

**168****ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>**

z dnia 16 stycznia 2003 r.

**w sprawie dokumentacji wyników badań produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, oraz raportów eksperta**

Na podstawie art. 17 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Nr 126, poz. 1381 oraz z 2002 r. Nr 113, poz. 984, Nr 141, poz. 1181 i Nr 152, poz. 1265) zarządza się, co następuje:

**Rozdział 1****Przepisy ogólne**

§ 1. Rozporządzenie określa wymagania dotyczące dokumentacji wyników badań jakościowych: chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych, a także farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, oraz wymagania dotyczące raportów eksperta, które muszą być dołączone do wniosku o dopusz-

<sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 28 czerwca 2002 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 93, poz. 833).

czenie do obrotu produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, zwanego dalej „wnioskiem”.

§ 2. 1. Raporty ekspertów obejmują krytyczną ocenę dokumentacji wyników badań:

- 1) jakościowych;
- 2) farmakologicznych i toksykologicznych, a w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych również pozostałości oraz ekotoksyczności;
- 3) klinicznych.

2. Raport eksperta opracowuje osoba, zwana dalej „ekspertem”, która posiada niezbędne wykształcenie i doświadczenie z zakresu, którego dotyczy raport. Do raportu dołącza się krótką informację o wykształceniu eksperta, odbytych przez niego szkoleniach, doświadczeniu zawodowym oraz zależności służbowej między ekspertem a podmiotem odpowiedzialnym.

3. Raport eksperta zawiera ocenę produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, uwzględniającą wszystkie informacje o istotnym znaczeniu dla tej oceny. Ocenę wyraża się w taki sposób, aby właściwości, jakość, zgłoszone specyfikacje, metody kontroli, bezpieczeństwo stosowania, skuteczność, zalety oraz wady produktu leczniczego były zrozumiałe dla oceniającego.

4. Wszystkie istotne informacje ekspert przedstawia w załączniku do raportu w formie tabelarycznej lub graficznej, jeżeli jest to możliwe.

5. Raport eksperta musi być podpisany przez eksperta i opatrzony datą jego sporządzenia.

6. Sposób przedstawiania raportu eksperta określają przepisy wydane na podstawie art. 10 ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”.

## Rozdział 2

### **Wymagania dotyczące dokumentacji badań chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych produktu leczniczego, w tym produktu leczniczego weterynaryjnego, innego niż immunologiczny**

§ 3. 1. Metody badań powinny odpowiadać aktualnemu stanowi wiedzy naukowej. Metody należy zwalidować, a wyniki walidacji zamieścić w dokumentacji dołączonej do wniosku.

2. Poziom szczegółowości opisu metod badań analitycznych musi zapewniać możliwość ich odtworzenia w badaniach kontrolnych. Do opisu metod dołącza się również opis aparatury specjalistycznej i wyposażenia, jeżeli jest to możliwe ze schematem, a także skład stosowanych odczynników chemicznych oraz sposób ich przygotowania, jeżeli jest to konieczne.

3. 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. 2, mogą być zastąpione przez odniesienie do odpowiedniej farmakopei.

§ 4. 1. Dokumentacja dotycząca składu jakościowego produktu leczniczego obejmuje:

- 1) szczegółowe dane o składnikach produktu leczniczego, 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, a w produkcie leczniczym weterynaryjnym również i adiuwantów,
  - c) składników zewnętrznych powłok produktów leczniczych, które mają być połykane lub przyjmowane w inny sposób przez pacjenta lub zwierzę;
- 2) szczegółowe dane dotyczące opakowania bezpośredniego, w tym jego rodzaju, wielkości i sposobu zamknięcia, oraz urządzenia służącego do podawania produktu leczniczego, jeżeli jest dostarczane razem z produktem leczniczym.

2. Nazewnictwo, którym należy posługiwać się w opisie składników produktów leczniczych, 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, właściwe określenie naukowe; substancje nieposiadające nazw powszechnie stosowanych lub właściwego określenia naukowego 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 przeciwutleniające dopuszczone do stosowania w produktach leczniczych.

§ 5. 1. Szczegółowe dane ilościowe dotyczące substancji czynnych i pomocniczych produktów leczniczych, zależnie od postaci farmaceutycznej, zawierają określenie ilości:

- 1) dla substancji czynnych:
  - a) wyrażone w jednostkach masy przypadających na jednostkę dawkowania lub na jednostkę masy bądź objętości produktu leczniczego lub
  - b) wyrażone w jednostkach aktywności biologicznej przypadających na jednostkę dawkowania lub na jednostkę masy bądź objętości produktu leczniczego, z uwzględnieniem ust. 2; jednostki aktywności biologicznej stosuje się dla substancji, które nie mogą być definiowane chemicznie — z zastrzeżeniem ust. 3;
- 2) dla substancji pomocniczych — wyrażone w jednostkach masy przypadających na jednostkę daw-

kowania lub na jednostkę masy bądź objętości produktu leczniczego.

2. Dla wyrażenia aktywności biologicznej stosuje się jednostki międzynarodowe zdefiniowane przez Światową Organizację Zdrowia. W przypadku braku zdefiniowanych jednostek międzynarodowych, aktywność biologiczną wyraża się w jednostkach biologicznych. Jednostki biologiczne definiuje się w taki sposób, aby jednoznacznie wyrażały siłę działania substancji. Jeżeli to możliwe, aktywność biologiczną podaje się w odniesieniu do jednostki masy substancji.

3. Dane ilościowe dotyczące substancji czynnych zawierają w przypadku:

- 1) preparatów do wstrzykiwań — masę lub liczbę jednostek wyrażających aktywność biologiczną każdej substancji czynnej przypadającej na jednostkowe opakowanie, uwzględniając objętość płynu uzyskiwaną z pojemnika, także po rozpuszczeniu postaci stałej, jeżeli dotyczy;
- 2) produktów leczniczych podawanych w postaci kropli — masę lub liczbę jednostek wyrażających aktywność biologiczną każdej substancji czynnej zawartej w liczbie kropli odpowiadającej 1 ml lub 1 g produktu leczniczego;
- 3) syropów, emulsji, granulatów oraz innych postaci farmaceutycznych podawanych w odmierzanym ilościach — masę lub liczbę jednostek wyrażających aktywność biologiczną każdej substancji czynnej przypadającej na odmierzaną ilość produktu leczniczego.

4. Substancje czynne występujące w postaci związków chemicznych, w tym soli i wodzianów, lub związków pochodzących opisuje się ilościowo przez podanie ich masy całkowitej oraz masy aktywnych części cząsteczki, jeżeli jest to istotne; zawsze w ten sam sposób.

5. W przypadku produktów leczniczych innych niż weterynaryjne zawierających alergeny, szczegółowe dane ilościowe podaje się w jednostkach wyrażających aktywność biologiczną, z wyjątkiem produktów zawierających alergeny dokładnie określone, dla których stężenie może być wyrażone w jednostkach masy na jednostkę objętości produktu leczniczego.

§ 6. 1. Dokumentacja dotycząca ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym zawiera uzasadnienie wyboru składu, składników i opakowania bezpośredniego oraz funkcji substancji pomocniczych. Należy przedstawić uzasadnienie dla zastosowanych nadmiarów.

2. Uzasadnienia, o których mowa w ust. 1, powinny być poparte danymi naukowymi z ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym.

§ 7. Skrócony opis wytwarzania produktu leczniczego zawiera co najmniej:

- 1) wykaz etapów wytwarzania, aby można było ocenić, 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:

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;

4) wskazanie etapów wytwarzania, na których pobierane są próbki do badań kontrolnych w czasie procesu wytwarzania, jeżeli z innych danych znajdujących się w dokumentach załączonych do wniosku wynika konieczność przeprowadzania takich badań w celu oceny jakości produktu końcowego;

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

6) szczegóły procesu sterylizacji lub stosowanego postępowania aseptycznego w przypadku jałowych produktów leczniczych.

§ 8. W przypadku substancji czynnej 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 walidacji procesu wytwarzania zostaną dostarczone przez wytwórcę substancji czynnej bezpośrednio do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwanego dalej „Prezesem Urzędu”. W takim przypadku podmiot odpowiedzialny obowiązany jest 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 leczniczy. Dokumenty i szczegółowe dane uzupełniające wniosek o taką zmianę, jeżeli wystąpi, powinny być dostarczone do Prezesa Urzędu.

§ 9. Szczegółowe wymagania dotyczące dokumentacji badań chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych materiałów wyjściowych produktu leczniczego, włączając badania serii, szczególnie substancji czynnych, określa załącznik nr 1 do rozporządzenia.

§ 10. 1. Pochodzenie materiałów wyjściowych biologicznych produktów leczniczych, takich jak, w szczególności, produkty otrzymywane na drodze biotechnologii i produkty krwiopochodne, a w przypadku produktów leczniczych stosowanych u ludzi również produkty immunologiczne wymaga opisanego i udokumentowania.

2. Opis materiałów wyjściowych biologicznych produktów leczniczych musi zawierać koncepcję procesu ich wytwarzania, procedury oczyszczania i inaktywacji, a także walidacje oraz metody kontroli na pośrednich etapach procesu wytwarzania przewidziane dla zapewnienia jakości, bezpieczeństwa i powtarzalności serii produktu końcowego, a w szczególności:

- 1) w przypadku korzystania z banków komórek należy wykazać, że właściwości komórek po pasażach wykonywanych na potrzeby produkcji i poza produkcją pozostają niezmienione;
- 2) w przypadku korzystania z materiałów posiewowych, banków komórek, puli surowicy i osocza oraz innych materiałów pochodzenia biologicznego i tam, gdzie to możliwe, materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego, z których one pochodzą, opis powyższy powinien zawierać opis badań wykonywanych w celu wykrycia przypadkowych zanieczyszczeń; dla materiałów, w których obecność potencjalnie patogennych czynników jest nieunikniona, w opisie tym należy wykazać, że dalsze etapy produkcji zapewniają eliminację lub inaktywację czynników patogennych; proces ten powinien być zwalidowany;
- 3) w przypadku szczepionek stosowanych u ludzi, jeżeli to możliwe, opis musi zawierać potwierdzenie, że produkcja jest oparta na systemie serii posiewowych i na ustalonych bankach komórek, a w przypadku surowic na zdefiniowanych pulach materiałów wyjściowych; w przypadku szczepionek bakteryjnych i wirusowych musi określać charakter czynnika infekcyjnego przed posiewem; w przypadku żywych szczepionek należy dodatkowo udowodnić stabilność atenuacji przed posiewem, a jeżeli ten dowód nie jest wystarczający, udokumentować atenuację na etapie produkcji;
- 4) w przypadku produktów stosowanych u ludzi zawierających alergeny, wymagania i metody kontroli materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego muszą być opisane szczególnie dokładnie; opis powinien obejmować szczegółowe dane dotyczące pozyskiwania, wstępnego przetwarzania i przechowywania;
- 5) dla produktów krwiopochodnych opis musi zawierać udokumentowanie pochodzenia materiałów wyjściowych, kryteria i procedury ich pozyskiwania, transportowania i przechowywania; używane pule materiału wyjściowego powinny być zdefiniowane.

§ 11. W dokumentacji produktu leczniczego podmiot odpowiedzialny ma obowiązek wykazać, że pro-

dukt leczniczy jest wytwarzany metodami mającymi na celu zmniejszenie ryzyka przenoszenia czynników zakaźnych gąbczastych encefalopatii zwierzęcych, uwzględniając w tym zakresie stan wiedzy naukowej w chwili składania wniosku.

§ 12. 1. Dokumentacja obejmuje szczegółowe dane związane z badaniami kontrolnymi produktu leczniczego, które są przeprowadzane na pośrednim etapie procesu wytwarzania, w celu:

- 1) zapewnienia stałości warunków technicznych i kontrolowanego przebiegu procesu produkcji;
- 2) sprawdzenia zgodności produktu leczniczego z jego składem, szczególnie wtedy, gdy podmiot odpowiedzialny proponuje analityczną metodę badania produktu końcowego, która nie obejmuje oznaczenia zawartości wszystkich substancji czynnych lub wszystkich substancji pomocniczych, w stosunku do których obowiązują te same wymagania co w przypadku substancji czynnych;
- 3) kontroli jakości produktu końcowego polegającej na badaniach kontrolnych wykonywanych podczas procesu wytwarzania, zwłaszcza wtedy, gdy produkt leczniczy jest definiowany przez podanie metody przygotowania.

2. W przypadku biologicznych produktów leczniczych innych niż weterynaryjne, takich jak produkty otrzymywane na drodze biotechnologii, produkty immunologiczne i produkty krwiopochodne, procedury i kryteria zgodności z wymaganiami publikowanymi jako zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia służą jako wytyczne dla wszystkich badań kontrolnych na etapach produkcji, które nie są określone w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej ani w żadnej innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

3. Dla stosowanych u ludzi szczepionek inaktywowanych lub pozbawionych toksyczności, skuteczność inaktywacji lub pozbawienia toksyczności powinna być kontrolowana w każdym cyklu produkcyjnym. W przypadku ograniczonej dostępności odpowiednio wrażliwych zwierząt, kontrolę tę wykonuje się do czasu uzyskania powtarzalnej produkcji i opracowania odpowiednich metod kontroli produkcji, które mogłyby zastąpić badania na zwierzętach.

4. W przypadku stosowanych u ludzi produktów zawierających zmodyfikowane alergeny lub alergeny adsorbowane, charakterystykę jakościowo-ilościową produktu przeprowadza się na możliwie najpóźniejszym pośrednim etapie procesu produkcji.

§ 13. 1. Do wniosku dołącza się specyfikację wytwórcy, 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.

2. Informacje i dokumenty dołączone do wniosku zawierają szczegółowe dane dotyczące badań kontrol-

nych produktu końcowego przy zwalnianiu serii, zgodnie z wymaganiami określonymi w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

3. Dla kontroli biologicznych produktów leczniczych innych niż weterynaryjne, takich jak produkty otrzymywane na drodze biotechnologii, produkty immunologiczne i produkty krwiopochodne, które nie są wymienione w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej ani w żadnej innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, jako wytyczne służą procedury i kryteria zgodności z wymaganiami publikowanymi jako zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia.

§ 14. 1. Szczegółowe informacje oraz dokumenty dotyczące badań trwałości dołączane do wniosku zawierają:

- 1) opis badań, na podstawie których zostały zaproponowane: okres ważności, zalecane warunki przechowywania i specyfikacja obowiązująca do końca okresu ważności;
- 2) metody charakteryzowania i badania produktów rozkładu tam, gdzie w produkcie końcowym wzrasta ich ilość;
- 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 do końca okresu ważności;
- 5) wyniki badań wzajemnych oddziaływań między produktem leczniczym a opakowaniem bezpośrednim we wszystkich przypadkach, w których ryzyko takich oddziaływań jest uważane za możliwe; dotyczy to zwłaszcza preparatów przeznaczonych do podania pozajelitowego lub aerozoli przeznaczonych do użytku wewnętrznego;
- 6) wyniki badań, uzasadniające proponowany okres ważności dla produktu po jego rekonstytucji, jeżeli produkt końcowy wymaga rekonstytucji przed jego podaniem;
- 7) wyniki badań, uzasadniające proponowany okres ważności dla produktu po jego pierwszym użyciu dla produktów w opakowaniach wielodawkowych;
- 8) okres ważności dla paszy leczniczej przygotowanej z premiksu leczniczego zgodnie z zaleceniami podmiotu odpowiedzialnego.

2. W przypadku biologicznych produktów leczniczych innych niż weterynaryjne, takich jak produkty otrzymywane na drodze biotechnologii, produkty immunologiczne i produkty krwiopochodne, kiedy nie mogą być przeprowadzone badania trwałości dla produktu końcowego, można przeprowadzić badania wykazujące trwałość na możliwie najpóźniejszym pośrednim etapie procesu produkcji. Dodatkowo należy przedstawić ocenę trwałości produktu końcowego z wykorzystaniem innych danych.

### Rozdział 3

#### **Wymagania dotyczące dokumentacji wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych produktu leczniczego**

§ 15. Badania toksykologiczne i farmakologiczne przedstawione w dokumentacji mają na celu:

- 1) wykazanie potencjalnej toksyczności produktu leczniczego oraz wszelkich szkodliwych lub niepożądanych działań, które mogą wystąpić przy podawaniu produktu leczniczego w warunkach zgodnych z zaleceniami dotyczącymi stosowania tego produktu u ludzi; czynniki te należy oceniać w odniesieniu do stanu patologicznego, w którym ma być stosowany produkt leczniczy;
- 2) wykazanie właściwości farmakologicznych produktu leczniczego w kontekście ich jakościowego oraz ilościowego związku z proponowanym sposobem stosowania u ludzi; wyniki muszą być wiarygodne i odnosić się do badanego problemu; przy planowaniu doświadczeń i przy ocenie ich wyników należy zastosować metody matematyczne i statystyczne, jeżeli jest to właściwe;
- 3) dostarczenie informacji o potencjalnym działaniu terapeutycznym badanego produktu leczniczego.

§ 16. 1. W przypadku produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania miejscowego musi być określona dostępność ogólnoustrojowa substancji czynnej, z uwzględnieniem możliwości wchłaniania przez uszkodzoną skórę i inne powierzchnie ciała.

2. Jeżeli dostępność ogólnoustrojowa substancji czynnej w warunkach, o których mowa w ust. 1, jest nieznaczna, można pominąć wykonanie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, badań toksyczności w okresie płodowym oraz badań toksycznego wpływu na zdolności rozrodcze.

3. Jeżeli w badaniach doświadczalnych dotyczących zastosowania leczniczego wykazano dostępność ogólnoustrojową substancji czynnej produktu leczniczego, należy wykonać badania toksyczności na zwierzętach, a jeżeli jest to niezbędne — badania toksyczności w okresie płodowym.

4. W przypadkach, o których mowa w ust. 1—3, należy wykonać badania tolerancji miejscowej po podaniu wielokrotnym, zwracając szczególną uwagę na badania histologiczne, oraz badania potencjalnego działania uczulającego, a także w przypadkach, o których mowa w § 32, badania działania rakotwórczego.

§ 17. 1. W przypadku produktów leczniczych immunologicznych, takich jak szczepionki, surowice, toksyny, alergeny i produkty krwiopochodne przygotowywane z krwi lub osocza, zakres badań toksykologicznych i farmakologicznych przedstawionych w dokumentacji, dostosowany do odpowiedniego typu produktu, powinien być uzasadniony.

2. Zakres badań uwzględnia:

- 1) badania wymagające wielokrotnego podawania produktu leczniczego, które będą obejmowały

możliwość indukowania przeciwciał lub interferencji z nimi;

2) badania toksycznego wpływu na zdolności rozrodcze, toksyczności w okresie zarodkowym, płodowym i toksyczności okołoporodowej oraz badania działania mutagennego i rakotwórczego;

3) w przypadku gdy w produkcie leczniczym oprócz substancji czynnych występują substancje niepożądane, walidację metod usuwania substancji niepożądanych, która może zastąpić badania.

3. Jeżeli produkt leczniczy zawiera substancje pomocnicze niestosowane wcześniej jako składniki produktu leczniczego, należy przeprowadzić badania toksykologiczne i farmakokinetyczne tych substancji, traktując je w badaniach jak substancję czynną.

4. Jeżeli istnieje możliwość znacznego rozkładu produktu leczniczego podczas przechowywania, należy wykonać badania toksykologiczne produktów rozkładu.

§ 18. 1. Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym musi być przeprowadzone na co najmniej dwóch gatunkach ssaków określonych szczeptów, chyba że wykorzystanie jednego gatunku jest uzasadnione. Należy uzyskać jak największą ilość informacji na podstawie obserwacji zwierząt użytych do badania.

2. W badaniach toksyczności po podaniu jednorazowym należy zastosować co najmniej dwie różne drogi podania. Jedna powinna być taka sama lub podobna do drogi podania proponowanej dla ludzi, a pozostałe drogi podania powinny zapewniać ogólnoustrojowe narażenie na substancję czynną.

3. Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym obejmuje obserwację objawów ogólnoustrojowych, w tym również reakcji miejscowych.

4. Okres obserwacji zwierząt ustala osoba odpowiedzialna za badania, zwana dalej „badaczem”, uzależniając jego długość od szybkości występowania uszkodzeń określonej tkanki lub narządu oraz od czasu ustępowania uszkodzeń. Podstawowy okres obserwacji zwierząt wynosi 14 dni. W uzasadnionych przypadkach okres ten może być inny, lecz nie krótszy jednak niż 7 dni.

5. Badaniom sekcyjnym należy poddać wszystkie zwierzęta użyte do badań, zarówno te, które padły w okresie obserwacji, jak i te, które przeżyły do końca okresu obserwacji.

6. Badaniem histopatologicznym należy objąć każdy narząd zwierzęcia wykazujący zmiany makroskopowe w badaniu sekcyjnym.

§ 19. 1. Badanie toksyczności po podaniu jednorazowym wyznacza się w taki sposób, aby wykazać objawy toksyczności ostrej, a w przypadku śmierci zwierząt — określić jej przyczynę, jeżeli jest to możliwe.

2. W badaniach toksyczności po podaniu jednorazowym wyznacza się ilościowo przybliżoną dawkę śmiertelną oraz uzyskuje szacunkowe dane opisujące

zależność działania od dawki u odpowiednich gatunków zwierząt.

3. Wyniki badań toksyczności po podaniu jednorazowym mogą wskazywać prawdopodobne skutki przedawkowania u ludzi i służyć do zaplanowania badań toksyczności po podaniu wielokrotnym.

§ 20. W przypadku produktu leczniczego będącego mieszaniną substancji czynnych, badania należy prowadzić w taki sposób, aby sprawdzić, czy dochodzi do nasilenia toksyczności tych substancji lub wystąpienia nowego działania toksycznego mieszaniny.

§ 21. 1. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym mają na celu ujawnienie wszelkich fizjologicznych oraz patologicznych zmian wywołanych wielokrotnym podawaniem substancji czynnej lub substancji czynnych oraz ustalenie zależności tych zmian od dawkowania; badania toksyczności po podaniu wielokrotnym należy przeprowadzić na dwóch gatunkach ssaków, przy czym jeden z nich nie może być gryzoniem.

2. Wybór drogi lub dróg podania produktu leczniczego powinien być uwarunkowany przewidywaną drogą stosowania u ludzi oraz zapewniać dostępność ogólnoustrojową substancji czynnej.

3. W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym należy określić metodę oraz częstotliwość podawania badanego produktu leczniczego.

4. Maksymalną dawkę w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym należy dobrać tak, aby wykazać działanie szkodliwe. Zastosowanie mniejszych dawek ma określić tolerancję zwierzęcia.

5. Protokół badania oraz procedury kontrolne muszą być dostosowane do skali przeprowadzanego badania oraz umożliwiać określenie granic bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, jeżeli jest to możliwe.

§ 22. 1. Przeprowadza się dwa rodzaje badań toksyczności po podaniu wielokrotnym:

1) badanie krótkookresowe, trwające od dwóch do czterech tygodni;

2) badanie długookresowe, którego czas trwania zależy od planowanych warunków stosowania klinicznego, zwykle obejmuje okres od trzech do sześciu miesięcy; uwzględniając zalecenia dotyczące czasu stosowania produktu leczniczego u ludzi, badacz może uznać za właściwe wykonanie badań trwających krócej lub dłużej, lecz musi to uzasadnić.

2. Celem badania długookresowego jest doświadczalne ustalenie nietoksycznego zakresu dawek substancji czynnej lub produktu leczniczego.

§ 23. W odniesieniu do produktów leczniczych przewidywanych do jednorazowego podawania ludziom, należy przeprowadzić jedno badanie toksyczności trwające od dwóch do czterech tygodni.

§ 24. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym badacz uzasadnia wybór stosowanych dawek substancji czynnej lub dawek produktu leczniczego.

§ 25. Podstawą oceny w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym jest obserwacja zachowania, szybkości wzrostu, wyniki badań hematologicznych i biochemicznych, zwłaszcza odnoszących się do mechanizmów wydzielniczych, a także wyniki badań sekcyjnych i histopatologicznych. Wybór i zakres każdej grupy badań uwarunkowany jest użytymi gatunkami zwierząt oraz stanem aktualnej wiedzy naukowej.

§ 26. W przypadku nowych, złożonych produktów leczniczych, zawierających mieszaninę znanych substancji, które były poddane uprzednio odpowiednim badaniom, badania toksyczności długookresowej po podaniu wielokrotnym mogą być odpowiednio zmodyfikowane, z podaniem uzasadnienia tej modyfikacji, z wyjątkiem sytuacji, gdy w badaniu po podaniu jednorazowym lub badaniu krótkookresowym po podaniu wielokrotnym wykazano nasilenie toksyczności lub stwierdzono nowe, nieznane dotychczas działanie toksyczne.

§ 27. Jeżeli wyniki innych badań toksyczności sugerują jakikolwiek szkodliwy wpływ na potomstwo lub zdolności rozrodcze samców lub samic, należy w tym zakresie wykonać odpowiednie badania.

§ 28. 1. Badania toksyczności substancji czynnej lub produktu leczniczego w okresie zarodkowym, płodowym i okołoporodowym mają na celu wykazanie działania toksycznego, a zwłaszcza działania teratogennego u samic ciężarnych, jeżeli produkt leczniczy jest przewidywany również do stosowania u kobiet w ciąży.

2. Niewykonanie badań toksyczności, o których mowa w ust. 1, zarówno z powodu niestosowania substancji czynnej lub produktu leczniczego przez kobiety w wieku rozrodczym, bądź z innych przyczyn, musi być odpowiednio uzasadnione.

§ 29. 1. Badania toksyczności substancji czynnej lub produktu leczniczego w okresie zarodkowym i płodowym należy wykonać na dwóch gatunkach ssaków, przy czym jeden z nich nie może być gryzoniem.

2. Badania toksyczności substancji czynnej lub produktu leczniczego w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym należy wykonać na co najmniej jednym gatunku ssaków. Do badań tych wskazane jest wykorzystanie gatunku, u którego metabolizm substancji czynnej jest znany i podobny do metabolizmu człowieka. Wskazane jest także, aby jeden z użytych gatunków był identyczny z gatunkiem wykorzystanym w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

§ 30. 1. Szczegółowe warunki wykonania badań toksyczności substancji czynnej lub produktu leczniczego w okresie zarodkowym, płodowym i okołoporodowym, takie jak: liczba zwierząt, stosowana dawka, częstotliwość podawania oraz kryteria oceny wyników, są uwarunkowane aktualnym stanem wiedzy naukowej.

2. Przy opracowywaniu wyników badań należy podać poziom istotności statystycznej.

§ 31. 1. Celem badań działania mutagennego jest wykazanie zmian, które może wywołać substancja w materiale genetycznym organizmów lub komórek, i które mogą być przekazywane potomnym komórkom lub organizmom.

2. Badania, o których mowa w ust. 1, są obowiązkowe dla każdej nowej substancji.

3. Liczba oraz rodzaj uzyskanych wyników i kryteria ich oceny są uwarunkowane stanem wiedzy naukowej w chwili składania wniosku.

§ 32. 1. Badania działania rakotwórczego należy przeprowadzić w przypadku:

- 1) substancji wykazujących chemiczne podobieństwo do znanych związków rakotwórczych lub substancji nasilających działanie związków rakotwórczych;
- 2) substancji, które w długookresowych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym powodowały występowanie zmian podejrzewanych o charakter nowotworowy;
- 3) substancji, których wyniki badań działania mutagennego lub krótkookresowych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym sugerują działanie rakotwórcze.

2. Badania, o których mowa w ust. 1, mogą być wymagane również dla substancji występujących w produktach leczniczych, przeznaczonych do regularnego i długotrwałego podawania ludziom.

3. Przy ustalaniu szczegółowych warunków wykonywania badań, o których mowa w ust. 1, należy kierować się stanem wiedzy naukowej w chwili składania wniosku.

§ 33. 1. Badania farmakodynamiki zawierają:

- 1) przedstawienie mechanizmu działania w proponowanym wskazaniu do stosowania;
- 2) ogólną charakterystykę farmakologiczną substancji.

2. Mechanizm działania w proponowanym wskazaniu przedstawia się w odpowiedni sposób. Wyniki badań farmakodynamiki przedstawia się ilościowo, posługując się w szczególności: wykresami zależności efektu od dawki, wykresami zależności efektu od czasu, a także, porównując badaną substancję z substancją, której działanie jest dobrze poznane. W przypadku stwierdzenia, że badana substancja wykazuje silniejsze działanie lecznicze od substancji, której działanie lecznicze jest dobrze poznane, należy wykazać różnicę i uzasadnić, że jest ona statystycznie istotna.

3. Wyniki badań farmakodynamiki zawierają również ogólną charakterystykę farmakologiczną substancji czynnej, ze szczególnym uwzględnieniem jej działań niepożądanych i wpływu na podstawowe czynności układów fizjologicznych.

4. Badania farmakodynamiki muszą być pogłębione, jeżeli dawki substancji czynnych powodujące wy-

stępowanie działań niepożądanych są zbliżone do dawek wywołujących podstawowe działanie farmakologiczne w proponowanym wskazaniu do stosowania.

5. Metody doświadczalne zastosowane w badaniach farmakodynamiki muszą być zwalidowane i szczegółowo opisane w sposób, który umożliwia powtórzenie badań.

6. Wyniki badań należy przedstawić w sposób czytelny, wraz z oceną statystyczną, jeżeli jest to właściwe.

7. Należy przeprowadzić badania farmakodynamiki po podaniu wielokrotnym obejmujące ocenę wszelkich zmian ilościowych w odpowiedzi farmakodynamicznej związanej z podawaniem wielokrotnym substancji czynnej, jeżeli odstępianie od takich badań nie jest wystarczająco uzasadnione.

8. Zakres badań farmakodynamicznych wymaganych dla produktów leczniczych złożonych, zawierających mieszaninę substancji czynnych, powinien być ustalony w zależności od:

- 1) działania farmakologicznego — badania powinny dowieść istnienia wzajemnie korzystnych oddziaływań składników produktu, uzasadniających jego stosowanie kliniczne;
- 2) proponowanych wskazań do stosowania — gdy naukowe uzasadnienie składu produktu leczniczego złożonego wynika z doświadczeń klinicznych, dotyczących stosowania poszczególnych składników; w badaniach na zwierzętach należy wykazać oczekiwane skutki działania mieszaniny. Należy ponadto określić znaczenie wszystkich działań dodatkowych mogących wystąpić w związku z użyciem substancji czynnych w mieszaninie.

9. W przypadku złożonego produktu leczniczego zawierającego nową substancję czynną konieczne jest, aby farmakodynamika tej substancji była dokładnie udokumentowana.

§ 34. 1. Badania różnych faz farmakokinetyki substancji czynnej mogą być prowadzone metodami fizycznymi, chemicznymi i biologicznymi oraz przez obserwację aktywności farmakodynamicznej substancji.

2. Dane dotyczące dystrybucji i eliminacji (biotransformacji i wydalania) substancji czynnej wymagane są we wszystkich przypadkach, w których są one niezbędne do ustalenia dawkowania u ludzi, oraz w przypadku substancji przeznaczonych do chemioterapii (takich jak antybiotyki) i takich, których stosowanie zależy od działania innego niż farmakodynamiczne (takich jak produkty diagnostyczne).

3. Wszystkie substancje aktywne farmakologicznie poddaje się badaniom farmakokinetycznym.

4. Badania farmakokinetyczne nie są wymagane w przypadku nowych produktów leczniczych, będących mieszaniną znanych, odpowiednio przebadanych substancji czynnych, jeżeli badania toksyczności oraz

doświadczenia kliniczne uzasadniają pominięcie tych badań.

§ 35. Celem badania tolerancji miejscowej jest ocena tolerancji produktu leczniczego (zarówno substancji czynnych, jak i pomocniczych) w miejscu jego podania, zgodnym z przewidywanym miejscem jego stosowania u ludzi. Metoda badania tolerancji miejscowej powinna umożliwiać odróżnienie skutków oddziaływania mechanicznego produktu leczniczego lub działań ściśle związanych z jego właściwościami fizykochemicznymi od działań toksycznych lub farmakodynamicznych.

§ 36. 1. Do czynników branych pod uwagę w celu udokumentowania ugruntowanego zastosowania medycznego substancji czynnej zawartej w produkcie leczniczym należy:

- 1) czas, przez jaki substancja czynna była stosowana;
- 2) aspekt ilościowy stosowania substancji czynnej;
- 3) stopień naukowego zainteresowania zastosowaniem substancji czynnej, znajdujący odzwierciedlenie w publikacjach naukowych;
- 4) zgodność w ocenie naukowej.

2. Czas niezbędny do uznania substancji czynnej za substancję „o ugruntowanym zastosowaniu medycznym” nie może być krótszy niż 10 lat od pierwszego systematycznego i udokumentowanego zastosowania tej substancji w produkcie leczniczym w Rzeczypospolitej Polskiej lub w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

3. Przedłożona przez podmiot odpowiedzialny dokumentacja powinna uwzględniać wszystkie aspekty oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, a także powinna zawierać lub powoływać się na literaturę fachową, uwzględniającą badania przed i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz dotyczące doświadczeń zebranych z badań epidemiologicznych, a w szczególności z porównawczych badań epidemiologicznych. Podmiot odpowiedzialny przedstawia całość dokumentacji opisującej zarówno korzystne, jak i niekorzystne dane dotyczące produktu leczniczego.

4. Podmiot odpowiedzialny jest obowiązany do przedłożenia uzasadnienia podstaw zaakceptowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego pomimo braku niektórych badań farmakologiczno-toksykologicznych i klinicznych.

§ 37. Raporty ekspertów dotyczące dokumentacji farmakologiczno-toksykologicznej i klinicznej produktu leczniczego zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym muszą zawierać:

- 1) wyjaśnienie znaczenia różnic między danymi dotyczącymi produktu przedstawionego w badaniach a produktem zgłoszonym we wniosku;
- 2) uzasadnienie, że mimo istniejących różnic produkt zgłoszony we wniosku można uznać za porówny-

walny z produktem przedstawionym w literaturze fachowej.

§ 38. Podmiot odpowiedzialny występujący z wnioskiem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym jest obowiązany do przedstawienia danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, zebranych po wprowadzeniu do obrotu innych produktów o tym samym składzie substancji czynnych.

#### Rozdział 4

### **Wymagania dotyczące dokumentacji wyników badań klinicznych produktu leczniczego**

§ 39. 1. Dokumentacja badań klinicznych zawiera wyniki badań klinicznych, włącznie z klinicznymi badaniami farmakologicznymi określającymi skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego, w tym przyszłego produktu leczniczego, w warunkach stosowania przewidzianych wskazaniami w odniesieniu do ludzi. Korzyść terapeutyczna musi przewyższać ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego.

2. Wyniki badań, o których mowa w art. 17 ust. 2 pkt 3 ustawy, muszą umożliwiać sporządzenie wystarczającej, uzasadnionej i naukowo potwierdzonej opinii, pozwalającej określić, czy produkt leczniczy spełnia kryteria wymagane do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; wymagane jest przedstawienie wszystkich badań klinicznych dokumentujących zarówno wyniki korzystne, jak i niekorzystne.

3. Do produktów homeopatycznych, o których mowa w art. 21 ust. 1 ustawy, nie stosuje się ust. 2.

4. Wymagania dotyczące nowego połączenia substancji czynnych są takie same, jak dla nowego produktu leczniczego. Należy wykazać bezpieczeństwo oraz skuteczność połączenia.

§ 40. Wszystkie fazy badań klinicznych, włącznie z badaniami biodostępności i biorównoważności, planuje się, przeprowadza i opisuje się zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 6 ust. 5 pkt 5 ustawy.

§ 41. Dokumentacja wyników badań klinicznych obejmuje w szczególności:

- 1) protokół zawierający podstawy, założenia i metody opracowania statystycznego, metodologię i warunki badania oraz dokładny opis produktu zastosowanego w badaniu;
- 2) zaświadczenie z przeprowadzonej inspekcji, jeżeli jest to konieczne;
- 3) listę badaczy, uwzględniającą ich imiona, nazwiska, adresy oraz adresy miejsca zatrudnienia, kwalifikacje i zakres obowiązków klinicznych, miejsce przeprowadzania badania;
- 4) informacje dotyczące indywidualnego przypadku każdego pacjenta biorącego udział w badaniu;

5) raport końcowy z badań klinicznych podpisany przez badaczy lub w przypadku badania wieloosrodkowego przez głównego badacza koordynującego badanie.

§ 42. Obserwacje kliniczne z każdego badania muszą być podsumowane, z uwzględnieniem:

- 1) liczby i płci osób biorących udział w badaniu;
- 2) doboru i rozkładu wieku osób w grupach badanych i testów porównujących;
- 3) liczby i przyczyn przedwczesnego wykluczenia uczestników badania;
- 4) określenia grupy kontrolnej, w przypadku przeprowadzania badania kontrolowanego:
  - a) bez leczenia,
  - b) z podawaniem placebo,
  - c) z podawaniem innego produktu leczniczego, o znanym działaniu,
  - d) z innym leczeniem niż produktem leczniczym;
- 5) częstości występowania obserwowanych objawów niepożądanych;
- 6) szczegółów dotyczących pacjentów, u których ryzyko może być większe, w szczególności u osób w podeszłym wieku, dzieci, kobiet w ciąży lub w trakcie miesiączki albo osób z innymi stanami fizjologicznymi lub patologicznymi wymagającymi szczególnej uwagi;
- 7) parametrów lub kryteriów skuteczności oraz wyników dotyczących tych parametrów;
- 8) statystycznej oceny wyników, uwzględniającej czynniki zmienności, jeżeli została zgłoszona w protokole badania.

§ 43. 1. W raporcie końcowym z badań klinicznych badacz wyraża swoją opinię na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w określonych warunkach stosowania, jego tolerancji, skuteczności oraz wszystkich niezbędnych informacji dotyczących wskazań, przeciwwskazań, dawkowania, czasu trwania leczenia, szczególnych środków ostrożności oraz objawów przedawkowania.

2. W raporcie końcowym z badania klinicznego wieloosrodkowego główny badacz koordynujący badanie przedstawia swoją opinię, o której mowa w ust. 1, w imieniu wszystkich ośrodków biorących udział w badaniu.

3. W raporcie końcowym badacz zamieszcza ponadto swoje spostrzeżenia, z uwzględnieniem:

- 1) objawów przyzwyczajenia, uzależnienia od badanego produktu lub trudności związanych z odstawieniem;
- 2) interakcji obserwowanych w trakcie jednoczesnego stosowania produktu badanego z innymi produktami leczniczymi;

- 3) kryteriów wykluczenia określonych pacjentów z badania;
- 4) zgonów, które miały miejsce w czasie trwania badania lub w późniejszym okresie obserwacji;
- 5) wyjaśnienia całkowitego lub częściowego pominięcia danych w dokumentacji z badania klinicznego;
- 6) wyjaśnienia wszystkich nieoczekiwanych wyników odnotowanych w przebiegu badania, w tym z możliwością ponownego wykonania i przedstawienia nieklinicznych testów farmakologiczno-toksykologicznych;
- 7) wyszczególnienia zmian działania farmakologicznego w trakcie podawania dawek wielokrotnych, jak również ustalenia dawkowania długoterminowego, w przypadku produktu leczniczego przeznaczonego do długotrwałego stosowania.

§ 44. 1. Dokumentacja badań klinicznych działania farmakodynamicznego produktu leczniczego w odniesieniu do skuteczności we wnioskowanych wskazaniach zawiera:

- 1) zależność odpowiedzi klinicznej od dawki i czasu;
- 2) uzasadnienie dawkowania i warunków podawania;
- 3) mechanizm działania, jeżeli jest to możliwe.

2. Dokumentacja powinna opisywać również działania farmakodynamiczne niemające związku ze skutecznością we wnioskowanych wskazaniach.

§ 45. 1. W dokumentacji badań klinicznych właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego opisuje się: wchłanianie, dystrybucję, metabolizm, wydalanie.

2. W opisie właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego uwzględnia się również:

- 1) obserwacje kliniczne mające wpływ na sposób dawkowania produktu, szczególnie u pacjentów z grup ryzyka;
- 2) różnice wyników uzyskanych u ludzi i różnych gatunków zwierząt użytych w badaniach nieklinicznych.

§ 46. 1. Jeżeli produkt leczniczy jest przewidziany do jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi, należy opisać:

- 1) szczegółowe wyniki prób łącznego podawania, wykonane w celu zbadania możliwości wzajemnego wpływu na działanie farmakologiczne;
- 2) wzajemne oddziaływania farmakodynamiczne i farmakokinetyczne między substancjami niebędącymi produktami leczniczymi, takimi jak: alkohol, kofeina, nikotyna, przyjmowanymi jednocześnie z produktem leczniczym.

2. Informacje na temat interakcji, o których mowa w ust. 1 pkt 2, zamieszcza się również w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

§ 47. 1. Badania kliniczne biodostępności muszą zostać wykonane we wszystkich przypadkach, gdy jest to niezbędne, a w szczególności, gdy dawka terapeutyczna jest bliska toksycznej lub kiedy uprzednio wykonane badania wskazują na nieprawidłowości mające związek z właściwościami farmakokinetycznymi, takimi jak zmienność wchłaniania.

2. Badania kliniczne biodostępności muszą zostać wykonane zawsze w odniesieniu do produktów leczniczych wymienionych w art. 15 ust. 1 i 2 ustawy, dla których konieczne jest wykazanie biorównoważności.

§ 48. 1. Badania kliniczne przeprowadza się jako badania kliniczne kontrolowane oraz, jeżeli jest to możliwe, randomizowane. Inny sposób przeprowadzania badań wymaga uzasadnienia.

2. Jeżeli jest to możliwe, a szczególnie w przypadkach gdy skuteczność produktu nie może być oznaczona bezpośrednio, należy zastosować metodę pozwalającą na uniknięcie stronniczości, włącznie z randomizacją i zaślepieniem badania.

3. Protokół badania musi zawierać dokładny opis zastosowanych metod statystycznych, liczbę i kryteria włączania pacjentów do badania, włącznie z obliczeniami mocy badania, zastosowanym poziomem istotności i opisem jednostek statystycznych. Środki zastosowane w celu uniknięcia stronniczości, szczególnie metody randomizacji, muszą zostać udokumentowane. Włączenie do badania dużej liczby osób nie może zastąpić badania kontrolowanego.

4. Kliniczne stwierdzenia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego w określonych warunkach stosowania nie mogą być uznane za ostateczne, jeżeli nie zostały potwierdzone naukowo.

5. W odniesieniu do szczepionek i surowic należy opisać i monitorować w trakcie badania: stan układu odpornościowego, wiek populacji zakwalifikowanej do badania oraz lokalną sytuację epidemiologiczną.

6. W odniesieniu do szczepionek żywych atenuowanych badanie kliniczne powinno obejmować możliwość uniknięcia przenoszenia czynnika immunizującego z osób szczepionych na nieszczepione. Jeżeli zachodzi możliwość przenoszenia, należy zbadać stabilność genotypową i fenotypową czynnika immunizującego.

7. W odniesieniu do szczepionek i produktów będących alergenami, badania uwzględniające obserwację pacjentów po zakończonym leczeniu powinny zawierać odpowiednie testy immunologiczne oraz, jeżeli jest to wskazane, oznaczanie przeciwciał.

§ 49. 1. W klinicznym raporcie eksperta dotyczącym wyników badań klinicznych w szczególności należy omówić trafność doboru rodzaju badań oraz metod oceny dla udokumentowania bezpieczeństwa klinicznego.

2. Zdarzenia niepożądane włącznie z nieprawidłowymi wartościami wyników badań laboratoryjnych

powinny być przedstawione osobno i omówione, w szczególności:

- 1) w kategoriach ogólnych dotyczących zdarzeń niepożądanych;
- 2) w odniesieniu do natury, ciężkości i przyczyny zdarzenia.

3. Krytycznej oceny względnego bezpieczeństwa produktu leczniczego, biorąc pod uwagę objawy niepożądane, dokonuje się w zależności od: leczonej choroby, innych sposobów leczenia, szczegółowej charakterystyki podgrup pacjentów, danych nieklinicznych z toksykologii i farmakologii.

4. W celu zmniejszenia częstości występowania objawów niepożądanych należy sporządzić zalecenia dotyczące warunków stosowania produktu leczniczego.

§ 50. 1. Jeżeli produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w innych państwach, podaje się informacje na temat działań niepożądanych produktu leczniczego oraz innych produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną, oraz, jeżeli jest to możliwe, w zależności od liczby chorych leczonych produktami leczniczymi. Należy dołączyć informacje z doniesień światowych istotnych dla bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

2. W odniesieniu do szczepionek dopuszczonych do obrotu w innych państwach przedstawia się informacje dotyczące obserwacji osób po zaszczepieniu, w celu oceny rozpowszechnienia choroby w populacji szczepionych i nieszczepionych, jeżeli są dostępne.

3. W odniesieniu do produktów będących alergenami określa się odpowiedź na leczenie w okresach wzmożonego narażenia na antygen.

§ 51. W zakresie dokumentacji klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego zawierającego substancję czynną o ugruntowanym zastosowaniu medycznym przepisy § 36—38 stosuje się odpowiednio.

## Rozdział 5

### **Wymagania dotyczące dokumentacji wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych, w tym pozostałości oraz ekotoksyczności produktu leczniczego weterynaryjnego, innego niż immunologiczny**

§ 52. Badania toksykologiczne i farmakologiczne przedstawione w dokumentacji mają na celu:

- 1) wykazanie potencjalnej toksyczności produktu leczniczego oraz wszelkich szkodliwych lub niepożądanych działań, które mogą wystąpić przy podawaniu produktu leczniczego w warunkach zgodnych z zaleceniami dotyczącymi stosowania tego produktu u zwierząt; czynniki te należy oceniać w odniesieniu do stanu patologicznego, w którym ma być stosowany produkt leczniczy;
- 2) wykazanie właściwości farmakologicznych produktu leczniczego w kontekście ich jakościowego oraz

ilościowego związku z proponowanym sposobem stosowania u zwierząt; wyniki muszą być wiarygodne i odnosić się do badanego problemu; przy planowaniu doświadczeń i przy ocenie ich wyników należy zastosować metody matematyczne i statystyczne, jeżeli jest to właściwe;

- 3) dostarczenie informacji o potencjalnym działaniu terapeutycznym badanego produktu leczniczego;
- 4) wykazanie szkodliwego wpływu na człowieka pozostałości produktu leczniczego weterynaryjnego lub jego metabolitów w żywności pochodzącej od leczonych zwierząt oraz ich wpływ na przemysłowe procesy jej przetwarzania;
- 5) wykazanie szkodliwego wpływu na człowieka, który może wynikać z jego kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym, na przykład podczas podawania go zwierzęciu;
- 6) wykazanie szkodliwego wpływu na środowisko wynikającego ze stosowania produktu leczniczego.

§ 53. Jeżeli metabolity substancji wchodzących w skład produktu leczniczego pozostają w tkankach lub produktach pochodzących od leczonych zwierząt, należy je zbadać.

§ 54. Jeżeli produkt leczniczy zawiera substancje pomocnicze niestosowane wcześniej jako składniki produktu leczniczego, należy przeprowadzić badania toksykologiczne i farmakokinetyczne tych substancji, traktując je w badaniach jak substancję czynną.

§ 55. 1. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych oraz gatunkach docelowych włącza się do dokumentacji obejmującej ocenę skuteczności produktu leczniczego.

2. W przypadku gdy produkt leczniczy wykazuje działanie farmakologiczne, nie powodując jednocześnie działania toksycznego lub powodując je w dawkach wyższych niż dawki lecznicze, działanie farmakologiczne powinno być wzięte pod uwagę w trakcie oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego.

3. Dokumentację dotyczącą oceny bezpieczeństwa poprzedza się wynikami badań farmakologicznych prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych oraz uzupełnia o dane uzyskane podczas badań klinicznych prowadzonych na gatunkach docelowych.

§ 56. 1. Badania toksyczności po podaniu jednorazowym wykorzystuje się do przewidywania:

- 1) możliwych skutków ostrego przedawkowania u gatunków docelowych;
- 2) możliwych skutków przypadkowego zastosowania u człowieka;
- 3) dawek, które mogą być zastosowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym.

2. Badania toksyczności po podaniu jednorazowym powinny ujawnić ostre działanie toksyczne oraz po-

zwolić na określenie czasu potrzebnego do wystąpienia objawów oraz ich ustąpienia.

3. Badania toksyczności przeprowadza się na co najmniej dwóch gatunkach ssaków, przy czym jeden z nich może zostać zastąpiony przez gatunek docelowy.

4. Stosuje się co najmniej dwie drogi podania produktu leczniczego, przy czym jedna z dróg podania może być tą samą lub podobną do drogi proponowanej dla gatunku docelowego. Jeżeli przewiduje się ekspozycję zwierzęcia z gatunku docelowego, na produkt leczniczy, na przykład poprzez inhalację lub kontakt ze skórą, należy uwzględnić w badaniach również drogi podania.

5. Przy ocenie toksyczności stosuje się metody badań zgodne z aktualnym stanem wiedzy naukowej, mając na uwadze dobrostan zwierząt. Wyniki badań prowadzonych według nowych metod, właściwie zwalidowanych, umożliwiających ograniczenie liczby zwierząt poddanych badaniom, powinny być udokumentowane i przedstawione, podobnie jak badania prowadzone, z uwzględnieniem wytycznych obowiązujących w skali międzynarodowej.

§ 57. 1. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzi się w celu ujawnienia zmian fizjologicznych lub patologicznych spowodowanych wielokrotnym podaniem substancji czynnej lub kombinacji substancji czynnych i określenia związku tych zmian z dawką.

2. W przypadku substancji lub produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt, których tkanki lub produkty nie są przeznaczone do spożycia:

- 1) wystarczające jest przeprowadzenie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym na jednym gatunku zwierząt; badania mogą być wykonane na gatunku docelowym;
- 2) częstotliwość podawania, drogę podania oraz czas trwania badania określa się z uwzględnieniem warunków stosowania klinicznego produktu leczniczego;
- 3) prowadzący badania uzasadnia zakres i czas trwania badań oraz zastosowane dawkowanie.

3. W przypadku substancji lub produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt, których tkanki lub produkty przeznaczone są do spożycia:

- 1) badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadza się na co najmniej dwóch gatunkach zwierząt, z których jeden nie może być gryzoniem;
- 2) prowadzący badania uzasadnia wybór gatunku, uwzględniając dostępną wiedzę na temat metabolizmu badanej substancji u zwierząt i człowieka;
- 3) badaną substancję podaje się doustnie, a czas trwania badań powinien wynosić co najmniej 90 dni;
- 4) prowadzący badania określa, z podaniem uzasadnienia, wybór metody i częstotliwości podania oraz

czas trwania badań; dawkę najwyższą należy tak dobrać, aby wykazać szkodliwe działanie badanej substancji, a dawka najniższa nie może powodować żadnych objawów działania toksycznego.

4. Ocena działania toksycznego opiera się na obserwacji zachowania zwierząt, przyrostu masy ciała oraz na wynikach badań hematologicznych i fizjologicznych, dotyczących szczególnie narządów wydalniczych, a także na wynikach sekcji i badań histopatologicznych. Wybór badań oraz ich zakres zależy od gatunku zwierząt oraz stanu wiedzy naukowej w chwili składania wniosku.

5. W przypadku połączenia w produkcie leczniczym znanych wcześniej substancji, dla których przeprowadzono odpowiednie badania, badania toksyczności po podaniu wielokrotnym mogą podlegać modyfikacjom pod warunkiem, że w badaniach toksyczności nie wykazano działania synergicznego lub nieznanego dotąd działania toksycznego, a prowadzący badania uzasadni powody dokonania modyfikacji.

§ 58. 1. W dokumentacji opisuje się objawy nietolerancji, które pojawiły się w trakcie badań przedklinicznych i klinicznych u gatunków, dla których produkt leczniczy jest przeznaczony.

2. Ponadto, w dokumentacji podaje się: rodzaj prowadzonego badania, dawkę, przy której pojawiła się nietolerancja, gatunek i rasę zwierzęcia, oraz, jeżeli miały miejsce, szczegółowe dane dotyczące nieoczekiwanych zmian fizjologicznych.

§ 59. 1. W dokumentacji opisuje się wpływ na reprodukcję celem określenia możliwości wystąpienia zaburzeń funkcji reprodukcyjnych u samic i samców oraz szkodliwego wpływu na potomstwo, wynikających ze stosowania produktu leczniczego lub badanej substancji.

2. W przypadku substancji lub produktu leczniczego stosowanego u zwierząt, których tkanki lub produkty przeznaczone są do spożycia, badania wpływu na reprodukcję obejmują dwa pokolenia zwierząt i są przeprowadzane przynajmniej na jednym gatunku zwierząt, zwykle należącym do gryzoni.

3. Substancję lub badany produkt leczniczy podaje się samcom i samicom w odpowiednim czasie poprzedzającym okres krycia i kontynuuje się podawanie aż do czasu odsadzenia potomstwa.

4. Badania przeprowadza się, podając co najmniej trzy różne dawki dobrane tak, aby najwyższa powodowała ujawnienie działania toksycznego, dawka najniższa nie powodowała żadnych objawów działania toksycznego. Ocena wpływu na reprodukcję opiera się na ocenie płodności, zachowania w czasie ciąży oraz zachowań matczyńskich w okresie ssania, jak też na ocenie wzrostu i rozwoju potomstwa w pierwszym pokoleniu (F1), od zapłodnienia do dojrzałości, i ocenie rozwoju potomstwa w drugim pokoleniu (F2) do okresu odsadzenia.

§ 60. 1. W dokumentacji opisuje się badania embriotoksyczności, toksyczności dla płodu, z oznaczeniem wpływu teratogennego.

2. W przypadku substancji lub produktu leczniczego stosowanego u zwierząt, których tkanki lub produkty przeznaczone są do spożycia, przeprowadza się badania embriotoksyczności, toksyczności dla płodu i teratogenności na co najmniej dwóch gatunkach ssaków, zwykle na gryzoniach i królikach, przy czym badania prowadzone na gryzoniach można połączyć z badaniami wpływu na reprodukcję. Szczegółowe zasady prowadzenia badań, takie jak: liczba zwierząt, zastosowana dawka, czas podawania, kryteria oceny wyników powinny zależeć od aktualnego stanu wiedzy naukowej w badanym zakresie oraz znaczenia statystycznego uzyskanych wyników.

3. W przypadku substancji lub produktu leczniczego nieprzeznaczonego do stosowania u zwierząt, których tkanki lub produkty przeznaczone są do spożycia, badania embriotoksyczności, toksyczności dla płodu i teratogenności przeprowadza się na przynajmniej jednym gatunku zwierząt, który może być gatunkiem docelowym, jeżeli produkt jest przeznaczony dla zwierząt, które mogą być użyte do celów reprodukcyjnych.

§ 61. 1. W dokumentacji opisuje się wyniki badań dotyczące działania mutagennego mające na celu ocenę możliwości wywoływania przez produkt leczniczy zmian w materiale genetycznym, które to zmiany mogą być przekazywane.

2. Ocenę działań mutagennych dokonuje się dla nowych substancji, które mają być stosowane w lecznictwie weterynaryjnym, a szczegółowe zasady prowadzenia badań i kryteria oceny wyników powinny zależeć od aktualnego stanu wiedzy naukowej w tym zakresie.

§ 62. 1. W dokumentacji opisuje się wyniki długotrwałych badań działania rakotwórczego dla substancji, z którymi może mieć kontakt człowiek i które, w szczególności:

- 1) wykazują chemiczne podobieństwo do znanych związków rakotwórczych lub substancji nasilających działanie związków rakotwórczych;
- 2) podczas badań mutagenności dały wyniki wskazujące na możliwość działania rakotwórczego;
- 3) dały podstawy do podejrzeń o właściwości rakotwórcze podczas prowadzonych badań dotyczących oceny toksyczności (powodowały występowanie zmian podejrzewanych o charakter nowotworowy).

2. Zakres prowadzonych badań, o których mowa w ust. 1, i kryteria oceny wyników są zgodne z aktualnym stanem wiedzy naukowej.

§ 63. 1. W przypadku gdy produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania zewnętrznego, wykonuje się badania wchłaniania produktu u gatunków zwierząt, u których ma być stosowany, oraz określa się do-

stępność ogólnoustrojową dla oceny możliwości wchłaniania przez uszkodzoną skórę i inne powierzchnie ciała.

2. W przypadku udokumentowania, że wchłanianie ogólne produktu leczniczego nie jest istotne, to badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, badania wpływu na reprodukcję i badania działania rakotwórczego mogą być pominięte, jeżeli:

- 1) dopuszczalne jest w określonych warunkach doustne podanie produktu leczniczego;
- 2) składnik produktu leczniczego może być obecny w żywności pochodzącej od leczonych zwierząt (produkty do stosowania dowymieniowego).

§ 64. 1. W przypadku gdy objawy zaobserwowane w badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u zwierząt wykazują zmiany wielkości narządów limfatycznych lub zmiany obrazu histologicznego, a także zmiany w zespołach komórek tkanki limfatycznej, szpiku lub leukocytów obwodowych, prowadzący badania rozważa przeprowadzenie badań wpływu produktu leczniczego na układ odpornościowy.

2. Zakres prowadzonych badań, o których mowa w ust. 1, i kryteria oceny wyników są zgodne z aktualnym stanem wiedzy naukowej.

§ 65. 1. Ocena ryzyka spowodowanego możliwym wpływem pozostałości produktu leczniczego na florę jelitową człowieka następuje zgodnie z aktualnym stanem wiedzy naukowej.

2. W uzasadnionych przypadkach przeprowadza się badania mające na celu określenie wpływu pozostałości na procesy technologiczne stosowane w przemyśle spożywczym.

§ 66. 1. W dokumentacji przedstawia się dane dotyczące stosowania substancji zawartych w produkcie leczniczym weterynaryjnym w produktach leczniczych przeznaczonych dla człowieka.

2. Przedstawia się raport zestawiający dane bibliograficzne obejmujące obserwacje ze stosowania danej substancji u ludzi, w tym działania niepożądane, w zakresie koniecznym do właściwej oceny produktu leczniczego weterynaryjnego; jeżeli składnik nie jest stosowany lub zaprzestano jego stosowania, należy podać przyczyny.

§ 67. 1. W dokumentacji przedstawia się wyniki badań dotyczące oceny szkodliwego wpływu na środowisko w wyniku stosowania produktu leczniczego, a także środki zapobiegawcze podejmowane w celu ograniczenia ryzyka.

2. Badania, o których mowa w ust. 1, prowadzone są w dwóch fazach:

- 1) w pierwszej fazie ocenia się możliwy zakres wpływu na środowisko produktu leczniczego, jego substancji czynnych lub metabolitów, jeżeli jest to uzasadnione, biorąc pod uwagę:

- a) gatunki zwierząt, dla których produkt jest przeznaczony, i proponowany sposób stosowania (między innymi leczenie dużych grup zwierząt czy leczenie zwierząt pojedynczych),
- b) drogę podania, w szczególności prawdopodobny stopień przechodzenia produktu do środowiska,
- c) możliwość wydalania przez leczone zwierzęta produktu, jego substancji czynnych i, jeżeli jest to uzasadnione, jego metabolitów; trwałość w tych wydalinach,
- d) sposób usuwania niezużytego produktu;

2) w drugiej fazie rozważa się, czy dalsze badania wpływu produktu leczniczego na właściwości poszczególnych ekosystemów są konieczne, biorąc pod uwagę zakres oddziaływania produktu na środowisko i, jeżeli jest to uzasadnione, informacje o fizykochemicznych, farmakologicznych i toksykologicznych właściwościach produktu, które zostały uzyskane w trakcie prowadzenia innych badań.

3. Badania, o których mowa w ust. 1, mogą być wymagane także dla oceny:

- 1) zachowania produktu leczniczego w glebie;
- 2) zachowania produktu leczniczego w wodzie oraz powietrzu;
- 3) wpływu produktu leczniczego na organizmy wodne;
- 4) wpływu produktu leczniczego na gatunki zwierząt inne niż docelowe.

4. Badania, o których mowa w ust. 3, prowadzi się zgodnie z metodami uznanymi w skali międzynarodowej. Ilość i rodzaj badań oraz kryteria oceny wyników uzależnione są od stanu wiedzy naukowej w tej dziedzinie w chwili składania wniosku.

§ 68. 1. W dokumentacji przedstawia się wyniki badań dokumentacji w celu:

- 1) określenia, czy, w jakich warunkach i w jakim zakresie pozostałości produktu leczniczego mogą pozostawać w żywności pochodzącej od leczonych zwierząt;
- 2) zapewnienia właściwego okresu karencji dla uniknięcia zagrożenia dla zdrowia człowieka lub technologicznych procesów przetwarzania żywności.

2. Zakres badań pozostałości obejmuje ustalenie, czy pozostałości produktu leczniczego występują w tkankach i produktach zwierzęcia leczonego zgodnie z zalecanymi warunkami stosowania produktu, oraz ocenę możliwego oddziaływania tych pozostałości.

3. W przypadku produktów leczniczych stosowanych u zwierząt, których tkanki lub produkty przeznaczone są do spożycia, dokumentacja dotycząca badań pozostałości powinna wykazać:

- 1) w jakim zakresie i jak długo pozostałości produktu leczniczego lub jego metabolity mogą występować w tkankach leczonego zwierzęcia oraz pozyskiwanych od tego zwierzęcia produktach;
- 2) że, w celu uniknięcia ryzyka dla zdrowia konsumenta żywności pochodzącej od leczonych zwierząt lub uniknięcia zaburzeń w procesach technologicznych przetwarzania żywności, możliwe jest ustalenie prawidłowych okresów karencji, które mogą być przestrzegane w warunkach hodowli zwierząt;
- 3) że dostępne są praktyczne metody analityczne, przeznaczone do rutynowego stosowania, dla kontroli przestrzegania okresów karencji.

§ 69. 1. W dokumentacji przedstawia się wyniki badań farmakokinetycznych w odniesieniu do pozostałości produktów leczniczych w celu określenia ich:

- 1) wchłaniania,
- 2) dystrybucji,
- 3) metabolizmu,
- 4) wydalania

— w organizmie zwierzęcia, u którego produkt leczniczy został zastosowany.

2. Produkt końcowy lub jego równoważną postać biologicznie stosuje się u docelowego gatunku zwierząt w zalecanej najwyższej dawce.

3. Określa się okres wchłaniania produktu leczniczego, biorąc pod uwagę jego sposób stosowania; w przypadku wykazania, że wchłanianie produktu leczniczego do stosowania zewnętrznego jest nieistotne, nie wymaga się dalszych badań pozostałości.

4. Określa się dystrybucję produktu leczniczego u gatunku docelowego, rozważając także możliwość wiązania się produktu leczniczego z białkami osocza, przechodzenie do mleka lub jaj i gromadzenie się w tkance tłuszczowej.

5. U gatunków docelowych określa się i charakteryzuje:

- 1) drogi wydalania produktu leczniczego;
- 2) główne metabolity.

§ 70. 1. W dokumentacji przedstawia się badania eliminacji pozostałości celem:

- 1) ustalenia szybkości eliminacji pozostałości u gatunków docelowych po ostatnim podaniu produktu leczniczego;
- 2) wyznaczenia właściwego okresu karencji.

2. Dokonuje się pomiarów ilości pozostałości w tkankach i produktach w różnym czasie, od ostatniego podania produktu leczniczego, z użyciem odpowiednich metod fizycznych, chemicznych lub biolo-

gicznych oraz określa się procedury techniczne, czułość i wiarygodność zastosowanych metod.

§ 71. 1. W dokumentacji przedstawia się rutynowe metody analityczne stosowane do wykrywania pozostałości, z uwzględnieniem ust. 2.

2. W dokumentacji proponuje się metody i procedury analityczne, które posiadają odpowiedni stopień czułości, pozwalający na wykrywanie pozostałości występujących w ilości zgodnej z prawnie dozwolonymi najwyższymi dopuszczalnymi stężeniami pozostałości (NDSP) i które mogą być stosowane w kontrolnych rutynowych badaniach pozostałości prowadzonych przez upoważnione jednostki badawczo-rozwojowe.

3. Zaproponowane metody analityczne powinny być opisane, zwalidowane oraz możliwe do zastosowania w normalnych warunkach monitorowania pozostałości.

4. Opis metod analitycznych uwzględnia:

- 1) specyficzność;
- 2) dokładność, włącznie z określeniem czułości;
- 3) precyzję;
- 4) granicę wykrywalności;
- 5) granicę oznaczalności;
- 6) praktyczność i łatwość zastosowania w normalnych warunkach laboratoryjnych;
- 7) podatność na zakłócenia.

5. Przydatność zaproponowanej metody analitycznej ocenia się zgodnie z aktualnym stanem wiedzy naukowej i technicznej.

## Rozdział 6

### **Wymagania dotyczące dokumentacji badań klinicznych produktu leczniczego weterynaryjnego innego niż immunologiczny**

§ 72. 1. W dokumentacji przedstawia się badania farmakodynamiki produktu leczniczego.

2. Badania, o których mowa w ust. 1, przebiegają w dwóch etapach:

- 1) w pierwszym etapie przedstawia się mechanizm działania farmakologicznego, na podstawie którego oparte zostaną wskazania do stosowania produktu leczniczego; wyniki wyraża się ilościowo, uwzględniając zależności od dawki i czasu stosowania oraz, jeżeli to możliwe, w porównaniu do substancji, której działanie jest dobrze poznane; w przypadku stwierdzenia, że badana substancja wykazuje silniejsze działanie lecznicze wykazuje się różnicę i uzasadnia, że jest ona statystycznie istotna;
- 2) w drugim etapie przedstawia się ogólną charakterystykę farmakologiczną substancji czynnej, ze

szczególnym uwzględnieniem możliwych działań ubocznych, oraz bada się podstawowe czynności układów fizjologicznych; w przypadku gdy dawki odpowiedzialne za występowanie działań niepożądanych są zbliżone do dawek wywołujących działania podstawowe w proponowanym wskazaniu — badania należy pogłębić.

3. Określa się wpływ drogi podania, postaci i innych czynników na działanie farmakologiczne badanej substancji; w przypadku gdy zalecana dawka jest bliska dawce mogącej powodować działania niepożądane, intensyfikuje się badania.

4. W przypadku zastosowania niestandardowych metod badań opisuje się je szczegółowo, aby mogły zostać powtórzone, a prowadzący badania dokonuje ich walidacji; wyniki podaje w sposób jasny oraz oszacowany statystycznie, jeżeli jest to możliwe.

5. Bada się wszelkie zmiany, które powstały na skutek wielokrotnego podania substancji, jeżeli podane uzasadnienie zaniechania badania zmian jest wyczerpujące.

6. Tworzenie złożonych produktów leczniczych może być oparte na:

- 1) działaniu farmakologicznym substancji czynnych produktu leczniczego i w takim przypadku badania farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne powinny wykazać interakcje, które mogą uczynić zastosowaną kombinację substancji czynnych użyteczną z punktu widzenia stosowania klinicznego, lub
- 2) wskazaniach klinicznych i w takim przypadku, gdy naukowe uzasadnienie składu produktu leczniczego wynika z doświadczenia klinicznego, należy dowiedzieć, że oczekiwane efekty działania mieszaniny substancji czynnych mogą być wykazane w badaniach na zwierzętach; należy zbadać wszystkie działania współlistniejące.

7. Jeżeli w skład produktu leczniczego złożonego wchodzi nowa substancja czynna, musi ona być gruntownie zbadana.

§ 73. 1. W dokumentacji przedstawia się badania farmakokinetyczne mające podstawowe znaczenie dla nowej substancji czynnej w kontekście jej stosowania klinicznego.

2. Badania, o których mowa w ust. 1, dzieli się na dwie grupy:

- 1) farmakokinetykę opisową — prowadzącą do oceny podstawowych parametrów, takich jak: szybkość eliminacji z organizmu, objętość dystrybucji, średni czas pozostawania i innych;
- 2) badania nad stosowaniem parametrów farmakokinetycznych dla ustalenia zależności między dawkowaniem, stężeniem w surowicy i tkankach a działaniem farmakologicznym, leczniczym lub toksycznym.

3. W przypadku nowych kombinacji znanych substancji, badanych wcześniej w odpowiedni sposób, badania farmakokinetyczne nie są wymagane, jeżeli podmiot odpowiedzialny dowiedzie, że stosowanie substancji czynnych w proponowanym połączeniu nie zmieni ich właściwości farmakokinetycznych.

§ 74. 1. W dokumentacji przedstawia się badania biodostępności.

2. Badania, o których mowa w ust. 1, prowadzone są w celu ustalenia biorównoważności:

- 1) w czasie porównywania produktu leczniczego o zmienionym składzie z produktem już istniejącym;
- 2) w czasie porównywania nowej metody lub drogi podania z wcześniej ustalonymi;
- 3) w przypadkach wymienionych w art. 15 ust. 1 i 2 ustawy.

§ 75. 1. W dokumentacji przedstawia się badania tolerancji u gatunków docelowych w celu:

- 1) określenia tolerancji miejscowej i ogólnej dla ustalenia dawki tolerowanej i zakresu dawek, który pozwoli na margines bezpieczeństwa;
- 2) poznania objawów nietolerancji przy stosowaniu zalecanej drogi podania, poprzez zwiększanie dawki leczniczej lub wydłużanie okresu stosowania.

2. Badania, o których mowa w ust. 1, prowadzi się na wszystkich gatunkach zwierząt, dla których produkt leczniczy jest przeznaczony.

3. Sprawozdanie z badań tolerancji zawiera maksymalnie dużo informacji dotyczących spodziewanych działań farmakologicznych oraz występowania działań niepożądanych.

4. Badania tolerancji, w zakresie obserwacji działań niepożądanych, uwzględniają fakt, że badane zwierzęta mogą posiadać dużą wartość.

5. Produkt leczniczy podaje się zgodnie z zaleconą drogą podania.

§ 76. W dokumentacji przedstawia się dane dotyczące rozwoju organizmów niewrażliwych w przypadku produktów leczniczych stosowanych w zapobieganiu i leczeniu chorób zakaźnych oraz chorób pasożytniczych.

§ 77. 1. W dokumentacji przedstawia się badania kliniczne, które prowadzi się zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej.

2. W uzasadnionym przypadku badania kliniczne prowadzone są z zastosowaniem grup kontrolnych zwierząt (kontrolowane badania kliniczne), a otrzymane wyniki porównywane z placebo lub z wynikami uzyskanymi od nieleczonych zwierząt lub porównywane z działaniami produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu o znanej wartości leczniczej; przedstawia się

wszystkie wyniki, w tym wyniki niekorzystne dla produktu leczniczego.

3. Podaje się metody stosowane do postawienia diagnozy; wyniki podaje się z zastosowaniem ilościowych konwencjonalnych kryteriów klinicznych oraz stosuje się odpowiednie metody statystyczne z uzasadnieniem wyboru metody.

4. W przypadku produktu leczniczego, przeznaczonego pierwotnie do stosowania w celu stymulacji wzrostu, zwraca się szczególną uwagę na:

- 1) zysk, jaki daje zwierzę otrzymujące produkt, biorąc pod uwagę tkanki i produkty żywnościowe;
- 2) jakość produktu żywnościowego pochodzącego od zwierzęcia, biorąc pod uwagę kryteria organoleptyczne, żywieniowe, higieniczne i technologiczne;
- 3) wykorzystanie paszy i przyrosty masy ciała — ogólny stan zdrowotny zwierzęcia.

5. Dane eksperymentalne potwierdza się wynikami badań terenowych.

§ 78. 1. Badania kliniczne muszą uwzględniać dobro zwierząt i podlegać w tym zakresie nadzorowi lekarza weterynarii, co powinno znaleźć odzwierciedlenie podczas ustalania przebiegu badań oraz w czasie ich trwania.

2. Przed rozpoczęciem badań klinicznych przygotowuje się w formie pisemnej szczegółowe procedury dotyczące prowadzonych badań, ich organizacji i przebiegu, zbierania danych, dokumentowania i weryfikacji wyników.

3. Przed rozpoczęciem badań klinicznych uzyskuje się zgodę właściciela zwierząt na ich wykorzystanie do badań, w szczególności powiadamia się na piśmie właściciela zwierząt o konsekwencjach uczestniczenia w badaniu i o możliwości utraty leczonych zwierząt lub zniszczenia żywności pochodzącej od tych zwierząt; kopia powiadomienia podpisana przez właściciela zwierząt, z podaniem daty, dołączana jest do dokumentacji badań.

4. Przepisy dotyczące oznakowania opakowań produktów leczniczych dotyczą także produktów, które podlegają badaniom klinicznym, chyba że badania prowadzone są z próbą ślepą; we wszystkich przypadkach oznakowanie powinno zawierać także napis: „Do stosowania wyłącznie w weterynaryjnych badaniach klinicznych”.

## Rozdział 7

### **Wymagania dotyczące dokumentacji badań chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego**

§ 79. 1. Metody badań powinny odpowiadać aktualnemu stanowi wiedzy naukowej. Metody należy zwalidować, a wyniki walidacji zamieścić w dokumentacji dołączonej do wniosku.

2. Poziom szczegółowości opisu metod badań analitycznych musi zapewniać możliwość ich odtworzenia w badaniach kontrolnych. Do opisu metod dołącza się również opis aparatury specjalistycznej i wyposażenia, jeżeli jest to możliwe ze schematem, a także skład stosowanych odczynników chemicznych oraz sposób ich przygotowania, jeżeli jest to konieczne.

3. 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. 2, mogą być zastąpione przez odniesienie do odpowiedniej farmakopei.

§ 80. 1. Dokumentacja dotycząca składu jakościowego produktu leczniczego obejmuje:

- 1) szczegółowe dane o składnikach produktu leczniczego, w tym nazwę, określenie lub opis:
  - a) substancji czynnych,
  - b) substancji wchodzących w skład adiuwantów,
  - c) substancji pomocniczych niezależnie od rodzaju oraz użytej ilości, w szczególności środków konserwujących, stabilizatorów, emulgatorów, barwników, substancji smakowych, substancji zapachowych, markerów i innych,
  - d) substancji pomocniczych wchodzących w skład postaci farmaceutycznej podawanej zwierzętom;
- 2) szczegółowe dane dotyczące opakowania bezpośredniego, w tym jego rodzaju, wielkości i sposobu zamknięcia oraz urządzenia służącego do podawania produktu leczniczego, jeżeli jest dostarczane razem z produktem leczniczym.

2. Nazewnictwo, którym należy posługiwać się w opisie składników produktów leczniczych, 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, właściwe określenie naukowe; substancje nieposiadające nazw powszechnie stosowanych lub właściwego określenia naukowego 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.

§ 81. 1. Szczegółowe dane ilościowe dotyczące substancji czynnych, pomocniczych i adiuwantów produktów leczniczych zawierają określenie ilości:

1) dla substancji czynnych:

- a) wyrażone w ilości organizmów przypadających na jednostkę dawkowania lub objętości produktu leczniczego lub
- b) wyrażone w zawartości specyficznych białek przypadających na jednostkę dawkowania lub objętości produktu leczniczego, lub
- c) wyrażone w jednostkach masy przypadających na jednostkę dawkowania lub objętości produktu leczniczego, lub
- d) wyrażone w jednostkach międzynarodowych przypadających na jednostkę dawkowania lub objętości produktu leczniczego, lub
- e) wyrażone w jednostkach aktywności biologicznej przypadających na jednostkę dawkowania lub objętości produktu leczniczego;

2) dla substancji pomocniczych i adiuwantów — wyrażone w jednostkach masy lub objętości przypadających na jednostkę dawkowania lub objętości, z opisanymi szczegółowo dozwolonymi limitami.

2. Dla wyrażenia aktywności biologicznej stosuje się jednostki międzynarodowe, jeżeli są zdefiniowane.

3. Jednostki aktywności biologicznej, które nie są zdefiniowane, powinny zostać wyrażone w taki sposób, aby jednoznacznie wyrażały aktywność składników, w szczególności poprzez podanie efektu immunologicznego, na podstawie którego oparta jest metoda określająca dawkę.

§ 82. Dokumentacja dotycząca ogólnych badań rozwojowych nad produktem leczniczym zawiera uzasadnienie wyboru składu, składników i opakowania bezpośredniego. Należy przedstawić uzasadnienie dla zastosowanych nadmiarów oraz wykazać skuteczność każdego z zastosowanych systemów konserwujących.

§ 83. Skrócony opis wytwarzania produktu leczniczego zawiera co najmniej:

- 1) wykaz etapów wytwarzania, w tym metod oczyszczania, aby można było ocenić powtarzalność procesu wytwarzania i ryzyko wystąpienia niepożądanych zmian w produkcie końcowym;
- 2) pełne informacje o środkach ostrożności podjętych w celu zagwarantowania jednorodności i zgodności każdej serii produktu końcowego w przypadku produkcji ciągłej;
- 3) wykaz substancji, które nie mogą być odzyskane w procesie wytwarzania;
- 4) szczegóły dotyczące procesu mieszania, z podaniem ilości wszystkich użytych substancji;
- 5) wskazanie etapów wytwarzania, na których pobierane są próbki do badań kontrolnych w czasie procesu wytwarzania.

§ 84. W przypadku substancji czynnej 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 walidacji tego procesu zostaną dostarczone przez wytwórcę substancji czynnej bezpośrednio do Prezesa Urzędu. W takim przypadku podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest 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 leczniczy. Dokumenty i szczegółowe dane uzupełniające wniosek o taką zmianę, jeżeli wystąpi, powinny być dostarczone do Prezesa Urzędu.

§ 85. Do wniosku dołącza się specyfikację wytwórcy, 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 ich częstotliwość. Należy określić dopuszczalny limit dawek jednej serii produktu.

§ 86. Szczegółowe wymagania dotyczące dokumentacji badań chemicznych, farmaceutycznych i biologicznych materiałów wyjściowych produktu leczniczego, włączając badania serii szczególnie substancji czynnych, określa załącznik nr 3 do rozporządzenia.

§ 87. 1. Produkcja szczepionki powinna opierać się na systemie szczepów produkcyjnych i na ustabilizowanych liniach komórkowych pochodzących z banków tkanek.

2. Do produkcji szczepionki powinny być używane określone pule materiałów wyjściowych.

3. W przypadku wytwarzania produktów zawierających surowice należy przedstawić pochodzenie, ogólny stan zdrowia i status immunologiczny zwierząt, od których surowicę uzyskano.

§ 88. 1. Pochodzenie i historia wszystkich użytych materiałów wyjściowych wymaga opisanie i udokumentowania.

2. Opis materiałów wyjściowych, o których mowa w ust. 1, zawiera informacje dotyczące źródła pochodzenia materiałów, obróbki, procedur oczyszczania

i inaktywacji, walidacje stosowanych procesów, metody kontroli na pośrednich etapach procesu wytwarzania oraz szczegóły dotyczące przeprowadzanych badań w kierunku zanieczyszczeń, wykonywanych dla każdej serii substancji, a w szczególności:

- 1) w przypadku korzystania z banków komórek, należy wykazać, że właściwości komórek po pasażach wykonywanych na potrzeby produkcji, aż do najwyższego pasażu, pozostają niezmienione;
- 2) w przypadku korzystania z materiałów posiewowych, banków komórek, nieprzetworzonych surowic używanych do produkcji antysurowic, należy przedstawić opis przeprowadzonych badań pod kątem tożsamości oraz przypadkowych zanieczyszczeń;
- 3) w przypadku materiałów, w których wykryto lub podejrzewa się obecność przypadkowych zanieczyszczeń, w opisie należy wykazać, że dalsze etapy produkcji zapewniają eliminację lub inaktywację tych czynników;
- 4) w przypadku korzystania z materiałów posiewowych do produkcji atenuowanych szczepionek w opisie należy wykazać stabilność atenuowanych materiałów.

3. Opis materiałów wyjściowych, o których mowa w ust. 1, w odniesieniu do materiałów wyjściowych genetycznie modyfikowanych powinien uwzględniać dodatkowo:

- 1) opis linii komórkowych lub szczepów wyjściowych użytych do produkcji;
- 2) konstrukcję wektora ekspresyjnego (nazwa, pochodzenie, funkcje w procesie replikacji, promotor i inne elementy regulatorowe);
- 3) potwierdzenie poprawności klonowania metodą analizy sekwencyjnej;
- 4) sekwencje nukleotydowe wektora plazmidowego w komórkach;
- 5) plazmid użyty do kotransfekcji;
- 6) dodane lub usunięte geny;
- 7) właściwości biologiczne konstruktów końcowych i produktów ekspresji genów;
- 8) liczbę kopii i stabilność genetyczną.

§ 89. W dokumentacji produktu leczniczego podmiot odpowiedzialny ma obowiązek wykazać, że produkt leczniczy jest wytwarzany metodami mającymi na celu zmniejszenie ryzyka przenoszenia czynników zakaźnych gąbczastych encefalopatii zwierzęcych, zgodnie ze stanem wiedzy naukowej w chwili składania wniosku.

§ 90. 1. Dokumentacja obejmuje szczegółowe dane związane z badaniami kontrolnymi produktu leczniczego, które są przeprowadzane na pośrednich etapach

procesu produkcji w celu zapewnienia zgodności procesu produkcji oraz produktu końcowego.

2. Dla szczepionek inaktywowanych lub zawierających anatoksyny skuteczność inaktywacji lub unieczynniania toksyny (detoksykacji) bada się w czasie procesu produkcji natychmiast po zakończeniu procesu inaktywacji lub detoksykacji.

§ 91. Informacje i dokumenty dołączone do wniosku zawierają szczegółowe dane dotyczące badań kontrolnych produktu końcowego przy zwalnianiu serii, zgodnie z wymaganiami określonymi w załączniku nr 4 do rozporządzenia.

§ 92. Szczegółowe informacje dotyczące badań trwałości dołączane do wniosku zawierają:

- 1) opis badań, na podstawie których został zaproponowany okres ważności, z uwzględnieniem, że:
  - a) badania wykonuje się w czasie rzeczywistym,
  - b) badania przeprowadza się na wystarczającej liczbie serii wyprodukowanych zgodnie z opisanym procesem produkcyjnym i na produktach przechowywanych w opakowaniu bezpośrednim,
  - c) badania dotyczą trwałości biologicznej i fizykochemicznej;
- 2) wyniki badań, uzasadniające proponowany okres ważności w zalecanych warunkach przechowywania;
- 3) w przypadku produktów podawanych z paszą, okres ważności produktu na różnych etapach mieszania z paszą, jeżeli mieszanie przeprowadzono zgodnie z zaleconymi instrukcjami;
- 4) wyniki badań, uzasadniające proponowany okres ważności dla produktu po jego rekonstytucji, jeżeli produkt końcowy wymaga rekonstytucji przed jego podaniem;
- 5) wyniki badań, uzasadniające proponowany okres ważności dla produktu po jego pierwszym użyciu, dla produktów w opakowaniach wielodawkowych, jeżeli dotyczy.

## Rozdział 8

### **Wymagania dotyczące dokumentacji wyników badań toksykologicznych i farmakologicznych, w tym pozostałości oraz ekotoksyczności produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego**

§ 93. 1. W dokumentacji przedstawia się badania bezpieczeństwa, wykazujące potencjalne niebezpieczeństwa produktu leczniczego, mogące wystąpić w proponowanych warunkach stosowania produktu u zwierząt; potencjalne działania szkodliwe powinny zostać ocenione w odniesieniu do potencjalnych korzyści wynikających z zastosowania produktu.

2. W przypadku gdy produkt zawiera żywe organizmy, w szczególności organizmy mogące być rozprze-

strzane przez zwierzęta szczepione, należy ocenić ryzyko dla zwierząt nieszczepionych, tego samego gatunku lub innych gatunków narażonych na ekspozycję.

3. Badania laboratoryjne prowadzi się zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej.

§ 94. 1. Badania bezpieczeństwa produktu prowadzi się na gatunku docelowym.

2. Dawka, którą należy zastosować, zawiera zalecaną ilość produktu o najwyższym mianie lub koncentracji antygeny, dla której przedstawiono wnioski.

3. Próbką użyta do badań bezpieczeństwa pobierana jest z jednej lub kilku serii, które zostały wyprodukowane zgodnie z procesem produkcji opisanym we wniosku.

§ 95. 1. W dokumentacji przedstawia się bezpieczeństwo stosowania jednej dawki produktu.

2. Produkt podaje się w zalecanej dawce każdą z zalecanych dróg podania, zwierzętom każdego gatunku i kategorii wiekowej, dla których jest przeznaczony, w tym zwierzętom najmłodszym, a zwierzęta obserwuje się i bada na obecność reakcji ogólnych i miejscowych; w przypadku zaistnienia konieczności przeprowadza się szczegółowe badania makroskopowe i mikroskopowe miejsca iniekcji; należy zanotować inne obiektywne kryteria, takie jak wyniki pomiaru temperatury ciała mierzonej w prostnicy.

3. Zwierzęta poddaje się obserwacji i badaniom aż do momentu, kiedy utrzymywanie się reakcji nie jest dłużej spodziewane, a czas obserwacji i wykonywania badań zwierząt wynosi co najmniej 14 dni od dnia podania produktu.

§ 96. 1. W dokumentacji przedstawia się bezpieczeństwo jednokrotnego podania wielokrotnej dawki.

2. Zwielokrotnioną dawkę produktu podaje się każdą z zalecanych dróg, najbardziej wrażliwej kategorii zwierząt, dla których przeznaczony jest produkt.

3. Zwierzęta obserwuje się i poddaje badaniom w kierunku miejscowych i ogólnych reakcji poszczepiennych, odnotowując inne obiektywne kryteria, takie jak wyniki pomiaru temperatury ciała mierzonej w prostnicy.

4. Zwierzęta obserwuje się i bada przez co najmniej 14 dni od dnia podania produktu.

§ 97. 1. W dokumentacji przedstawia się bezpieczeństwo wielokrotnego podania jednej dawki.

2. Wielokrotne podanie jednej dawki może być wymagane w celu wykazania reakcji ubocznych.

3. Badania przeprowadza się na najbardziej wrażliwej kategorii zwierząt, dla których przeznaczony jest produkt leczniczy, poprzez podanie produktu zalecaną drogą.

4. Zwierzęta obserwuje się i bada pod kątem obecności reakcji miejscowych i ogólnych przez co najmniej 14 dni od dnia ostatniego podania produktu, odnotowując obiektywne kryteria, takie jak wyniki pomiaru temperatury ciała mierzonej w prostnicy.

§ 98. 1. W dokumentacji przedstawia się badania wpływu na reprodukcję.

2. Badanie, o którym mowa w ust. 1, jest brane pod uwagę, jeżeli zgromadzone dane sugerują, że materiał wyjściowy, z którego powstał produkt, może być potencjalnym czynnikiem ryzyka.

3. Wydajność reprodukcyjna samców i samic ciężarnych lub nieciążarnych oceniana jest poprzez podanie zalecanej dawki, każdą z zalecanych dróg podania.

4. Dodatkowo ocenia się szkodliwe działanie na potomstwo, jak również działanie teratogenne i możliwość wywoływania poronień.

5. Badania mogą stanowić część badań bezpieczeństwa.

§ 99. W dokumentacji przedstawia się badanie funkcji immunologicznych, jeżeli produkt może wpływać niekorzystnie na odpowiedź immunologiczną szczepionego zwierzęcia lub jego potomstwa.

§ 100. 1. W przypadku szczepionek żywych przeprowadza się badania:

- 1) rozprzestrzeniania się szczepu szczepionkowego ze zwierząt szczepionych na zwierzęta nieszczepione, z użyciem zalecanej drogi podania produktu, która z największym prawdopodobieństwem spowodowała rozprzestrzenianie się szczepu szczepionkowego (siewstwo); jeżeli jest to konieczne, należy zbadać rozprzestrzenianie się szczepu szczepionkowego na gatunki zwierząt, dla których produkt nie jest przeznaczony, a które mogą być w dużym stopniu wrażliwe na żywy szczep szczepionkowy;
- 2) jeżeli jest to konieczne, rozprzestrzeniania się szczepu szczepionkowego w organizmie szczepionego zwierzęcia, ze szczególnym zwróceniem uwagi na predylekcyjne miejsca namnażania (replikacji) drobnoustroju;
- 3) rozprzestrzeniania się szczepu szczepionkowego w organizmie szczepionego zwierzęcia w przypadku szczepionek przeciwko ustabilizowanemu w danym środowisku chorobom odzwierzęcym, występującym u zwierząt, których tkanki lub produkty przeznaczone są do spożycia; kał, mocz, mleko, jaja, wydzieliny z nosa i jamy ustnej oraz inne wydzieliny powinny być badane w kierunku obecności drobnoustroju;
- 4) rewersji zjadliwości szczepu w szczepionkach atenuowanych z zastosowaniem pasaży drobnoustroju, w którym jest on najmniej atenuowany, w stosunku do pasaży szczepu produkcyjnego, przy czym pierwsze szczepienie wykonuje się zalecaną drogą podania, która z dużym prawdopodobieństwem

spowoduje rewersję zjadliwości drobnoustroju, a także należy wykonać co najmniej 5 kolejnych pasażów na zwierzętach, dla których jest przeznaczona szczepionka, a jeżeli nie jest to technicznie możliwe do wykonania ze względu na ograniczenie lub zanik zdolności replikacji drobnoustroju, należy przeprowadzić, na zwierzętach docelowych, tyle pasażów, ile jest możliwych; jeżeli jest to konieczne, drobnoustroj może być namnożony in vitro pomiędzy wykonaniem pasaży in vivo, a pasażów należy wykonać poprzez podanie drobnoustroju tą drogą, która z dużym prawdopodobieństwem spowoduje rewersję jego zjadliwości;

5) określenia istotnych właściwości biologicznych szczepu szczepionkowego, jeżeli jest to konieczne.

2. Określa się prawdopodobieństwo wystąpienia rekombinacji lub reasortacji genów szczepu produkcyjnego ze szczepami terenowymi lub innymi szczepami wirusowymi.

§ 101. 1. W normalnych warunkach, dla produktów immunologicznych nie przeprowadza się badań pozostałości.

2. W przypadku użycia adiuwantów lub substancji konserwujących w procesie produkcji, rozważa się możliwość występowania pozostałości w artykułach żywnościowych pochodzących od zwierząt, którym podawano produkt.

3. Jeżeli jest taka konieczność, bada się skutki wywoływane przez pozostałości.

4. W przypadku żywych szczepionek przeciwko chorobom odzwierzęcym, określenie pozostałości w miejscu iniekcji może być wymagane, jako badanie dodatkowe do badania rozprzestrzeniania się szczepu szczepionkowego w organizmie szczepionego zwierzęcia.

5. Podaje się czas eliminacji pozostałości z organizmu w odniesieniu do wyników przeprowadzonych badań.

§ 102. Wskazuje się wszystkie znane interakcje z innymi produktami leczniczymi.

§ 103. W uzasadnionych przypadkach, wyniki badań laboratoryjnych uzupełnia się o wyniki badań terenowych.

§ 104. 1. W dokumentacji przedstawia się badania wpływu na środowisko mające na celu ocenę wystąpienia potencjalnych efektów szkodliwych dla środowiska, powstających w wyniku zastosowania produktu.

2. Opisuje się wszystkie środki ostrożności, których zachowanie może być konieczne, aby zmniejszyć ryzyko szkodliwych efektów dla środowiska.

3. Ocenę wystąpienia potencjalnych efektów szkodliwych dla środowiska przeprowadza się dwufazowo:

- 1) w fazie pierwszej, w której dokonanie stosownej oceny jest obligatoryjne, określa się potencjalną możliwość przedłużenia ekspozycji środowiska na produkt, jego substancje czynne lub związane z nimi metabolity, biorąc pod uwagę:
  - a) gatunek zwierzęcia i proponowany schemat stosowania,
  - b) drogę podania produktu, szczególnie pod kątem możliwości przedostania się produktu bezpośrednio do środowiska,
  - c) możliwość wydalania produktu, jego czynnych substancji lub związanych z nimi metabolitów przez zwierzęta, którym podano produkt, oraz czas ich utrzymywania się w wydalinach,
  - d) sposób usuwania produktów, które nie zostały użyte lub uległy uszkodzeniu;
- 2) w przypadku gdy wnioski wyciągnięte w wyniku pierwszej fazy oceny wskazują na potencjalną ekspozycję środowiska na produkt, podmiot odpowiedzialny przystępuje do drugiej fazy badań, rozważając zasięg i czas ekspozycji środowiska na produkt, oraz bierze pod uwagę informacje odnoszące się do fizykochemicznych i toksykologicznych właściwości, a także dane uzyskane w czasie przeprowadzania innych badań i doświadczeń terenowych; jeżeli zachodzi taka konieczność, przeprowadza się dalsze badania wpływu produktu na glebę, wodę, powietrze, systemy wodne, organizmy inne niż gatunki docelowe.

4. Dalsze badania, o których mowa w ust. 3 pkt 2, przeprowadza się zgodnie z uznanymi międzynarodowymi zasadami, a liczba i rodzaj wykonywanych badań oraz kryteria ich oceny powinny być uzależnione od stanu wiedzy naukowej w chwili składania wniosku.

## Rozdział 9

### **Wymagania dotyczące dokumentacji wyników badań klinicznych produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego**

§ 105. 1. W dokumentacji przedstawia się badania dotyczące skuteczności, których celem jest wykazanie lub potwierdzenie skuteczności produktu.

2. Wszystkie twierdzenia wyrażone przez podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do właściwości, skutków i wskazań do stosowania produktu w pełni dokumentuje się wynikami badań dołączonych do wniosku.

3. Wszystkie doświadczenia kliniczne przeprowadza się z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej i zgodnie ze szczegółowymi protokołami badań, które sporządza się na piśmie przed rozpoczęciem doświadczeń.

4. Zwierzęta poddane doświadczeniom klinicznym podlegają nadzorowi weterynaryjnemu, który brany jest pod uwagę również w trakcie opracowywania protokołów wykonania doświadczeń terenowych, a także podczas przeprowadzenia doświadczeń terenowych.

5. Przed wykonaniem doświadczenia sporządza się na piśmie plan badań, w tym procedur organizacyjnych i przeprowadzenia doświadczeń klinicznych, pobierania danych, dokumentacji i weryfikacji obserwacji klinicznych.

6. Przed rozpoczęciem doświadczeń klinicznych uzyskuje się pisemną zgodę właściciela zwierząt na wykonanie badań, w szczególności właściciela zwierząt informuje się na piśmie o konsekwencjach uczestniczenia zwierząt w doświadczeniach klinicznych, a jeżeli jest to uzasadnione, również o konieczności późniejszego uboju zwierząt, którym podano produkt, lub o możliwości głodzenia zwierząt, które użyto do doświadczeń; podpisaną kopię powiadomienia, z podaniem daty przez właściciela zwierząt, dołącza się do dokumentacji badań terenowych.

7. Przepisy dotyczące oznakowania opakowań produktów leczniczych dotyczą także produktów, które podlegają badaniom klinicznym, chyba że badania prowadzone są z próbą ślepą; we wszystkich przypadkach oznakowanie powinno zawierać także napis: „Do stosowania wyłącznie w weterynaryjnych badaniach klinicznych”.

§ 106. Wybór szczepu szczepionkowego uzasadnia się na podstawie danych epizootycznych.

§ 107. 1. Laboratoryjne badania skuteczności produktu są badaniami kontrolowanymi, z wykorzystaniem zwierząt, którym nie podano produktu.

2. Laboratoryjne badania skuteczności popiera się badaniami wykonanymi w warunkach terenowych, z wykorzystaniem zwierząt, którym nie podano produktu.

3. Badania opisuje się szczegółowo, tak aby można było je powtórzyć w badaniach kontrolnych przeprowadzonych przez upoważnione jednostki badawczo-rozwojowe, a osoba przeprowadzająca badania wykazuje walidację wszystkich zastosowanych metod.

4. Odnotowuje się wszystkie uzyskane wyniki korzystne i niekorzystne dla produktu.

§ 108. 1. Skuteczność produktu wykazuje się dla każdej kategorii zwierząt, każdego gatunku docelowego zwierząt, przy podaniu produktu zalecaną drogą, z użyciem proponowanego schematu szczepień, dokonując oceny wpływu odporności biernej na skuteczność szczepionki.

2. Wszystkie uwagi dotyczące pojawienia się i czasu utrzymywania się odporności poszczepiennej popiera się wynikami badań klinicznych.

§ 109. 1. Wykazuje się skuteczność każdego komponentu wieloważnych produktów.

2. W przypadku zalecenia podawania produktu w połączeniu z innym produktem leczniczym lub równoczesnego podawania z innym weterynaryjnym produktem leczniczym, wykazuje się ich kompatybilność.

§ 110. W przypadku gdy produkt stanowi część składową zalecanego przez wnioskodawcę programu szczepień, wykazuje się zdolność produktu do wywołania pierwotnej lub wtórnej odpowiedzi immunologicznej lub określa się jego wpływ na skuteczność całego programu szczepień, przy podawaniu produktu zgodnie z schematem szczepień.

§ 111. Dawka, którą należy zastosować zawiera zalecaną ilość produktu leczniczego o najwyższym mianie lub koncentracji antygeny, dla której przedstawiono wnioski.

§ 112. Próbkę użyte w badaniach skuteczności produktu pobiera się z określonej serii lub kilku serii produktu wyprodukowanego zgodnie z procesem produkcji opisanym we wniosku.

§ 113. Dla produktów immunologicznych diagnostycznych podawanych zwierzętom, podmiot odpowiedzialny przedstawia sposób interpretacji reakcji, które występują po podaniu produktu.

§ 114. Wykazanie skuteczności produktu wykonywane jest w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych, poprzez podanie produktu zwierzętom, dla których jest on przeznaczony, a następnie poprzez ich zakażenie kontrolne przeprowadzone zgodnie z zaleceniami oraz jeżeli warunki przeprowadzenia zakażenia doświadczalnego zwierząt odpowiadają naturalnym

warunkom wystąpienia infekcji, na przykład w odniesieniu do ilości drobnoustrojów użytych do zakażenia doświadczalnego i drogi ich podania, jeżeli jest to możliwe.

§ 115. Jeżeli jest to możliwe, wyszczególnia się oraz dokumentuje mechanizmy immunologiczne, takie jak: odporność komórkowa, odporność humoralna, odporność miejscowa, odporność uogólniona, klasy immunoglobulin, które są uruchamiane po podaniu produktu zwierzętom docelowym, zalecaną drogą podania.

§ 116. W uzasadnionych przypadkach, wyniki badań laboratoryjnych uzupełnia się o wyniki badań terenowych.

§ 117. W przypadku gdy wyniki badań laboratoryjnych nie potwierdzają skuteczności produktu leczniczego, dopuszczalne jest wyłącznie przeprowadzenie doświadczeń terenowych.

## Rozdział 10

### Przepis końcowy

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

Minister Zdrowia: *M. Łapiński*

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 16 stycznia 2003 r. (poz. 168)

### Załącznik nr 1

#### SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOKUMENTACJI BADAŃ CHEMICZNYCH, FARMACEUTYCZNYCH I BIOLOGICZNYCH MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH PRODUKTU LECZNICZEGO, W TYM PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO, INNEGO NIŻ IMMUNOLOGICZNY

##### I. Materiały wyjściowe opisane w farmakopeach

§ 1. 1. Wymagania podane w monografiach Farmakopei Polskiej lub Farmakopei Europejskiej powinny być stosowane do wszystkich substancji w nich opisanych.

2. W odniesieniu do substancji nieopisanych w monografiach Farmakopei Polskiej lub Farmakopei Europejskiej, Prezes Urzędu może wyrazić zgodę w stosunku do produktów wytwarzanych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na stosowanie wymagań innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

3. Substancje spełniające wymagania Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej są uznawane za spełniające w wystarczającym stopniu wymagania art. 10 ust. 2 pkt 2 ustawy. W takich przypadkach opis metod analitycznych można zastąpić szczegółowym odesłaniem do danej farmakopei.

4. Jeżeli substancja opisana w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawa-

nej w państwach członkowskich Unii Europejskiej została przygotowana metodą, w wyniku której mogły pozostać zanieczyszczenia, których kontroli monografia farmakopealna nie przewiduje, przedstawia się informacje o tych zanieczyszczeniach i o ich maksymalnej dopuszczalnej zawartości, a także odpowiednie metody ich badania.

§ 2. Substancje barwiące powinny spełniać wymogi określone w przepisach wydanych na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy, dotyczących substancji pomocniczych, barwników, środków konserwujących i przeciwutleniaczy dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych.

§ 3. Wykaz badań, wykonywanych dla każdej serii substancji będących materiałami wyjściowymi, musi być przedstawiony w dokumentacji dołączonej do wniosku. W przypadku gdy stosuje się badania inne niż wymienione w farmakopei, należy dostarczyć potwierdzenie, że substancje odpowiadają wymaganiom farmakopei.

§ 4. W przypadku gdy wymagania zawarte w monografii Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej

lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej mogą być niewystarczające do zagwarantowania jakości substancji, stosuje się przepis art. 8 ust. 1a pkt 2 ustawy.

§ 5. W przypadkach gdy substancja będąca materiałem wyjściowym nie jest opisana w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej ani w żadnej innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, dopuszcza się odesłanie do farmakopei innego państwa. W takich przypadkach podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć kopię odpowiedniej monografii oraz, jeżeli to konieczne, walidację metod badań zawartych w monografii wraz z tłumaczeniem na język polski, jeżeli ma to zastosowanie.

## II. Materiały wyjściowe nieopisane w farmakopeach

§ 6. Materiały wyjściowe nieopisane w żadnej farmakopei opisuje się w postaci monografii zawierającej:

- 1) nazwę substancji, o której mowa w § 4 rozporządzenia, uzupełnioną o wszelkie handlowe bądź naukowe synonimy;
- 2) opis substancji, zakres i metody badań przedstawione w formie stosowanej w Farmakopei Polskiej lub Farmakopei Europejskiej;
- 3) uzupełnienia, jeżeli ma to zastosowanie, o:
  - a) wszelkie niezbędne informacje wyjaśniające, a zwłaszcza tam, gdzie ma to znaczenie, dowody dotyczące struktury cząsteczki; w takich przypadkach do opisu należy dołączyć właściwy opis metody syntezy; jeżeli substancję można opisać jedynie przez podanie metody wytwarzania, opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by wykazać stałość zarówno składu, jak i działania substancji,
  - b) metody identyfikacji opisane w formie badań, które przeprowadza się rutynowo, a w szczególnym przypadku w formie pełnego procesu technologicznego, stosowanego podczas produkcji substancji,
  - c) badania czystości w odniesieniu do całkowitej sumy możliwych przewidywanych zanieczyszczeń,

czeń, zwłaszcza tych, które mogą mieć działanie szkodliwe, oraz, jeżeli jest to konieczne, do zanieczyszczeń, które, zważywszy na kombinację substancji będących przedmiotem wniosku, mogą w niepożądany sposób wpłynąć na trwałość produktu leczniczego lub zmienić wyniki badań analitycznych,

- d) chemiczne, fizyczne lub biologiczne metody kontroli głównych składników lub w przypadku posiadających jedną bądź więcej grup składników o podobnym działaniu — o jedną ogólną metodę oznaczania, w przypadku złożonych materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego, zwierzęcego lub ludzkiego, mających wieloraki efekt farmakologiczny,
  - e) opis działań mających na celu pozabawienie materiałów pochodzenia zwierzęcego lub ludzkiego potencjalnie patogennych czynników;
- 4) wszelkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne w czasie przechowywania materiału wyjściowego, a także, jeżeli to konieczne, dopuszczalny czas przechowywania przed ponownym badaniem.

## III. Właściwości fizykochemiczne mające wpływ na biodostępność

§ 7. 1. Dla substancji czynnych, których właściwości fizykochemiczne mają wpływ na biodostępność, niezależnie od tego, czy substancje te są opisane w farmakopeach, do opisu substancji czynnych należy włączyć informacje dotyczące:

- 1) postaci krystalicznej i współczynników rozpuszczalności;
- 2) wielkości cząstek, gdy to właściwe, po rozdrobieniu;
- 3) stanu solwatacji;
- 4) współczynnika podziału olej/woda; Prezes Urzędu może zażądać podania wartości pK i pH, jeżeli uzna te informacje za ważne.

2. Wymagań, o których mowa w ust. 1 pkt 1—3, nie stosuje się do substancji używanych jedynie w roztworze.

## Załącznik nr 2

### SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOKUMENTACJI BADAŃ KONTROLNYCH PRODUKTU KOŃCOWEGO, W TYM PRODUKTU KOŃCOWEGO WETERYNARYJNEGO, INNEGO NIŻ IMMUNOLOGICZNY PRZY ZWALNIANIU SERII

#### I. Uwagi ogólne

§ 1. Przepisy monografii ogólnych, w tym dotyczących postaci farmaceutycznych, surowic odpornościowych i szczepionek, zawartych w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub w innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej

stosuje się do wszystkich produktów opisanych w tych farmakopeach.

§ 2. Jeżeli stosowane są metody badań i wymagania inne niż wymienione w monografiach Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej

skiej, należy dowieść, że produkt końcowy badany zgodnie z tymi monografiemi spełnia farmakopealne wymagania jakości dla danej postaci farmaceutycznej.

§ 3. Do kontroli produktów biologicznych stosowanych u ludzi, takich jak produkty immunologiczne i produkty krwiopochodne, które nie są wymienione w farmakopeach, jako wytyczne służą procedury i kryteria zgodności z wymaganiami publikowanymi jako zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia.

## II. Ogólne właściwości produktu końcowego

§ 4. W badaniach produktu końcowego uwzględnia się, jeżeli dotyczy: kontrolę średniej masy lub objętości i maksymalne odchylenia, badania mechaniczne, fizyczne bądź mikrobiologiczne, właściwości organoleptyczne, właściwości fizyczne, takie jak w szczególności: gęstość, pH, współczynnik załamania światła. Wymagane wartości i granice tolerancji dla każdej z tych właściwości powinny być w każdym przypadku podane przez podmiot odpowiedzialny.

§ 5. Warunki badania, stosowane wyposażenie, aparaturę i wzorce opisuje się ze szczegółami, jeżeli nie są podane w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej ani w żadnej innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej. To samo dotyczy sytuacji, gdy są stosowane metody nieopisane w farmakopei.

§ 6. Stałe postaci farmaceutyczne przeznaczone do podawania doustnego powinny być poddane in vitro badaniom uwalniania substancji czynnych. Badania te powinny być również przeprowadzone dla stałych postaci farmaceutycznych w przypadku innych dróg podania, jeżeli Prezes Urzędu uzna to za niezbędne.

## III. Tożsamość i zawartość substancji czynnych

§ 7. Badanie tożsamości i oznaczanie zawartości substancji czynnych przeprowadza się na przeciętnej reprezentatywnej próbce z serii produkcyjnej albo na określonej liczbie analizowanych indywidualnie dawek jednostkowych produktu leczniczego.

§ 8. Maksymalne dopuszczalne odchylenie zawartości substancji czynnej w produkcie końcowym nie powinno przekraczać  $\pm 5\%$  bezpośrednio po wyprodukowaniu, chyba że istnieje właściwe uzasadnienie dla innej wartości odchylenia.

§ 9. Na podstawie badań trwałości wytwórca musi podać i uzasadnić maksymalne dopuszczalne granice tolerancji dla zawartości substancji czynnej w produkcie końcowym, obowiązujące do końca proponowanego okresu ważności.

§ 10. W przypadkach szczególnie złożonych mieszanin, gdzie do oznaczania zawartości bardzo licznych lub obecnych w bardzo małych ilościach substancji czynnych konieczne byłoby skomplikowane badania, trudne do przeprowadzenia w odniesieniu do każdej serii produkcyjnej, można zrezygnować z oznaczania zawartości jednej bądź większej liczby substancji czyn-

nych w produkcie końcowym pod warunkiem jednak, że takie oznaczenia zawartości są przeprowadzane na pośrednich etapach procesu produkcji. Tę uproszczoną metodę należy, jeżeli jest to możliwe, uzupełnić metodą oceny ilościowej, umożliwiającą jednostkę upoważnionej przez ministra właściwego do spraw zdrowia sprawdzenie zgodności produktu leczniczego z przyjętymi dla niego wymaganiami.

§ 11. Badanie zawartości metodą biologiczną in vivo lub in vitro jest obowiązkowe w przypadkach, gdy metody fizykochemiczne nie umożliwiają uzyskania adekwatnej informacji na temat jakości produktu. Takie oznaczenie zawartości powinno, jeżeli to możliwe, wykorzystywać materiały odniesienia i analizę statystyczną, pozwalającą na obliczenie przedziału ufności. Tam, gdzie te badania nie mogą być wykonane dla produktu końcowego, powinny być przeprowadzone na możliwie najpóźniejszym pośrednim etapie procesu wytwarzania.

§ 12. Jeżeli ze szczegółowych danych na temat metody wytwarzania produktu leczniczego, o których mowa w § 7 rozporządzenia, wynika, że do wytworzenia produktu leczniczego użyto znaczącego nadmiaru substancji czynnej, opis badań kontrolnych produktu końcowego powinien objąć, jeżeli dotyczy, chemiczne i, jeżeli to konieczne, toksykologiczne i farmakologiczne badania skutków zmian, jakim uległa ta substancja, i, jeżeli to możliwe, scharakteryzowanie i oznaczenie zawartości produktów rozkładu.

§ 13. Wytwórca podaje i uzasadnia dopuszczalną zawartość zanieczyszczeń. Należy podać dopuszczalną zawartość pojedynczych zanieczyszczeń zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych oraz sumę zanieczyszczeń zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych.

## IV. Tożsamość i zawartość substancji pomocniczych

§ 14. Substancje pomocnicze, jeżeli jest to konieczne, poddaje się przynajmniej badaniom sprawdzającym ich tożsamość.

§ 15. Metody zaproponowane do potwierdzenia tożsamości barwników muszą zapewnić ich jednoznaczną identyfikację z substancjami określonymi w przepisach wydanych na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy, dotyczących substancji pomocniczych, barwników, środków konserwujących i przeciwutleniaczy dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych.

§ 16. Dla substancji konserwujących określa się górną i dolną granicę ich zawartości.

§ 17. W przypadku substancji pomocniczych, innych niż konserwujące, odpowiedzialnych za szkodliwy wpływ na funkcje narządów, należy określić górną granicę ich zawartości.

§ 18. W przypadku substancji pomocniczej mającej wpływ na biodostępność substancji czynnej określa się górną i dolną granicę jej zawartości, chyba że bio-

dostępność jest udowodniona przy pomocy innych odpowiednich badań.

## V. Badania bezpieczeństwa

§ 19. W badaniach dotyczących bezpieczeństwa produktu końcowego zamieszcza się szczegółowe in-

formacje dotyczące badań bezpieczeństwa, w szczególności takich, jak: jałowość, czystość mikrobiologiczna, zawartość endotoksyn bakteryjnych, obecność substancji gorączkotwórczych i miejscowej tolerancji u zwierząt, jeżeli takie badania muszą być przeprowadzane rutynowo w celu sprawdzenia jakości produktu leczniczego.

## Załącznik nr 3

### SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOKUMENTACJI BADAŃ CHEMICZNYCH, FARMACEUTYCZNYCH I BIOLOGICZNYCH MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO IMMUNOLOGICZNEGO

#### I. Materiały wyjściowe opisane w farmakopeach

§ 1. 1. Wymagania podane w monografiach Farmakopei Polskiej lub Farmakopei Europejskiej powinny być zastosowane do wszystkich substancji w nich opisanych.

2. W odniesieniu do substancji nieopisanych w monografiach Farmakopei Polskiej lub Farmakopei Europejskiej, Prezes Urzędu może wyrazić zgodę w stosunku do produktów wytwarzanych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na stosowanie wymagań innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

3. Substancje spełniające wymagania zawarte w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej są uznawane za spełniające w wystarczającym stopniu wymagania art. 10 ust. 2 pkt 2 ustawy. W takich przypadkach opis metod analitycznych można zastąpić odesłaniem do danej farmakopei.

4. Jeżeli substancja opisana w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej została przygotowana metodą, w wyniku której mogły pozostać zanieczyszczenia, których kontroli monografia farmakopealna nie przewiduje, przedstawia się informacje o tych zanieczyszczeniach i o ich maksymalnej dopuszczalnej zawartości, a także odpowiednie metody ich badania.

§ 2. Substancje barwiące powinny spełniać wymogi określone w przepisach wydanych na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy, dotyczących substancji pomocniczych, barwników, środków konserwujących i przeciwutleniaczy dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych.

§ 3. Wykaz badań wykonywanych dla każdej serii substancji, będących materiałami wyjściowymi, musi być przedstawiony w dokumentacji dołączonej do wniosku. W przypadku gdy stosuje się badania inne niż wymienione w farmakopei, należy dostarczyć potwierdzenie, że substancje odpowiadają wymaganiom farmakopei.

§ 4. W przypadku gdy wymagania zawarte w monografii Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej mogą być niewystarczające do zagwarantowania jakości substancji, stosuje się przepis art. 8 ust. 1a pkt 2 ustawy.

§ 5. W przypadkach gdy substancja czynna lub materiały wyjściowe nie są opisane w Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej ani w żadnej innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, dopuszcza się odesłanie do farmakopei innego państwa. W takich przypadkach podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć kopię odpowiedniej monografii oraz, jeżeli to konieczne, walidację metod badań zawartych w monografii wraz z tłumaczeniem wszystkich dokumentów na język polski, jeżeli ma to zastosowanie. Dla substancji czynnych należy przedstawić zastosowanie farmakopei w odniesieniu do kontroli ich jakości.

#### II. Materiały wyjściowe nieopisane w farmakopeach

§ 6. Materiały wyjściowe nieopisane w żadnej farmakopei opisuje się w postaci monografii zawierającej:

- 1) nazwę materiału wyjściowego, uzupełnioną o wszelkie handlowe bądź naukowe synonimy;
- 2) opis materiału wyjściowego, zakres i metody badań przedstawione w formie stosowanej w Farmakopei Polskiej lub Farmakopei Europejskiej;
- 3) opis funkcji materiału wyjściowego;
- 4) opis metod identyfikacji;
- 5) opis badań czystości w odniesieniu do całkowitej sumy możliwych przewidywanych zanieczyszczeń, zwłaszcza tych, które mogą mieć działanie szkodliwe oraz, jeżeli jest to konieczne, do zanieczyszczeń, które, zważywszy na kombinację substancji będących przedmiotem wniosku, mogą w niepożądanym sposób wpłynąć na trwałość produktu leczniczego lub zmienić wyniki badań analitycznych;
- 6) wszelkie specjalne środki ostrożności, jakie mogą być niezbędne w czasie przechowywania materiału wyjściowego, a także, jeżeli jest to konieczne, czas jego przechowywania.

## Załącznik nr 4

## SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOKUMENTACJI BADAŃ KONTROLNYCH PRODUKTU KOŃCOWEGO WETERYNARYJNEGO IMMUNOLOGICZNEGO PRZY ZWALNIANIU SERII

## I. Uwagi ogólne

§ 1. Jeżeli stosowane są metody badań i wymagania inne niż wymienione w monografiach Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innej farmakopei uznawanej w państwach członkowskich Unii Europejskiej, należy dowieść, że produkt końcowy badany zgodnie z tymi monografiami spełnia farmakopealne wymagania jakości dla danej postaci farmaceutycznej.

## II. Ogólne właściwości produktu końcowego

§ 2. Przedstawia się badania dotyczące ogólnych właściwości produktu, nawet w przypadku, jeżeli były one przeprowadzone w trakcie procesu wytwarzania.

§ 3. W badaniach produktu końcowego uwzględnia się, jeżeli dotyczy: kontrolę średniej masy i maksymalne odchylenia, badania mechaniczne, fizyczne, chemiczne lub mikrobiologiczne, właściwości fizyczne, takie jak: gęstość, pH, wskaźnik refrakcji i inne. Wymagane wartości i granice tolerancji dla każdej z tych właściwości powinny być w każdym przypadku podane przez podmiot odpowiedzialny.

## III. Tożsamość i zawartość substancji czynnych

§ 4. Przeprowadza się specyficzne badania tożsamości substancji czynnej, jeżeli jest to konieczne.

§ 5. Oznaczenie aktywności biologicznej substancji czynnej przeprowadza się na przeciętnej reprezentatywnej próbce z serii produkcyjnej albo na określonej liczbie analizowanych indywidualnie dawek jednostkowych produktu leczniczego.

§ 6. W wyjątkowych przypadkach, gdzie do oznaczania zawartości bardzo licznych lub obecnych w bardzo małych ilościach substancji czynnych konieczne byłoby skomplikowane badania, trudne do przeprowadzenia w odniesieniu do każdej serii produkcyjnej, można zrezygnować z oznaczania zawartości jednej bądź większej liczby substancji czynnych w produkcie końcowym pod warunkiem jednak, że takie oznaczenia zawartości są przeprowadzane na pośrednich etapach procesu produkcji. Tę uproszczoną metodę należy, jeżeli jest to możliwe, uzupełnić metodą oceny ilościowej, umożliwiającą jednostce upoważnionej przez ministra właściwego do spraw zdrowia sprawdzenie zgodności produktu leczniczego z przyjętymi dla niego wymaganiami.

§ 7. Badanie zawartości metodą biologiczną in vivo lub in vitro jest obowiązkowe w przypadkach, gdy metody fizykochemiczne nie umożliwiają uzyskania adekwatnej informacji na temat jakości produktu. Takie oznaczenie zawartości powinno, jeżeli to możliwe, wykorzystywać materiały odniesienia i analizę statystycz-

ną, pozwalającą na obliczenie przedziału ufności. Tam, gdzie te badania nie mogą być wykonane dla produktu końcowego, powinny być przeprowadzone na możliwie najpóźniejszym pośrednim etapie procesu wytwarzania.

## IV. Tożsamość i zawartość adiuwantów

§ 8. Badanie tożsamości i zawartości adiuwantu oraz jego składników należy przeprowadzić, jeżeli są dostępne stosowne procedury badawcze.

## V. Tożsamość i zawartość substancji pomocniczych

§ 9. Substancje pomocnicze, jeżeli jest to konieczne, poddaje się przynajmniej badaniom sprawdzającym ich tożsamość.

§ 10. Metody zaproponowane do potwierdzenia tożsamości barwników muszą zapewnić ich jednoznaczny identyfikację z substancjami określonymi w przepisach wydanych na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy, dotyczących substancji pomocniczych, barwników, środków konserwujących i przeciwutleniaczy dopuszczonych do stosowania w produktach leczniczych.

§ 11. Dla substancji konserwujących określa się górną i dolną granicę ich zawartości.

§ 12. W przypadku substancji pomocniczych, innych niż konserwujące, odpowiedzialnych za wywołanie działań niepożądanych, należy określić górną granicę ich zawartości.

## VI. Badania bezpieczeństwa

§ 13. W dokumentacji przedstawia się badania bezpieczeństwa przeprowadzone z zastosowaniem wielokrotnionej dawki, na co najmniej jednym z najbardziej wrażliwych gatunków zwierząt, przy czym dawka powinna być podana zalecaną drogą podania produktu leczniczego niosącą największe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

§ 14. Przedstawia się badanie jałowości i czystości, przeprowadzając badania wykazujące brak zanieczyszczeń czynnikami ubocznymi lub innymi substancjami niepożądanymi, biorąc pod uwagę rodzaj produktu immunologicznego oraz metody i warunki wytwarzania.

## VII. Inaktywacja

§ 15. Przedstawia się badania potwierdzające skuteczność inaktywacji, które powinny być przeprowadzone w odniesieniu do opakowanego produktu końcowego, jeżeli dotyczy.