

324.

Na osnovu člana 33 stav 3 Zakona o lijekovima ("Službeni list RCG", broj 80/04 i "Službeni list CG", broj 18/08), Ministarstvo zdravlja, rada i socijalnog staranja, donosi

## PRAVILNIK

### O BLIŽEM SADRŽAJU FARMACEUTSKOG ISPITIVANJA LIJEKOVA

("Službeni list Crne Gore", br. 038/09 od 12.06.2009)

#### I OPŠTE ODREDBE

##### Član 1

Ovim pravilnikom bliže se propisuje sadržaj hemijsko-farmaceutsko-biološkog ispitivanja lijekova za upotrebu u humanoj medicini (u daljem tekstu: analitičko ispitivanje lijekova), kao i sadržaj dokumentacije za stavljanje lijeka u promet.

##### Član 2

Svi podaci koji su dobijeni analitičkim ispitivanjem lijekova treba da budu pripremljeni u skladu sa naučno tehničkim dostignućima i smjericama Internacionalne konferencije o harmonizaciji (ICH), Evropske Agencije za lijekove (EMA) ili Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i u skladu sa direktivom 2003/63/EC.

Svi podaci koji su dobijeni analitičkim ispitivanjem lijekova, bez obzira da li su pozitivni ili negativni, treba da budu uključeni u dokumentaciju za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet.

##### Član 3

Izrazi upotrijebljeni u ovom pravilniku imaju slijedeće značenje:

- 1) EDQM je Evropska direkcija za kvalitet lijekova koja je nadležna za Evropsku farmakopeju;
- 2) imunološki lijekovi su lijekovi koji uzrokuju nastanak aktivnog ili pasivnog imuniteta ili su namijenjeni dijagnosticanju imuniteta i spadaju u rizične lijekove;
- 3) kvalitet lijeka je osobina lijeka koja se može utvrditi ispitivanjem kvaliteta svih sastojaka lijeka koja uključuje najmanje kvantitativnu analizu svih aktivnih supstanci i sva ostala ispitivanja potrebna za osiguravanje kvaliteta lijeka u skladu sa zahtjevima dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- 4) specifikacija predstavlja skup parametara sa granicama prihvatljivosti (specifikacijske granice) za svaki pojedinačni parametar sa navedenom metodom ispitivanja, odnosno referencama na njih;
- 5) specifikacijske granice su brojčano izražene granične vrijednosti u mjernim jedinicama, područja ili drugi kriterijumi za pojedinačne parametre prema kojima mora lijek odgovarati da bi bio prihvatljiv za predviđenu upotrebu, koje Agencija za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: Agencija) odobrava u postupku dobijanja dozvole za stavljanje lijeka u promet i koje važe do kraja roka upotrebe lijeka;
- 6) standardne (rutinske) metode ispitivanja su ispitivanja provjere parametara koje izvodi proizvođač za svaku seriju lijeka prije puštanja serije lijeka u promet, po unaprijed predviđenoj dinamici;
- 7) nestandardne (nerutinske) metode ispitivanja su ispitivanja provjere parametara na slučajnom uzorku serije lijeka prije puštanja te serije lijeka u promet;
- 8) posebne metode ispitivanja su ispitivanja koja ciljano utvrđuju prisustvo neočekivanih nečistoća i koja ne moraju biti navedena u dokumentaciji za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- 9) organizacija kontrole kvaliteta lijeka podrazumijeva sve aktivnosti koje su povezane sa uzorkovanjem lijeka, dobijanjem potrebne dokumentacije i referentnih standarda, obavještanjem o rezultatima analitičkog ispitivanja lijeka, kao i ocjenom priloženih sertifikata analize/ispitivanja kvaliteta lijeka;
- 10) polazne supstance su supstance od kojih se aktivna supstanca proizvodi ili ekstrahuje. Polazne supstance bioloških lijekova su sve supstance biološkog porijekla kao npr. mikroorganizmi, organi i tkiva biljnog i životinjskog porijekla, ćelije ili biološke tečnosti (uključujući krv i plazmu) humanog i životinjskog porijekla, biotehnološke ćelijske tvorevine (ćelijski supstrati bilo rekombinovani ili ne, uključujući i matične ćelije);
- 11) biološki lijek je lijek čiju aktivnu supstancu čini biološka supstanca (imunološki lijekovi, lijekovi iz krvi i plazme, lijekovi dobijeni visokim tehnologijama: genski inženjering, monoklonalna antitijela, hibridomi...) kao i lijekovi za napredno liječenje (genska terapija, somatska ćelijska terapija - alogenska i ksenogenska);

12) biološka supstanca je supstanca koja je proizvedena ili ekstrahovana iz biološkog izvora za čiju karakterizaciju i kontrolu kvaliteta je potrebno izvršiti fizičko-hemijska ispitivanja, opis i kontrolu proizvodnog procesa.

## II ANALITIČKO ISPITIVANJE

### Član 4

Kada je analitičko ispitivanje lijeka opisano u priznatim farmakopejama, detaljni opis ispitivanja se zamjenjuje navođenjem reference monografije: Evropske farmakopeje ( u daljem tekstu: Ph.Eur.) ili nacionalne farmakopeje ili farmakopeje drugih država, u kom slučaju podnosioc zahtjeva za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet (u daljem tekstu: podnosilac zahtjeva), dostavlja kopiju te monografije i validaciju analitičke metode iz monografije sa prevodom, kao i opšte zahtjeve za farmaceutski oblik lijeka.

### Član 5

Za analitičko ispitivanje aktivne supstance i/ili ostale polazne supstance, opisane u Ph.Eur. ili nacionalnoj farmakopeji ili farmakopeji drugih država, podnosilac zahtjeva može dostaviti sertifikat o usaglašenosti koji izdaje EDQM, koji zamjenjuje podatke iz odgovarajućih dijelova dokumentacije.

Za analitičko ispitivanje aktivne supstance i/ili ostale polazne supstance, koje nijesu opisane u Ph.Eur., ili nacionalnoj farmakopeji ili farmakopeji drugih država, ili kada podnosilac zahtjeva ne dostavi sertifikat o usaglašenosti koji izdaje EDQM, treba da Agenciji dostavi dokumentaciju o aktivnoj supstanci (drug masterfile DMF).

U slučaju da podnosilac zahtjeva ne dostavi dokumentaciju iz stava 2 ovog člana, proizvođač aktivne supstance je dužan da dokumentaciju o aktivnoj supstanci dostavi Agenciji.

Proizvođač lijeka dužan je da Agenciji dostavi otvoreni i zatvoreni dio dokumentacije o aktivnoj supstanci, a podnosiocu zahtjeva samo otvoreni dio dokumentacije.

## III DOKUMENTACIJA O ANALITIČKOM ISPITIVANJU LIJEKOVA

### Član 6

Dokumentacija o analitičkom ispitivanju lijekova sadrži podatke o:

- 1) aktivnoj supstanci (S) (opšti podaci, podaci o proizvodnji, karakterizacija aktivne supstance, kontrola aktivne supstance, referentni standardi ili materijali i stabilnost);
- 2) gotovom lijeku (P) (opis i sastav, razvoj, proizvodnja, kontrola ekscipijenasa i gotovog lijeka, referentni standardi ili materijali, sistem zatvaranja kontejnera i stabilnost);
- 3) prostoru, opremi i evaluaciji bezbjednosti u vezi sa sporednim produktima, i
- 4) validaciji, medicinskim sredstvima i sertifikatima.

### 1) Podaci o aktivnoj supstanci (S)

### Član 7

Opšti podaci o aktivnoj supstanci su: nomenklatura, naziv (INN, naziv iz priznate farmakopeje ili hemijski naziv), strukturna formula, apsolutna i relativna stereochemija, molekulska formula i relativna molekulska masa, fizičko-hemijske i druge bitne karakteristike uključujući i biološku aktivnost za lijekove biološkog porijekla, kao i podaci o polaznim supstancama lijekova biološkog izvora.

Za aktivne supstance koje su navedene u Ph.Eur. upotrebljava se glavni naslov monografije koji se odnosi na taj lijek sa navođenjem farmakopeje, a za supstance koje nijesu navedene u Ph.Eur. koristi se glavni naslov nacionalne farmakopeje ili druge priznate farmakopeje u kojoj su supstance navedene.

Za aktivne supstance koje nijesu navedene u farmakopejama iz stava 2 ovog člana, koristi se međunarodno nezaštićeno ime (INN) po preporuci Svjetske zdravstvene organizacije, drugo nezaštićeno ime ili hemijsko, odnosno naučno ime, a za ostale supstance mora biti opisan način pripreme, sastojci od kojih je supstanca napravljena i navedeni ostali potrebni podaci.

Supstance biljnog porijekla moraju imati i latinsko ime.

### Član 8

Podaci o kvantitativnom sastavu aktivnih supstanci u lijeku se izražavaju u jedinicama mase ili jedinicama biološke aktivnosti, po jedinicama doze, mase ili zapremine, za svaku aktivnu supstancu posebno, zavisno od farmaceutskog oblika.

Jedinice biološke aktivnosti se koriste za aktivne supstance koje nije moguće potpuno odrediti hemijski, u kom slučaju se upotrebljavaju internacionalne jedinice biološke aktivnosti (IE) prema odredbama SZO.

Ako SZO nije odredila internacionalne jedinice biološke aktivnosti potrebno ih je izraziti na način da se dobije informacija o aktivnosti tih supstanci i, po pravilu, biološka aktivnost treba da bude izražena u jedinicama mase ili zapremine.

Podatke o kvantitativnom sastavu lijeka je potrebno dopuniti:

- kod lijekova za parenteralnu upotrebu, sa jedinicama mase ili jedinicama biološke aktivnosti svake aktivne supstance po jedinici pakovanja pri čemu se uzima u obzir zapremina kontejnera, a ukoliko je to potrebno i poslije rekonstitucije;
- kod lijekova koji se doziraju u kapljicama, sa masom ili jedinicama biološke aktivnosti za svaku aktivnu supstancu po broju kapljica koji odgovara 1 ml ili 1g lijeka;
- kod sirupa, emulzija, granula i drugih farmaceutskih oblika koje treba davati u doziranim količinama, sa masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake aktivne supstance u doziranoj količini.

Aktivne supstance u obliku jedinjenja sa neaktivnim dijelom molekula ili derivati, moraju biti navedeni kvantitativno sa cjelokupnom masom ili ako je to potrebno sa masom aktivnog dijela ili dijelova molekule, i treba da odgovara navodima koji su odobreni u državi u kojoj je za tu aktivnu supstancu već bila izdata dozvola za stavljanje lijeka u promet.

Izbor aktivne supstance, ekscipijenas, unutrašnjeg pakovanja i farmaceutskog oblika mora biti zasnovan na naučnim podacima koji se navode u obrazloženju. Sve dodatne količine polaznih supstanci moraju biti navedene i obrazložene u odnosu na predviđene gubitke.

### Član 9

Kada opis polaznih supstanci nije sadržan u farmakopejama iz člana 4 ovog pravilnika, podnosilac zahtjeva prilaže opis tih supstanci u obliku monografije, koja sadrži:

- ime supstance dopunjen sa sinonimom naučnog imena ili zaštićenim imenom;
- opis supstance koji je napisan detaljno, saglasno zahtjevu Ph.Eur., opis postupaka sinteze i, po potrebi, opisati molekularne strukture,;
- ako je supstancu moguće opisati jedino sa načinom proizvodnje, u opisu treba jasno naznačiti sastav i efikasnost aktivne supstance;
- ispitivanja identifikacije aktivne supstance, kod kojih je potrebno opisati sve postupke koji se vrše u procesu proizvodnje i sva ispitivanja koja je potrebno vršiti standardno/rutinski;
- ispitivanja čistoće, koje treba opisati na cjelokupnu količinu predviđenih nečistoća i uključiti ocjenu potencijalno štetnih nečistoća, a po potrebi, ispitati i one nečistoće koje bi u kombinaciji sa ostalim sastojcima lijeka mogle negativno uticati na stabilnost lijeka ili prouzrokovati nepravilne analitičke rezultate;
- način čuvanja i obilježavanja polaznih supstanci, mjere opreza za čuvanje i, po potrebi, najduže dozvoljeno vrijeme čuvanja do novog ispitivanja.

Kod polaznih supstanci biljnog ili životinjskog porijekla potrebno je hemijski, fizički ili biološki posebno ocijeniti glavne sastojke supstance koji imaju različite i brojne farmakološke efekte, a supstance koje sadrže jednu ili više grupa aktivnih sastojaka sa sličnim farmakološkim djelovanjem mogu se zajedno ocijeniti.

Kod polaznih supstanci životinjskog porijekla, potrebno je opisati mjere koje su preduzete radi bezbjednosti od prisustva patogenih supstanci.

### Član 10

Opis aktivnih supstanci, bez obzira da li su opisane u farmakopejama, sadrži i podatke o fizičko-hemijskim osobinama koje mogu uticati na biološku raspoloživost:

- kristalizacija i brzina rastvaranja;
- veličina čestica (gdje je to potrebno);
- stepen solvatacije;
- odnos koeficijenta ulje/voda.

Podaci koji su navedeni u al. 1,2 i 3 stava 1 ovog člana, ne odnose se na supstance koje se koriste samo u rastvorima ili u drugim specifičnim oblicima.

### Član 11

Podnosilac zahtjeva navodi:

- polazne supstance koje se koriste u proizvodnji aktivne supstance i lijeka, faze kada se koriste, kao i dokumentaciju o njihovom kvalitetu, kontroli i izvršenim ispitivanjima;
- naziv, adresu i odgovornost svakog proizvođača aktivne supstance uključujući i ugovorne, kao i sva mjesta proizvodnje koja su uključena u proizvodnju i kontrolu kvaliteta;
- dokaz da je aktivna supstanca u skladu sa Uputstvom Evropske Komisije za smanjenje rizika od transmisiona spongiformne encefalopatije (TSE);
- dokaz da se kod upotrebe banke ćelija, ćelije nisu promijenile prilikom prolaza kroz pasažne nivoe koji se u proizvodnji koriste, da nema sporednih produkata u polaznim supstancama biološkog porijekla ili ukoliko postoje, da naredne faze proizvodnje garantuju njihovu eliminaciju ili inaktivaciju;
- dokaz da su plazma i krv kao polazne supstance prikupljene u skladu sa važećim propisima.

Dokumentacija o postupku proizvodnje aktivne supstance sadrži opis proizvodnih pogona i opreme, podatke o ispitivanju, validaciji i kriterijumima prihvatljivosti za svaku kritičnu fazu proizvodnje.

### Član 12

Standardne/rutinske analize koje se vrše na svakoj seriji polaznih supstanci, moraju odgovarati navodima u dokumentaciji za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet.

Ako je specifikacija koju sadrži monografija Ph.Eur., nacionalne farmakopeje ili farmakopeje drugih država, po ocjeni Agencije nedovoljna za obezbjeđivanje kvaliteta supstanci, može se od podnosioca zahtjeva, odnosno nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet zahtijevati dopuna specifikacije u skladu sa zahtjevima Agencije.

O navedenim nedostacima podnosilac zahtjeva, odnosno nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet, kao i Agencija obavještavaju organe nadležne farmakopeje.

Ako se podnosilac zahtjeva u opisu postupka proizvodnje poziva na monografije drugih država, dužan je da priloži kopiju te monografije, po potrebi i podatke o validaciji postupaka ispitivanja koji su u njoj opisani, kao i prevod monografije ako to Agencija zahtijeva.

### Član 13

Kada se pri proizvodnji lijeka koriste polazne supstance herbalnog ili životinjskog porijekla, mikroorganizmi, ćelije ili tečnosti životinjskog porijekla ili biotehnološko promijenjene ćelije, potrebno je opisati i priložiti dokumentaciju o izvoru i porijeklu polazne supstance.

Opis polaznih supstanci sadrži postupke proizvodnje, postupke purifikacije odnosno inaktivacije sa validacijom i svim kontrolnim postupcima u toku proizvodnje koji su predviđeni za obezbjeđenje kvaliteta, bezbjednosti i konzistentnosti među serijama gotovog lijeka.

Kod upotrebe banke ćelija treba da se dokaže da su osobine ćelija ostale nepromijenjene u trenutku prenosa u proizvodnju i kasnije.

Matične materijale, banke ćelija, pulove seruma i druge materijale biološkog porijekla kao i, ako je to moguće, izvorne materijale od kojih se te supstance dobijaju potrebno je testirati na prisustvo stranih supstanci.

Izvorni materijali iz stava 4 ovog člana, mogu se koristiti samo kada dalja prerada obezbjeđuje da je moguće odstraniti i/ili inaktivirati potencijalno patogene strane supstance, što je potrebno i validirati.

### Član 14

Podnosilac zahtjeva mora dostaviti podatke o strukturi i karakteristikama aktivne supstance potvrđene primjenom fizičko-hemijskih i/ili imunohemijskih i/ili bioloških metoda kao i podatke o nečistoćama.

### Član 15

Dokumentacija o kontroli aktivne supstance sadrži podatke o parametrima koji se koriste u standardnim, odnosno rutinskim metodama ispitivanja, metodologiju njihovog izbora, validaciju analitičkih metoda i rezultate kontrole pojedinačnih serija proizvedenih u toku razvoja predstavljenih sertifikatom analize kvaliteta.

Uz dokumentaciju iz stava 1 ovog člana, potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji polaznih supstanci, a za supstance koje su uključene u Ph.Eur. umjesto tih podataka može se priložiti i sertifikat o usklađenosti, koji izdaje EDQM.

Ako aktivna supstanca nema monografije u farmakopejama iz člana 5 stav 2 ovog pravilnika, a radi se o supstanci koja se pravi postupkom za koji se predviđa da daje nečistoće, podnosilac zahtjeva treba da dostavi Agenciji dokumentaciju o aktivnoj supstanci (drug masterfile DMF).

Dokumentacija o aktivnoj supstanci (drug masterfile DMF) se dostavlja na način propisan u članu 5 stavu 2 ovog pravilnika.

## Član 16

Proizvođač aktivne supstance dužan je obezbijediti konzistentnost proizvodnih serija i da podnosioca zahteva i Agenciju pismeno obavještava o promjenama u proizvodnom procesu.

Kvalitet polaznih supstanci treba da odgovara monografiji Ph.Eur. ili nacionalne farmakopeje ili farmakopeje drugih država.

Za polazne supstance koje su opisane u Ph.Eur., nacionalnoj farmakopeji ili u farmakopejama drugih država, opis analitičkih metoda može se zamijeniti sa detaljnom referencom na odgovarajuću farmakopeju.

## Član 17

Aktivna supstanca za koju postoji monografija u farmakopejama iz člana 5 stava 2 ovog pravilnika, a pravi se postupkom koji može da nečistoće koje nijesu navedene u farmakopeji i koje se zbog toga ne mogu ocjenjivati, potrebno je navesti nečistoće, njihove najviše dozvoljene granice i opisati odgovarajuću metodu ispitivanja.

Identifikacija i ispitivanje aktivne supstance se izvodi na reprezentativnim uzorcima iz proizvodnje ili na slučajno izabranim jedinicama gotovog lijeka na način kako je to opisano u priloženoj dokumentaciji.

Najveća dozvoljena granica odstupanja od deklarisanog sastava aktivne supstance u gotovom lijeku, u toku proizvodnje, je +/- 5%, ako nije drugačije obrazloženo.

Najveću dozvoljenu granicu odstupanja od deklarisanog sastava aktivne supstance u gotovom lijeku do kraja roka njegove upotrebe, podnosilac zahtjeva treba da predloži i navede u obrazloženju.

## Član 18

U određenim slučajevima, kada smjesa gotovog lijeka sadrži veliki broj aktivnih supstanci, odnosno malu količinu aktivne supstance, čije ispitivanje kvaliteta lijeka je teško izvodljivo kod svake serije lijeka, ispitivanje tih supstanci se ne mora vršiti, pod uslovom da su ispitivanja izvršena u međufazama postupka proizvodnje o čemu treba priložiti odgovarajuću dokumentaciju.

Za kvantitativnu ocjenu svih aktivnih supstanci gotovih lijeka obavezno se prilažu metodi ispitivanja.

In vivo ili in vitro biološke analize su obavezne kada fizičko-hemijske metode ne mogu dati odgovarajuće podatke o kvalitetu lijeka.

Ispitivanje iz stava 3 ovog člana, treba da uključi referentne materijale i statističku analizu koja omogućava izračunavanje granice prihvatljivosti.

Ukoliko ispitivanja iz st. 3 i 4 ovog člana, nije moguće izvesti na gotovom lijeku, ta ispitivanja se moraju izvršiti u što kasnijoj međufazi proizvodnje.

Kada se pri proizvodnji lijeka koristi višak aktivne supstance u kontrolu kvaliteta lijeka, po ocjeni Agencije, mora biti uključeno i hemijsko i farmakološko-toksikološko ispitivanje promjena te aktivne supstance i ukoliko je to moguće, treba navesti degradacione produkte koji moraju biti identifikovani i kvantifikovani.

## Član 19

Podnosilac zahtjeva mora dostaviti:

- detaljno navedene i opisane referentne standarde ili materijale (ukoliko je moguće, treba koristiti hemijske i biološke referentne polazne supstance navedene u priznatim farmakopejama);
- opis kontejnera i sistema za njihovo zatvaranje kao i njihove karakteristike;
- detaljne rezultate ispitivanja stabilnosti aktivne supstance, uključujući i podatke o analitičkoj metodi koja je korišćena i validaciji metode;
- sažeti prikaz vrste ispitivanja stabilnosti, protokola ispitivanja i dobijene rezultate;
- protokol za praćenje stabilnosti nakon izdavanja dozvole, kao i zahtjeve stabilnosti.

## 2) Podaci o gotovom lijeku (P)

### Član 20

Podaci o opisu i sastavu gotovog lijeka obuhvataju:

- opis farmaceutskog oblika i sastav koji uključuje sve sastojke gotovog lijeka, njihovu količinu u jedinici mase/zapremine (jedinice biološke aktivnosti se koriste samo za jedinjenja koja se ne mogu drugačije definisati);
- funkciju aktivne supstance;

- funkciju ekscipijenas a bez obzira na njihovu vrstu ili upotrijebljenu količinu, uključujući boje, konzervanse, dodatke, stabilizatore, emulgatore, arome itd.;
- opis spoljnjeg dijela lijeka predviđenog za unos u organizam/primjenu na pacijentu, (npr. želatinski dio kapsule);
- opis unutrašnjeg pakovanja i, ukoliko je potrebno, način zatvaranja kontejnera skupa sa podacima o medicinskim sredstvima sa kojima će lijek biti primijenjen i koji će biti priložen zajedno sa lijekom.

### Član 21

U ispitivanju gotovog lijeka potrebno je izvršiti ispitivanja opštih osobina proizvoda u skladu sa zahtjevima Ph.Eur. za farmaceutske oblike, a ukoliko je potrebno moraju uključiti i ispitivanja ujednačenosti mase, maksimalna odstupanja, ispitivanja mehaničkih, fizičkih ili mikrobioloških, kao i organoleptičkih osobina (bistrina, ukus, boja, gustina, pH, indeks refrakcije...).

Podnosilac zahtjeva mora navesti specifikacijske granice, opis ili referencu za svaku osobinu navedenu u stavu 1 ovog člana.

Ako uslovi ispitivanja, upotrijebljena oprema, standardi i analitičke metode nijesu navedeni u farmakopejama iz člana 5 stav 2 ovog pravilnika, potrebno ih je detaljno opisati.

In vitro studije o brzini rastvaranja i oslobađanja aktivne supstance potrebno je izvesti za čvrste farmaceutske oblike za peroralnu upotrebu, kao i u slučajevima kada se radi o drugačijim načinima upotrebe lijeka, na zahtjev Agencije.

### Član 22

Podnosilac zahtjeva, u dijelu o razvoju lijeka, mora priložiti sljedeću dokumentaciju, i to:

- razvojna ispitivanja koja su obavljena u cilju utvrđivanja da li farmaceutski oblik, proizvodna formula, proizvodni proces, sistem zatvaranja kontejnera, mikrobiološka svojstva i uputstvo za upotrebu odgovaraju predloženom načinu upotrebe navedenom u zahtjevu;
- sve kritične parametre i karakteristike procesa koji mogu uticati na reproduktivnost serije kao i na kvalitet i efikasnost lijeka i ako je to potrebno pozivati se dodatno na podatke iz modula 4 i 5 dokumentacije o lijeku;
- kompatibilnost aktivne supstance sa ekscipijensima kao i osnovne fizičko-hemijske karakteristike aktivne supstance koje mogu uticati na efikasnost gotovog lijeka odnosno na međusobnu kompatibilnost raznih aktivnih supstanci u slučaju fiksnih kombinacija;
- izbor ekscipijenas a u odnosu na njihove funkcije i koncentraciju;
- prikaz razvoja gotovog lijeka u odnosu na predloženi način upotrebe;
- obrazložiti sve rasture u formulaciji, odnosno sve dodatne viškove radi predviđenih gubitaka;
- pored fizičko-hemijskih osobina i sve ostale parametre koji mogu uticati na efikasnost gotovog lijeka;
- optimizaciju proizvodnog procesa kao i razlike između procesa koji je korišćen u proizvodnji pilot serija lijeka za klinička ispitivanja i procesa koji se koristi za proizvodnju gotovog lijeka;
- izbor kontejnera i sistema za zatvaranje koji se koriste za pakovanje, čuvanje, dostavu i upotrebu gotovog lijeka kao i moguće interakcije između lijeka i kontejnera;
- kompatibilnost gotovog lijeka sa rastvaračima ili medicinskim sredstvom koje se koristi pri primjeni lijeka;
- mikrobiološke karakteristike farmaceutskog oblika za primjenu u odnosu na sterilne i nesterilne lijekove koje moraju biti usaglašene sa zahtjevima priznatih farmakopeja.

### Član 23

Opis procesa proizvodnje lijeka mora dati odgovarajući pregled i sažetak upotrijebljenih postupaka, a naročito:

- spisak različitih postupaka proizvodnje tako da je moguće ocijeniti da li bi upotrijebljeni postupci u proizvodnji određenog farmaceutskog oblika prouzrokovali neželjenu promjenu sastojaka;
- sve podatke o mjerama opreza koje se moraju poštovati da bi se obezbijedila homogenost i konzistentnost gotovog lijeka u slučaju neprekinute proizvodnje;
- proizvodnu formulu sa kvantitativnim podacima svih upotrijebljenih aktivnih supstanci (kvantitet ekscipijenas a može biti naveden kao približna vrijednost, ako je to potrebno zbog farmaceutskog oblika);
- supstance koje se odstrane tokom tehnološkog postupka i koje u gotovom lijeku nijesu više prisutne kao i svi viškovi koji moraju biti obrazloženi;
- podaci o fazama proizvodnje u kojima se vrši uzimanje uzoraka za procesnu kontrolu u toku proizvodnje, ukoliko dokumentacija ukazuje da su ti podaci potrebni za nadzor kvaliteta gotovog lijeka;

- validaciju postupaka proizvodnje kada se koristi nestandardni postupak proizvodnje ili kada je to važno za kvalitet proizvoda;
- podatke o postupcima sterilizacije i/ili aseptičnom postupku kod sterilnih lijekova;
- naziv, adresu i odgovornost svakog proizvođača uključujući i ugovorne, kao i sva predložena mjesta proizvodnje ili opremu koja će se koristiti u proizvodnji i ispitivanju kvaliteta;
- podatke o metodama ispitivanja kvaliteta međuproizvoda u cilju potvrde usaglašenosti sa parametrima specifikacije u međufazama proizvodnog procesa;
- opis, protokol i rezultate validacije koja se odnosi na kritične faze proizvodnog postupka ili kritična ispitivanja u proizvodnom postupku.

#### Član 24

U procesu ispitivanja kvaliteta ekscipijenasa moraju biti navedene sve supstance koje se koriste u proizvodnom procesu, podaci o njihovom kvalitetu i metodama ispitivanja kvaliteta, kao i podaci kojima se potvrđuje da ispunjavaju zahtjeve standarda kvaliteta za predloženi način primjene.

Za svaki ekscipijens je potrebno dostaviti:

- detaljne karakteristike i opravdanost izbora u formulaciji kao i opis i validaciju analitičkih postupaka; kod ekscipijenasa životinjskog i biljnog porijekla dokaz da su proizvedeni u saglasnosti sa principima za smanjenje rizika od prenošenja TSE (TSE sertifikat ili drugi naučni podaci koji to potvrđuju);
- za ekscipijense koje se prvi put pojavljuju u proizvodnji lijeka ili za novi način primjene potrebno je priložiti kompletne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i kontroli, kao i za aktivnu supstancu uključujući i pozivanje na podatke iz modula 4 i 5 priložene dokumentacije o lijeku, koji potvrđuju pretkliničku i kliničku bezbjednost novog ekscipijensa;
- za pojedine ekscipijense kod kojih je to potrebno, moraju biti izvedena najmnje ispitivanja identifikacije;
- analitički postupak za identifikaciju boja za upotrebu u lijekovima, koji omogućava provjeru usaglašenosti tih boja sa propisima o njihovoj dozvoljenoj upotrebi;
- podatke o obaveznom ispitivanju gornje i donje dozvoljene granice konzervanasa i ispitivanje gornje dozvoljene granice ekscipijenasa koji bi mogli izazvati neželjene efekte;
- podatke o obaveznom ispitivanju gornje i donje dozvoljene granice svih ekscipijenasa koji bi mogli uticati na biološku raspoloživost aktivne supstance, osim ako je biološka raspoloživost provjerena drugim odgovarajućim ispitivanjima.

#### Član 25

Prilikom kontrole kvaliteta gotovog lijeka moraju se poštovati opšti zahtjevi iz farmakopeja navedenih u članu 5 stav 2 ovog pravilnika, a u slučajevima kada se upotrebljavaju analitički postupci i specifikacije kojih nema u navedenim farmakopejama, potrebno je dokazati da gotov lijek odgovara zahtjevima farmakopeja za taj farmaceutski oblik.

Dokumentacija o kontroli ispitivanja međuproizvoda treba da uključi podatke povezane sa kontrolnim ispitivanjima međuproizvoda, koje je moguće izvesti u međufazama proizvodnje.

Ako u ispitivanju gotovog lijeka nije uključeno ispitivanje svih aktivnih supstanci ili ekscipijenasa za koje važe isti zahtjevi kao za aktivne supstance, za provjeravanje usklađenosti sa specifikacijama navode se sva potrebna ispitivanja u međufazama proizvodnje ukoliko ta ispitivanja daju uvid u kvalitet gotovog lijeka.

Kada kontrola kvaliteta gotovog lijeka zavisi od ispitivanja međuproizvoda, za provjeravanje usklađenosti sa specifikacijama navode se sva potrebna ispitivanja u međufazama proizvodnje ukoliko ta ispitivanja daju uvid u kvalitet gotovog lijeka.

Za standardnu/rutinsku provjeru kvaliteta lijeka, pored farmakološko-toksikoloških ispitivanja koja su priložena u odgovarajućem dijelu dokumentacije, potrebno je priložiti i detaljne podatke o ispitivanjima za utvrđivanje bezbjednosti (ispitivanja sterilnosti, ispitivanja na odsutnost bakterijskih endotoksina i ostalih pirogenih supstanci, kao i ispitivanje lokalne podnošljivosti na lijek).

#### Član 26

Serijski gotovog lijeka obuhvata sve jedinice farmaceutskog oblika koje su proizvedene od iste početne količine pojedinačne supstance i koje su podvrgnute istim postupcima proizvodnje i/ili sterilizacije, a kada se radi o neprekinutom postupku proizvodnje, serija je određena vremenskim periodom.

U dokumentaciji za dobijanje dozvole za stavljanje lijeka u promet potrebno je navesti sva ispitivanja koja se izvode na svakoj seriji gotovog proizvoda, a kod ispitivanja koja se ne izvode standardno/rutinski, potrebno je navesti učestalost ispitivanja.

Specifikacija za puštanje gotovog lijeka u promet mora biti navedena.

### Član 27

Podnosilac zahtjeva mora detaljno navesti i opisati:

- referentne standarde ili materijale koji se koriste u ispitivanju kvaliteta gotovog lijeka;
- kontejner i sistem zatvaranja uključujući i naziv svih materijala za pakovanje, njihove specifikacije i metode ispitivanja koje nijesu opisane u priznatim farmakopejama;
- unutrašnje pakovanja gdje je potrebno priložiti podatke o vrsti materijala, njegovom sastavu, specifikacijama i rutinskim ispitivanjima;
- spoljašnje pakovanje;
- sertifikate analize kvaliteta pojedinačnih serija.

### Član 28

Podnosilac zahtjeva mora dostaviti podatke o stabilnosti, koji obuhvataju:

- sažetak o vrsti obavljenog ispitivanja, protokol i rezultate;
- detaljne rezultate ispitivanja stabilnosti uključujući i podatke o korišćenoj analitičkoj metodi kao i podatke o validaciji (za vaccine podatke o kumulaciji, ako je to potrebno);
- protokol o praćenju stabilnosti nakon izdavanja dozvole kao i zahtjeve stabilnosti;
- opis ispitivanja kojima je bio određen rok upotrebe lijeka, preporučeni uslovi čuvanja lijeka i specifikacija kojoj lijek mora odgovarati do kraja roka upotrebe;
- kvalitativne i kvantitativne metode ispitivanja degradacionih produkata ako sastojci gotovog lijeka biodegradiraju, pri čemu mora biti određena najviša dozvoljena granica degradacionih produkata do isteka roka upotrebe;
- priložena ispitivanja u slučajevima kada postoji opasnost interakcije lijeka i unutrašnjeg pakovanja, naročito kod farmaceutskih oblika za parenteralnu upotrebu ili kod sprejeva za unutrašnju upotrebu;
- predloženi rok upotrebe proizvoda rekonstituisanog u skladu sa preporukama kod lijekova koje je potrebno prije upotrebe rekonstituisati, kao i podatke koji taj predloženi rok upotrebe potvrđuju;
- podatke o stabilnosti koji potvrđuju rok upotrebe lijeka poslije prvog probadanja čepa (npr. kod rastvora za injekcije) u slučaju kada se radi o višedoznim vialima;
- zaključak ispitivanja stabilnosti sa rezultatima ispitivanja koji potvrđuju predloženi rok upotrebe po preporučenim uslovima čuvanja, i
- specifikaciju gotovog lijeka do kraja roka upotrebe.

## IV ZAVRŠNA ODREDBA

### Član 29

Ovaj pravilnik stupa na snagu osmog dana od dana objavljivanja u "Službenom listu Crne Gore".

**Broj: 03-1776/2**

**Podgorica, 5. juna 2009. godine**

**Ministar,**

**Doc. dr Miodrag Radunović, s.r.**