) rośliny będącej materiałem wyjściowym do uzyskania przetworu roślinnego, wraz z podaniem autora tej nazwy, odmianą i chemotypem, jeżeli jest określony,
 - b) część rośliny,
 - c) informacje o pochodzeniu substancji roślinnej,
 - d) wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (Drug Extract Ratio — DER),
 - e) rozpuszczalniki ekstrakcyjne.

2. Składniki substancji czynnej o znanej aktywności terapeutycznej i markery są przedstawiane w postaci wzorów strukturalnych i sumarycznych wraz z podaniem masy cząsteczkowej i właściwości stereochemicznych.

3. Nazewnictwo, którym należy się posługiwać w opisie substancji czynnych produktów leczniczych roślinnych, obejmuje w przypadku:

- 1) substancji roślinnych i przetworów roślinnych, których monografie występują w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej — nazwę łacińską podaną w stosownej monografii, ze wskazaniem na daną farmakopeę;

- 2) substancji roślinnych niewymienionych w pkt 1 — nazwę naukową (botaniczną), z podaniem autora tej nazwy, odmianą i chemotypem, jeżeli jest używany;
- 3) przetworów roślinnych — nazwę tacińską według Farmakopei Polskiej.

§ 22. Dokumentacja dotycząca wyników badań składu ilościowego produktu leczniczego roślinnego dodatkowo obejmuje szczegółowe dane ilościowe dotyczące wyrażania mocy produktu leczniczego roślinnego:

- 1) w przypadku substancji roślinnej, której:
 - a) składnik aktywny terapeutycznie nie jest znany — należy podać jej masę,
 - b) składnik aktywny terapeutycznie jest znany — należy podać zakres jej masy odpowiadający ściśle określonej ilości tego składnika;
- 2) w przypadku przetworu roślinnego:
 - a) uzyskanego z materiału wyjściowego, którego składnik aktywny terapeutycznie nie jest znany — należy podać wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu,
 - b) uzyskanego z materiału wyjściowego, którego składnik aktywny terapeutycznie jest znany — należy podać zakres masy przetworu odpowiadający ściśle określonej ilości tego składnika.

§ 23. Dokumentacja wyników badań rozwojowych nad produktem leczniczym roślinnym obejmuje uzasadnienie wyboru składu, składników i opakowania bezpośredniego oraz funkcji substancji pomocniczych w produkcie końcowym; uzasadnienie powinno zawierać dane naukowe z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym. Należy przedstawić uzasadnienie dla zastosowanych nadmiarów.

§ 24. Dokumentacja dotycząca wyników badań w trakcie procesu wytwarzania produktu leczniczego roślinnego obejmuje:

- 1) opis procesu wytwarzania;
- 2) schemat blokowy procesu wytwarzania;
- 3) dane dotyczące wielkości serii;
- 4) ilościowe dane o wszystkich stosowanych substancjach, z uwzględnieniem:
 - a) danych o wszystkich dodanych substancjach, które ulegają odparowaniu w czasie procesu wytwarzania,
 - b) danych dotyczących nadmiarów, z których każdy powinien być wymieniony i uzasadniony;
- 5) dane dotyczące kontroli jakości w czasie wytwarzania:
 - a) punktów krytycznych procesu,
 - b) etapów, na których są pobierane próby do badań;

- 6) dane doświadczalne dotyczące walidacji procesu wytwarzania, jeżeli zastosowano niestandardową metodę wytwarzania lub gdy zastosowana metoda jest krytyczna dla produktu końcowego.

§ 25. Dokumentacja dotycząca wyników badań substancji czynnych użytych do wytwarzania produktu leczniczego obejmuje:

- 1) dane dokumentujące pochodzenie substancji czynnej;
- 2) informacje dotyczące procesu wytwarzania;
- 3) specyfikacje i metody badań;
- 4) walidację metod analitycznych;
- 5) wyniki badań analitycznych;
- 6) dane o substancjach wzorcowych i materiałach odniesienia, pierwotnych i innych wraz z wynikami badań analitycznych;
- 7) informacje o warunkach przechowywania i okresie ważności materiału.

§ 26. Dane dokumentujące pochodzenie substancji czynnej obejmują:

- 1) w przypadku substancji roślinnej:
 - a) określenie partii tej substancji użytej do produkcji,
 - b) informacje dotyczące zbioru ze stanu naturalnego lub uprawy (termin zbioru, potencjalne zanieczyszczenia pochodzące z uprawy, zbioru, przechowywania, a także stosowane nawozy sztuczne, pestycydy, fungicydy, fumiganty),
 - c) określenie rejonu geograficznego pochodzenia rośliny,
 - d) nazwę wytwórcy, adres miejsca wytwarzania, nazwę i adres dostawcy,
 - e) informacje dotyczące sposobu przechowywania i transportu;

2) w przypadku przetworu roślinnego:

- a) szczegółowe informacje dotyczące substancji roślinnej będącej materiałem wyjściowym do wytwarzania przetworu roślinnego wymienione w pkt 1,
- b) nazwę wytwórcy i adres miejsca wytwarzania, nazwę i adres dostawcy,
- c) informacje dotyczące sposobu przechowywania i transportu.

§ 27. Informacje dotyczące procesu wytwarzania substancji czynnej obejmują:

- 1) określenie partii tej substancji użytej do produkcji;
- 2) uprawę roślin lub zbiór ze stanu naturalnego;
- 3) nazwę i adres miejsc wytwarzania;

- 4) rejon geograficzny pochodzenia substancji roślinnej;
- 5) schemat blokowy procesu wytwarzania;
- 6) opis procesu wytwarzania;
- 7) rozpuszczalniki, odczynniki i inne substancje;
- 8) etapy oczyszczania łącznie z procesami przetwarzania, z określeniem kryteriów procesu przetwarzania, uzasadnieniem i podaniem danych dotyczących tych procesów;
- 9) sposób standardyzacji;
- 10) dane dotyczące kontroli jakości w czasie wytwarzania:
 - a) punktów krytycznych procesu,
 - b) etapów, na których pobierane są próby do badań.

§ 28. Do dokumentacji wyników badań produktów leczniczych roślinnych stosuje się odpowiednio przepis § 10.

§ 29. 1. Do specyfikacji i metod badań:

- 1) w przypadku substancji czynnej opisanej w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej — stosuje się wymagania i metody badań zawarte w monografii farmakopealnej ogólnej i szczegółowej; w uzasadnionym przypadku może być wymagana dodatkowa specyfikacja, o której mowa w pkt 2;
- 2) w przypadku substancji czynnej nieopisanej w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej — wymagana jest specyfikacja obejmująca:
 - a) w przypadku substancji roślinnej:
 - nazwę naukową rośliny (botaniczną), wraz z autorem tej nazwy i chemotypem, jeżeli jest używany,
 - część rośliny i definicję,
 - badania tożsamości obejmujące badania makroskopowe, badania mikroskopowe, metody chromatograficzne, profil chromatograficzny, metody chemiczne,
 - badania czystości obejmujące identyfikację i oznaczanie ilościowe wszystkich potencjalnych zanieczyszczeń pochodzących z upraw, zbioru, przechowywania, procesu wytwarzania i oczyszczania, w tym identyfikację substancji trujących, domieszek lub zafatszowań, oznaczanie zawartości zanieczyszczeń: metalami szkodliwymi dla zdrowia, zanieczyszczeniami nieorganicznymi, pestycydami, fungicydami, fumigantami, pierwiastkami promieniotwórczymi, mikroorganizmami i produktami wytwarzanymi przez mikroor-

ganizmy, w tym aflatoksynami, jeżeli dotyczy,

- oznaczanie zawartości składników o znanej aktywności terapeutycznej lub markerów,
- inne uzasadnione oznaczenia,

b) w przypadku przetworu roślinnego — rozdrobnionej lub sproszkowanej substancji roślinnej lub mieszanki rozdrobnionych lub sproszkowanych substancji roślinnych:

- nazwę naukową (botaniczną) rośliny, wraz z autorem tej nazwy i chemotypem, jeżeli jest używany,
- część rośliny i definicję,
- skład mieszanki,
- wyniki badań składników i ich charakterystyki fizyczne,
- badania tożsamości obejmujące badania makroskopowe, badania mikroskopowe, metody chromatograficzne, profil chromatograficzny, metody chemiczne,

— badania czystości obejmujące identyfikację i oznaczanie ilościowe wszystkich potencjalnych zanieczyszczeń pochodzących z upraw, zbioru, przechowywania, procesu wytwarzania i oczyszczania, identyfikację substancji trujących, domieszek lub zafatszowań oraz oznaczanie zawartości zanieczyszczeń: metalami szkodliwymi dla zdrowia, zanieczyszczeniami nieorganicznymi, pestycydami, fungicydami, fumigantami, pierwiastkami promieniotwórczymi, mikroorganizmami i produktami wytwarzanymi przez mikroorganizmy, w tym aflatoksynami, jeżeli dotyczy,

- oznaczanie zawartości składników o znanej aktywności terapeutycznej lub markerów,
- inne uzasadnione oznaczenia,

c) w przypadku przetworu roślinnego — wyciągu:

- nazwę,
- definicję,
- charakterystykę przetworu roślinnego obejmującą szczegółowe informacje dotyczące substancji roślinnej będącej materiałem wyjściowym do wytworzenia przetworu roślinnego, specyfikację substancji roślinnej, rozpuszczalniki ekstrakcyjne, wszystkie substancje dodatkowe, wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (Drug Extract Ratio — DER), wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości użytego rozpuszczalnika, dane o rozpuszczalności przetworu,
- zakres i metody badań przedstawione w formie stosowanej w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

2. W przypadku przetworu roślinnego, będącego surowcem do wytworzenia produktu leczniczego, dla

którego zadeklarowano kilku wytwórców, wymagane jest przedstawienie wyników badań dokumentujących równowagę przetworów roślinnych o różnym pochodzeniu, w tym profile chromatograficzne.

§ 30. Dokumentacja wyników badań substancji pomocniczych użytych do wytwarzania produktu leczniczego roślinnego obejmuje:

- 1) w przypadku substancji pomocniczych opisanych w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej wyniki badań potwierdzające zgodność z wymaganiami odpowiednich monografii;
- 2) w przypadku substancji pomocniczych nieopisanych w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub w innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej:
 - a) specyfikacje i metody badań obejmujące:
 - właściwości fizykochemiczne,
 - badania tożsamości,
 - badania czystości, z uwzględnieniem w szczególności dopuszczalnej zawartości określanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, nieokreślanych zanieczyszczeń zidentyfikowanych, pojedynczych zanieczyszczeń niezidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń zidentyfikowanych, sumy zanieczyszczeń niezdefiniowanych i sumy wszystkich zanieczyszczeń,
 - oznaczania zawartości lub szacunkowej oceny zawartości, jeżeli jest to konieczne,
 - inne uzasadnione badania,
 - b) wyniki badań analitycznych.

§ 31. Dokumentacja wyników badań opakowania bezpośredniego obejmuje:

- 1) specyfikacje i metody badań dotyczące rodzaju materiału, z którego zbudowane jest opakowanie bezpośrednie i jego budowę;
- 2) wyniki badań analitycznych.

§ 32. Dokumentacja dotycząca produktu leczniczego roślinnego obejmuje wyniki badań produktów pośrednich, jeżeli dotyczy.

§ 33. Dokumentacja wyników badań produktu końcowego przy zwolnieniu serii obejmuje:

- 1) specyfikację produktu końcowego przy zwolnieniu serii i metody badań:
 - a) badania tożsamości,
 - b) badania czystości,
 - c) oznaczenia zawartości składników o znanej aktywności terapeutycznej lub markerów,
 - d) badania postaci farmaceutycznej, w szczególności badanie uwalniania, jeżeli dotyczy,

e) badania identyfikacji i oznaczania zawartości substancji pomocniczych:

- potwierdzania tożsamości barwników dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych,
- tożsamości, zawartości i skuteczności przeciwbakteryjnej lub chemicznej substancji pomocniczych z podaniem granic zawartości,
- innych substancji pomocniczych,

f) inne uzasadnione oznaczenia;

- 2) walidację metod analitycznych i uzasadnienie wyboru tych metod;
- 3) dane o badanych seriach, z uwzględnieniem daty produkcji, miejsca wytwarzania, wielkości i przeznaczenia serii;
- 4) wyniki badań analitycznych;
- 5) dane o substancjach wzorcowych i materiałach odniesienia, pierwotnych i innych wraz z wynikami badań analitycznych.

§ 34. 1. Dokumentacja wyników badań trwałości substancji czynnej obejmuje:

- 1) dane o badanych seriach;
- 2) plan i ogólną metodykę badań trwałości;
- 3) specyfikację w okresie ważności i metody badań:
 - a) właściwości fizycznych,
 - b) właściwości chemicznych,
 - c) oznaczania zawartości produktów rozkładu lub profile chromatograficzne,
 - d) oznaczania zawartości składników o znanej aktywności terapeutycznej lub markerów,
 - e) charakterystykę układu chromatograficznego,
 - f) czystości mikrobiologicznej;
- 4) ocenę metod badań stosowanych w badaniach trwałości:
 - a) opis metod badań,
 - b) walidację metod badań;
- 5) wyniki badań, z uwzględnieniem wyników badań początkowych i produktów rozkładu lub profili chromatograficznych;
- 6) wnioski dotyczące tych badań.

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

§ 35. Dokumentacja wyników badań trwałości produktu końcowego w proponowanym okresie ważności obejmuje:

- 1) dane o badanych seriach i opakowaniu bezpośrednim;
- 2) plan i ogólną metodykę badań trwałości, w tym:
 - a) badania w czasie rzeczywistym — badania długoterminowe, prowadzone w zadeklarowanych warunkach przechowywania, w określonych przedziałach czasowych, do uzyskania danych obejmujących pełen proponowany okres ważności,
 - b) badania w innych warunkach, jeżeli dotyczy;
- 3) specyfikację produktu końcowego w okresie ważności i metody badań:
 - a) właściwości fizycznych,
 - b) właściwości chemicznych,
 - c) oznaczania zawartości produktów rozkładu lub chromatogram typu fingerprint,
 - d) oznaczania zawartości składników o znanej aktywności terapeutycznej lub markerów,
 - e) charakterystyki układu chromatograficznego,
 - f) czystości mikrobiologicznej;
- 4) charakterystykę opakowania bezpośredniego i system zamknięcia, w tym oddziaływanie pomiędzy opakowaniem i produktem leczniczym;
- 5) ocenę metod badań stosowanych w badaniach trwałości, w tym opis i walidację metod badań;
- 6) wyniki badań, z uwzględnieniem wyników badań początkowych i produktów rozkładu;
- 7) wnioski dotyczące okresu ważności i warunków przechowywania oraz okresu ważności po rekonstytucji lub pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego;
- 8) wyniki badań trwałości.

§ 36. 1. W przypadku wszystkich substancji czynnych nieopisanych w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej tożsamość składników aktywnych, o ile jest to uzasadnione, powinna być potwierdzona dwiema metodami chromatograficznymi wobec co najmniej dwóch substancji porównawczych.

2. Wszystkie wyniki badań wykonane metodami chromatograficznymi muszą być udokumentowane chromatogramami, w tym wyniki badań trwałości chromatogramami wykonanymi na wszystkich etapach trwałości.

3. W przypadku produktu leczniczego roślinnego, którego składniki terapeutycznie aktywne są znane, maksymalne dopuszczalne odchylenie ich zawartości w produkcie końcowym nie powinno przekraczać $\pm 10\%$ w okresie ważności.

§ 37. Do dokumentacji wyników badań produktów leczniczych roślinnych stosuje się odpowiednio przepis § 12.

§ 38. Dokumentacja wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych produktu leczniczego roślinnego zawiera w szczególności dane:

- 1) dotyczące substancji czynnej, publikowane w literaturze fachowej;
- 2) niezbędne do oceny bezpieczeństwa produktu.

§ 39. Dokumentacja kliniczna produktu leczniczego roślinnego zawiera:

- 1) dane publikowane w literaturze fachowej, a także dane potwierdzone przez eksperta dotyczące działania leczniczego oraz stosowania produktu leczniczego roślinnego w ciągu ostatnich 10 lat dla produktu zarejestrowanego w Rzeczypospolitej Polskiej lub 30 lat dla produktu zarejestrowanego poza terytorium Rzeczypospolitej Polskiej;
- 2) charakterystykę produktu leczniczego, z uwzględnieniem informacji, że produkt jest przeznaczony do tradycyjnego stosowania w wymienionych wskazaniach i jego skuteczność opiera się wyłącznie na długim okresie stosowania i doświadczeniu;
- 3) dane potwierdzające doświadczenie eksperta.

§ 40. Dokumentacja wyników badań produktu leczniczego roślinnego zawiera raporty ekspertów dotyczące wyników badań jakościowych, farmakologicznych i toksykologicznych oraz klinicznych.

Rozdział 4

Produkty lecznicze homeopatyczne inne niż te, o których mowa w art. 21 ust. 1 ustawy

§ 41. Do grupy produktów leczniczych homeopatycznych innych niż te, o których mowa w art. 21 ust. 1 ustawy, należą w szczególności produkty lecznicze homeopatyczne, które w oznakowaniu i w ulotce zawierają wskazania do stosowania, w tym produkty lecznicze homeopatyczne weterynaryjne, zwane dalej „produktami leczniczymi homeopatycznymi”.

§ 42. 1. Dokumentacja wyników badań dotycząca składu jakościowego produktów leczniczych homeopatycznych obejmuje szczegółowe dane jakościowe o wszystkich składnikach produktu leczniczego homeopatycznego zawierające nazwę, określenie lub opis:

- 1) homeopatycznych substancji czynnych, z uwzględnieniem symbolu rozcieńczenia: D lub DH, C lub CH, X lub XH, K, LM (Q), TM;
- 2) substancji pomocniczych niezależnie od rodzaju oraz użytej ilości, w tym barwników, środków konserwujących, środków wspomagających, stabilizatorów, substancji zagęszczających, emulgatorów, substancji smakowo-zapachowych;
- 3) danych dotyczących opakowania bezpośredniego, w tym jego rodzaju, wielkości i sposobu zamknięcia oraz urządzenia służącego do podawania pro-

duktu leczniczego, jeżeli jest dostarczane razem z produktem leczniczym homeopatycznym.

2. Nazewnictwo, którym należy się posługiwać w opisie składników produktu leczniczego homeopatycznego, obejmuje w przypadku:

- 1) substancji występujących w Farmakopei Homeopatycznej, Farmakopei Europejskiej, Farmakopei Polskiej lub farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej — główny tytuł monografii ze wskazaniem na daną farmakopeę;
- 2) innych substancji niewymienionych w pkt 1 — nazwę powszechnie stosowaną lub, jeżeli takiej nazwy nie ma, właściwe określenie naukowe; substancje nieposiadające nazw powszechnie stosowanych lub właściwego określenia naukowego należy przedstawić, opisując, w jaki sposób i z czego są one przygotowane, podając przy tym wszelkie inne niezbędne szczegóły;
- 3) barwników — określenie w kodzie „E”, o którym mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy, określających substancje pomocnicze, barwniki, środki konserwujące i przeciwutleniające dopuszczone do stosowania w produktach leczniczych.

3. Szczegółowe dane ilościowe dotyczące substancji czynnych i pomocniczych produktów leczniczych homeopatycznych, zależnie od postaci farmaceutycznej, zawierają określenie ilości: dla homeopatycznych substancji czynnych w jednostkach masy przypadających na jednostkę dawkowania lub na jednostkę masy bądź objętości, a dla substancji pomocniczych w jednostkach masy przypadających na jednostkę dawkowania lub na jednostkę masy bądź objętości.

4. Dane ilościowe dotyczące substancji czynnych zawierają w przypadku:

- 1) preparatów do wstrzykiwań — masę przypadającą na jednostkę dawkowania, uwzględniając objętość płynu uzyskiwaną z pojemnika, także po rozpuszczeniu postaci stałej, jeżeli dotyczy;
- 2) produktów leczniczych homeopatycznych podawanych w postaci kropli — masę zawartą w liczbie kropli odpowiadającej 1 ml lub 1 g produktu leczniczego homeopatycznego;
- 3) syropów, emulsji, granulatów, granulek oraz innych postaci farmaceutycznych podawanych w odmierzanych ilościach — masę przypadającą na odmierzaną ilość produktu leczniczego homeopatycznego.

5. Dokumentacja wyników badań rozwojowych nad produktem leczniczym homeopatycznym obejmuje uzasadnienie wyboru składu, składników i opakowania bezpośredniego oraz funkcji substancji pomocniczych w produkcie końcowym; uzasadnienie zawiera dane naukowe z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym homeopatycznym, w tym uzasadnienie dla zastosowanych nadmiarów, jeżeli dotyczy.

§ 43. Dokumentacja opisująca metody wytwarzania produktu leczniczego homeopatycznego zawiera w szczególności:

- 1) wykaz etapów wytwarzania, w sposób umożliwiający ocenę, czy procesy stosowane przy wytwarzaniu postaci farmaceutycznej są zgodne z zasadami określonymi w Farmakopei Homeopatycznej;
- 2) wskazanie przepisu Farmakopei Homeopatycznej, Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej zastosowanego do wytworzenia macierzystego roztworu homeopatycznego oraz odpowiedniego stopnia rozcieńczenia i dynamizacji;
- 3) przepis wytwarzania wraz z:
 - a) ilościowymi szczegółowymi danymi o wszystkich używanych substancjach z uwzględnieniem, że wymienia się również wszystkie substancje, które ulegają usunięciu w czasie procesu wytwarzania ze względu na postać farmaceutyczną; ilość niektórych substancji pomocniczych może być podana w przybliżeniu,
 - b) nadmiarami, z których każdy powinien być wymieniony i uzasadniony, jeżeli dotyczy;
- 4) dane dotyczące walidacji procesu wytwarzania;
- 5) wskazanie etapów wytwarzania, na których pobierane są próby do badań kontrolnych w czasie procesu wytwarzania;
- 6) szczegółowe dane dotyczące procesu sterylizacji lub stosowanego postępowania aseptycznego w przypadku jałowych produktów leczniczych.

§ 44. W przypadku substancji czynnej, wytwarzanej przez wytwórcę innego niż podmiot odpowiedzialny, która:

- 1) nie jest opisana w Farmakopei Homeopatycznej, Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej ani w żadnej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej,
- 2) jest opisana w Farmakopei Homeopatycznej, Farmakopei Europejskiej albo w Farmakopei Polskiej lub farmakopei uznawanej w państwie członkowskim Unii Europejskiej, gdy została wytworzona metodą mogącą pozostawić zanieczyszczenia niewymienione w monografii farmakopealnej i dla której monografia nie jest właściwa, aby odpowiednio kontrolować jej jakość

— podmiot odpowiedzialny może ustalić, że szczegółowe dane dotyczące metody wytwarzania, kontroli jakości podczas wytwarzania i walidacji procesu wytwarzania zostaną dostarczone przez wytwórcę substancji czynnej bezpośrednio do Prezesa Urzędu. W takim przypadku podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany uzyskać od wytwórcy substancji czynnej pisemne zobowiązanie o informowaniu go o każdym zamiarze wprowadzenia zmiany dotyczącej substancji czynnej, tak aby podmiot odpowiedzialny mógł wziąć na siebie odpowiedzialność za produkt leczni-

czy. Dokumenty i szczegółowe dane dotyczące tej zmiany powinny być dostarczone do Prezesa Urzędu.

§ 45. 1. Dokumentacja dotycząca materiałów wyjściowych opisanych w farmakopeach może być zastąpiona szczegółowym odesłaniem do danej farmakopei.

2. Dokumentacja dotycząca materiałów wyjściowych nieopisanych w żadnej farmakopei zawiera wykaz badań wykonanych dla serii substancji będącej materiałem wyjściowym; w przypadku gdy stosuje się inne badania niż wymienione w farmakopei, należy potwierdzić, że substancje odpowiadają wymaganiom farmakopei.

3. Materiały wyjściowe nieopisane w farmakopei opisuje się w postaci monografii, która powinna zawierać:

- 1) nazwę substancji uzupełnioną o synonimy naukowe lub handlowe, opis, zakres i metody badań w formie stosowanej w farmakopei;
- 2) metody identyfikacji;
- 3) badania czystości w odniesieniu do całkowitej sumy możliwych przewidywanych zanieczyszczeń, a w szczególności tych, które mogą mieć działanie szkodliwe, jeżeli dotyczy;
- 4) chemiczne, fizyczne lub biologiczne metody kontroli głównych składników, jeżeli dotyczy;
- 5) opis działań mających na celu pozabawienie materiałów pochodzenia zwierzęcego lub ludzkiego potencjalnych patogennych czynników;
- 6) zakres dopuszczalnych odchyłeń zawartości substancji czynnej, jeżeli dotyczy.

§ 46. Dokumentacja wyników badań biologicznych materiałów wyjściowych, takich jak: materiały otrzymywane na drodze biotechnologii, produkty krwiopochodne, mikroorganizmy, tkanki zwierzęce, komórki, wydzieliny lub płyny ustrojowe, także zmienione chorobowo oraz o działaniu immunologicznym wymaga przedstawienia:

- 1) opisu materiału biologicznego w formie monografii;
- 2) informacji na temat źródła pochodzenia materiałów, zastosowanych metod oczyszczania i inaktywacji, wraz z walidacją tych procesów;
- 3) danych dotyczących przeprowadzonych testów wykrywających zanieczyszczenia uboczne.

§ 47. Do dokumentacji wyników badań produktów leczniczych homeopatycznych stosuje się odpowiednio przepis § 12.

§ 48. W dokumentacji wyników badań przedstawia się wyniki badań trwałości macierzystych roztworów homeopatycznych użytych do wytworzenia materiałów wyjściowych produktów leczniczych homeopatycznych lub dane potwierdzające trwałość.

§ 49. Dokumentacja wyników badań zawiera informacje dotyczące macierzystych roztworów homeopatycznych, w tym:

- 1) opis wytwarzania macierzystego roztworu z powołaniem się na odpowiedni przepis farmakopealny;
- 2) wykaz badań kontrolnych oraz specyfikację wytwórcy, obejmującą wymagania jakościowe i ilościowe, jeżeli dotyczy.

§ 50. 1. Dokumentacja wyników badań zawiera dokumenty badań kontrolnych produktu końcowego, w tym:

- 1) badania produktu końcowego przy zwalnianiu serii;
- 2) specyfikację wytwórcy, zawierającą wymagania jakościowe i ilościowe, w tym badania fizykochemiczne oraz badania mikrobiologiczne jałowości i czystości; z podaniem ustalonych wartości, granic i zakresów; wraz z załączonymi metodami, które są stosowane w badaniach kontrolnych rutynowych produktu końcowego; w przypadku badań kontrolnych nieprzeprowadzanych rutynowo należy określić ich wykonywanie;
- 3) opis metod analitycznych;
- 4) walidację metod analitycznych, jeżeli dotyczy;
- 5) opis badań trwałości produktu końcowego przeprowadzonych w czasie rzeczywistym, na wystarczającej liczbie serii wyprodukowanych zgodnie z opisanym procesem produkcyjnym oraz na produktach w postaci gotowej do sprzedaży;
- 6) badania tożsamości rozpuszczalników i barwników, jeżeli dotyczy;
- 7) oznaczenie zawartości konserwantów, jeżeli dotyczy.

2. Dokumentacja wyników badań zawiera wyniki kontroli biologicznych produktów homeopatycznych, takich jak: produkty otrzymane na drodze biotechnologii, produkty immunologiczne, produkty krwiopochodne, mikroorganizmy, tkanki zwierzęce, komórki, wydzieliny lub płyny ustrojowe, także zmienione chorobowo, które nie są opisane w farmakopeach; w tym przypadku jako wytyczne należy stosować procedury i kryteria zgodności z wymaganiami publikowanymi jako zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia.

§ 51. Dokumentację toksykologiczną i farmakologiczną wyników badań surowców homeopatycznych, roztworów macierzystych oraz produktów leczniczych wykonanych z surowców, które są znane i stosowane oraz są opisane w literaturze homeopatycznej, w szczególności: Materia Medica-Boericke, Clarke, Kent, Leeser, Mezger, Staufer, Voisin, Charette, i posiadają monografię w uznanych farmakopeach homeopatycznych, przygotowuje się na podstawie literatury fachowej.

§ 52. 1. Dokumentację badań klinicznych dotyczącą surowców homeopatycznych, roztworów macierzystych oraz produktów leczniczych wykonanych z surowców, które są znane i stosowane oraz są opisane w literaturze homeopatycznej, w szczególności wymienionej w § 51, i posiadają monografię w uznanych farmakopeach homeopatycznych, przygotowuje się na podstawie literatury fachowej.

2. Dokumentacja badań klinicznych może zawierać publikowane i niepublikowane doświadczenia kliniczne, takie jak próby patogenetyczne (Homeopatyczne Badanie Leku), zbiór pojedynczych przypadków pozwalający na ocenę naukową lub naukowo udokumentowany eksperyment medyczny. Badanie kliniczne i doświadczenia kliniczne ocenia się przy współudziale lekarza z udokumentowanym doświadczeniem homeopatycznym.

§ 53. Dokumentacja wyników badań produktu leczniczego homeopatycznego zawiera raporty ekspertów dotyczące wyników badań jakościowych, farmakologicznych i toksykologicznych oraz klinicznych.

Rozdział 5

Produkty lecznicze przeznaczone do specjalnych celów żywieniowych

§ 54. Do grupy produktów leczniczych przeznaczonych do specjalnych celów żywieniowych (food for special medical purposes), zwanych dalej „produktami FSMP”, należą produkty lecznicze odpowiednio przetworzone i produkowane, o ściśle określonym składzie, przeznaczone do leczenia żywieniowego i stosowane na zlecenie i pod kontrolą lekarza, w tym produkty:

- 1) o standardowym składzie, kompletne pod względem odżywczym, które przy stosowaniu zgodnie z instrukcją wytwórcy mogą stanowić wyłączone źródło pożywienia osób, dla których są przeznaczone (diety standardowe);
- 2) kompletne, pod względem odżywczym, o składzie dostosowanym do zapotrzebowania organizmu w danej jednostce chorobowej, zaburzeniu lub stanie zdrowia, które przy stosowaniu zgodnie z instrukcją wytwórcy mogą stanowić wyłączone źródło pożywienia osób, dla których są przeznaczone (diety zmodyfikowane);
- 3) niekompletne pod względem odżywczym, o składzie standardowym lub składzie dostosowanym do zapotrzebowania organizmu w danej jednostce chorobowej, zaburzeniu lub stanie zdrowia, które nie mogą być stosowane jako jedyne źródło pożywienia osób, dla których są przeznaczone (diety cząstkowe).

§ 55. 1. Dokumentacja dotycząca wyników badań składu jakościowego produktów FSMP obejmuje szczegółowe dane:

- 1) o składnikach produktu FSMP, w tym nazwę, określenie lub opis:

a) substancji czynnych,

b) substancji pomocniczych niezależnie od rodzaju oraz użytej ilości, w szczególności barwników, środków konserwujących, środków wspomagających, stabilizatorów, substancji zagęszczających, emulgatorów, substancji smakowych, substancji zapachowych;

2) o pochodzeniu i charakterze białka lub hydrolizatów białkowych oraz tłuszczów i węglowodanów obecnych w produkcie, w tym dla białka pochodzenia roślinnego informację o wykorzystaniu roślin modyfikowanych genetycznie;

3) dotyczące opakowania bezpośredniego, w tym jego rodzaju, wielkości i sposobu zamknięcia, oraz urządzenia służącego do podawania produktu FSMP, jeżeli jest dostarczane razem z tym produktem.

2. Nazewnictwo, którym należy się posługiwać w opisie składników produktów FSMP, obejmuje w przypadku:

1) substancji występujących w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej — główny tytuł stosownej monografii, ze wskazaniem na daną farmakopeę;

2) innych substancji niewymienionych w pkt 1 — nazwę powszechnie stosowaną lub, jeżeli takiej nazwy nie ma, należy przedstawić, opisując, w jaki sposób i z czego są one przygotowywane, podając przy tym wszelkie inne niezbędne szczegóły;

3) barwników — określenie w kodzie „E”, o którym mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy, określających substancje pomocnicze, barwniki, środki konserwujące i przeciwutleniacze dopuszczone do stosowania w produktach leczniczych.

§ 56. Dokumentacja składu ilościowego dotycząca substancji czynnych produktu FSMP zawiera dane o:

1) wartości energetycznej wyrażonej w kJ i kcal oraz zawartości białka, węglowodanów i tłuszczów, wyrażonej w postaci liczbowej w 100 g lub 100 ml produktu oraz, jeżeli dotyczy, w 100 g lub 100 ml produktu gotowego do spożycia przygotowanego zgodnie z instrukcją wytwórcy; informacje te mogą być dodatkowo podane na dawkę, jeżeli jej ilość jest określona na etykiecie, lub na porcję, jeżeli na etykiecie podaje się liczbę porcji w opakowaniu;

2) średniej zawartości każdego składnika mineralnego i każdej witaminy znajdującej się w produkcie, wyrażonych w postaci liczbowej w 100 g lub 100 ml produktu oraz, jeżeli dotyczy, w 100 g lub 100 ml produktu gotowego do spożycia, przygotowanego zgodnie z instrukcją wytwórcy; informacje te mogą być dodatkowo podane na dawkę, jeżeli jej ilość jest określona na etykiecie, lub na porcję, jeżeli na etykiecie podaje się liczbę porcji w opakowaniu;

3) zawartości składników białka, węglowodanów i tłuszczów lub innych składników odżywczych i ich składników, jeżeli deklarowanie ich jest potrzebne do właściwego stosowania produktu, przy czym dane te powinny być wyrażone w postaci liczbowej w 100 g lub 100 ml produktu gotowego do spożycia przygotowanego zgodnie z instrukcją wytwórcy; informacje te mogą być dodatkowo podane na dawkę, jeżeli jej ilość jest określona na etykiecie, lub na porcję, jeżeli na etykiecie podaje się liczbę porcji w opakowaniu;

4) osmolarności i osmolalności.

§ 57. Dokumentacja dotycząca skróconego opisu metody otrzymywania produktów FSMP zawiera w szczególności:

- 1) ilościowe dane o wszystkich składnikach używanych w produkcji;
- 2) skrócony opis procesu wytwarzania;
- 3) dane dotyczące jakości procesu wytwarzania, jeżeli dotyczy.

§ 58. 1. Dokumentacja dotycząca wyników badań składników użytych do wytwarzania produktu FSMP obejmuje dane dokumentujące pochodzenie tych składników, wraz z wymaganiami potwierdzającymi ich jakość.

2. Dane dokumentujące pochodzenie składników obejmują nazwę wytwórcy, adres miejsca wytwarzania lub nazwę i adres dostawcy danego składnika.

§ 59. Do dokumentacji wyników badań produktów FSMP stosuje się odpowiednio przepis § 12.

§ 60. Dokumentacja dołączona do wniosku o dopuszczenie do obrotu zawiera specyfikację wytwórcy dla produktu końcowego, obejmującą wymagania jakościowe i ilościowe z podaniem ustalonych wartości, granic i zakresów oraz wykaz metod, które są stosowane rutynowo w badaniach kontrolnych każdej serii produktu końcowego przy zwalnianiu serii. W przypadku badań kontrolnych produktu końcowego nieprzeprowadzanych rutynowo należy określić częstotliwość ich wykonywania.

§ 61. Dokumentacja wyników badań produktu końcowego przy zwalnianiu serii obejmuje:

- 1) specyfikację produktu końcowego i metody badań;
- 2) dane dotyczące walidacji metod analitycznych.

§ 62. Dokumentacja dotycząca badań trwałości produktu FSMP zawiera:

- 1) opis badań, na podstawie których zostały zaproponowane: okres ważności, zalecane warunki przechowywania;
- 2) wyniki badań uzasadniające proponowany okres ważności w zalecanych warunkach przechowywania;

3) wyniki badań uzasadniające proponowany okres ważności dla produktu po jego pierwszym otwarciu dla produktów w opakowaniach wielodawkowych.

§ 63. 1. W przypadku produktów FSMP nie przedstawia się wyników badań farmakologicznych i toksykologicznych.

2. Dokumentację badań klinicznych zastępuje się danymi z literatury fachowej dotyczącymi skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania danego produktu FSMP lub produktów z tej samej grupy o podobnym składzie i wskazaniach.

Rozdział 6

Antyseptyki

§ 64. 1. Do grupy antyseptyków zalicza się produkty lecznicze, w tym produkty lecznicze weterynaryjne, które niszczą drobnoustroje i hamują ich wzrost oraz są stosowane miejscowo na uszkodzone tkanki, w szczególności rany i oparzenia, a także na skórę pacjenta przed zabiegami.

2. Antyseptyki stosuje się na:

- 1) błony śluzowe oraz na nieuszkodzoną skórę, w tym skórę rąk,
 - 2) uszkodzone tkanki, w szczególności rany i oparzenia,
- w celu ograniczenia infekcji oraz zapobiegania zakażeniom lub ich przenoszeniu.

§ 65. 1. Dokumentacja wyników badań chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych antyseptyku zawiera:

- 1) opis metod badań, zapewniający możliwość ich odtworzenia w badaniach kontrolnych oraz skład stosowanych odczynników i materiałów, a także sposób ich przygotowania, jeżeli jest to konieczne;
- 2) wyniki walidacji stosowanych metod.

2. W przypadku badań przeprowadzonych według Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, a także według Polskich Norm lub norm międzynarodowych, dotyczących chemicznych środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych, opisy, o których mowa w ust. 1, można zastąpić przez odniesienie do odpowiedniej farmakopei lub normy.

§ 66. 1. Dokumentacja wyników badań dotycząca składu antyseptyku zawiera dane o:

- 1) substancjach czynnych;
- 2) substancjach pomocniczych;
- 3) rozpuszczalnikach i rozcieńczalnikach.

2. Dokumentacja wyników badań jakościowych zawiera skład jakościowy obejmujący dane o wszystkich

składnikach, w tym charakterystykę fizykochemiczną i informacje o zanieczyszczeniach.

3. Dokumentacja wyników badań ilościowych zawiera dane dotyczące substancji czynnych i pomocniczych w jednostkach masy lub objętości w 100 g lub 100 ml produktu.

§ 67. 1. Dokumentacja wyników badań aktywności przeciwdrobnoustrojowej zawiera dane potwierdzające deklarowany przez wytwórcę zakres działania bójczego produktu końcowego, dla każdej uwzględnianej grupy drobnoustrojów, w tym bakterii, prątków, grzybów, spor i wirusów; należy udokumentować przedłużone działanie bójcze produktu.

2. Dokumentacja wyników badań zawiera metody badań opisane w Polskich Normach lub normach międzynarodowych, dotyczących chemicznych środków dezynfekcyjnych i antyseptycznych; jeżeli brak takich norm, dopuszcza się wykonywanie badań według metod przyjętych przez właściwe organizacje lub instytucje państwowe.

3. W przypadku braku metod badań, o których mowa w ust. 2, dopuszcza się stosowanie własnych metod producenta do oceny aktywności antyseptyków w danym zakresie.

§ 68. 1. Dokumentacja wyników badań zawiera szczegółowe dane dotyczące sposobu stosowania antyseptyku, gwarantującego deklarowaną aktywność bójczą, w tym:

- 1) ilość użytego produktu;
- 2) czas;
- 3) użyte metody.

2. W przypadku antyseptyków do rozcieńczania podaje się proporcje oraz dopuszczalny czas przechowywania roztworu użytkowego.

§ 69. Dokumentacja wyników badań rozwojowych nad antyseptykiem obejmuje uzasadnienie wyboru składu, składników i opakowania bezpośredniego oraz funkcji substancji pomocniczych w produkcie końcowym; w uzasadnieniu należy podać dane naukowe z ogólnych badań rozwojowych nad antyseptykiem.

§ 70. Dokumentacja dotycząca skróconego opisu wytwarzania produktu zawiera w szczególności:

- 1) wykaz etapów wytwarzania, umożliwiających ocenę, czy procesy stosowane przy wytwarzaniu postaci farmaceutycznej nie powodują niepożądanych zmian w składnikach;
- 2) pełne informacje o środkach ostrożności podjętych w celu zagwarantowania jednorodności produktu końcowego, w tym:
 - a) obowiązującą procedurę wytwarzania,
 - b) informacje o nadmiarach substancji, z których każdy powinien być wymieniony i uzasadniony;

3) wskazanie etapów wytwarzania, na których pobierane są próbki do badań kontrolnych w trakcie procesu wytwarzania, jeżeli z innych danych znajdujących się w dokumentach załączonych do wniosku o dopuszczenie do obrotu wynika konieczność przeprowadzania takich badań w celu kontroli jakości produktu końcowego;

4) dane doświadczalne dotyczące walidacji procesu wytwarzania, a w szczególności procesu, w którym zastosowano niestandardową metodę wytwarzania lub gdy zastosowana metoda wytwarzania jest krytyczna dla produktu;

5) szczegóły procesu wyjaławiania lub stosowanego postępowania aseptycznego w przypadku antyseptyków jałowych.

§ 71. Dokumentacja wyników badań zawiera wymagania czystości mikrobiologicznej określonej według Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, w zależności od przeznaczenia antyseptyku, wymagania jałowości dla antyseptyków stosowanych na rany, rozległe oparzenia oraz do antyseptyki oczu, pola operacyjnego, a także chirurgicznej dezynfekcji rąk metodą wcierania.

§ 72. Dokumentacja dotycząca badań trwałości i aktywności zawiera w szczególności udokumentowanie stabilności i aktywności antyseptyków:

- 1) po pierwszym otwarciu opakowania;
- 2) po ich rozcieńczeniu zgodnie z zaleceniami wytwórcy (roztwór użytkowy).

§ 73. 1. Dokumentacja dotycząca wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych antyseptyków zawiera ocenę badania toksyczności ostrej i przewlekłej oraz działania miejscowo drażniącego po jednej i wielu dawkach, a także w uzasadnionych przypadkach inne badania toksykologiczne.

2. W przypadku antyseptyków stosowanych wielokrotnie, w szczególności do dezynfekcji rąk i błon śluzowych, należy dostarczyć wyniki badań przenikania substancji czynnej przez powłoki oraz działania uczulającego.

§ 74. Dokumentacja wyników badań antyseptyków zawiera dane dotyczące tożsamości i zawartości substancji czynnych oraz aktywności antyseptyku, a w szczególności dane dotyczące:

- 1) badania tożsamości i oznaczania zawartości substancji czynnych, które przeprowadza się na przeciętnej reprezentatywnej próbce z serii produkcyjnej;
- 2) maksymalnego dopuszczalnego odchylenia zawartości substancji czynnej w produkcie końcowym, które nie powinno przekraczać $\pm 5\%$ bezpośrednio po wyprodukowaniu, chyba że istnieje właściwe uzasadnienie dla innej tolerancji;
- 3) aktywności w stosunku do poszczególnych grup drobnoustrojów według deklarowanego zakresu działania produktu.

§ 75. Dokumentacja wyników badań opakowania bezpośredniego obejmuje:

- 1) specyfikacje i metody badań dotyczące rodzaju materiału, z którego zbudowane jest opakowanie bezpośrednie, i jego budowę;
- 2) wyniki badań analitycznych.

§ 76. Dokumentacja wyników badań antyseptyków obejmuje również wyniki badań klinicznych dotyczących skuteczności działania antyseptyku oraz występowania działań niepożądanych, w tym reakcji uczuleniowych pracowników stosujących te produkty.

§ 77. Dokumentacja wyników badań antyseptyku zawiera raporty ekspertów dotyczące wyników badań jakościowych, farmakologicznych i toksykologicznych oraz klinicznych.

Rozdział 7

Przepis końcowy

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

Minister Zdrowia: *M. Balicki*

³⁾ Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 czerwca 2003 r. w sprawie określenia grup produktów leczniczych oraz wymagań dotyczących dokumentacji wyników badań tych produktów (Dz. U. Nr 125, poz. 1169), które utraciło moc z dniem 2 maja 2005 r. na podstawie art. 11 ustawy z dnia 20 kwietnia 2004 r. o zmianie ustawy — Prawo farmaceutyczne, ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy — Przepisy wprowadzające ustawę — Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 92, poz. 882).