

699.

Na osnovu člana 35 Zakona o lijekovima ("Službeni list RCG", broj 80/04 i "Službeni list CG", broj 18/08), Ministarstvo zdravlja donosi

PRAVILNIK

O BLIŽEM SADRŽAJU FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKOG ISPITIVANJA LIJEKOVA

("Službeni list Crne Gore", br. 068/09 od 13.10.2009)

Član 1

Ovim pravilnikom bliže se propisuje sadržaj farmakološko-toksikološkog ispitivanja lijekova, kao i dokumentacija za izvođenje postupka farmakološko-toksikološkog ispitivanja lijeka.

Član 2

Farmakološko-toksikološka ispitivanja vrše se poznatim in vivo i in vitro validiranim metodama ili novim eksperimentalnim metodama koje se ne koriste standardno.

Ukoliko se farmakološko-toksikološko ispitivanje vrši novim metodama, rezultate ispitivanja je potrebno detaljno opisati na način koji će omogućiti njihovo ponavljanje.

Kod planiranja postupaka farmakološko-toksikoloških ispitivanja i ocjene rezultata potrebno je upotrijebiti matematičke i statističke postupke, ukoliko je to moguće.

Rezultate farmakološko-toksikoloških ispitivanja potrebno je ocijeniti u odnosu na ozbiljnost bolesti ili stanja na koje se ispitivanje odnosi, a rezultati ispitivanja moraju biti pouzdani i upotrebljivi.

Član 3

Dokumentacija o izvođenju svakog pojedinačnog farmakološko-toksikološkog ispitivanja sadrži podatke o:

- pravnom licu koje vrši ispitivanje;
- cilju ispitivanja;
- laboratorijskim životinjama (vrsta, pol, starost, težina i drugi potrebni podaci);
- lijeku koji se ispituje (ime lijeka, broj serije, podaci o kvalitetu i drugi potrebni podaci);
- eksperimentalnim uslovima ispitivanja;
- rezultatima ispitivanja.

Član 4

Rezultati ispitivanja iz člana 3 stav 1 alineja 6 sadrže podatke o:

- predmetu i cilju ispitivanja;
- planu ispitivanja;
- dobijenim pozitivnim i negativnim rezultatima;
- statističkoj analizi rezultata;
- objektivnoj raspravi i zaključcima o toksikološkim i farmakološkim osobinama supstanci, granicama bezbjednosti i mogućim neželjenim, štetnim efektima, efikasnim koncentracijama doze, kao i o svim mogućim štetnim interakcijama;
- sažetku ispitivanja;
- ostalim podacima.

Član 5

Na osnovu dokumentacije i rezultata ispitivanja iz čl. 3 i 4 ovog pravilnika, utvrđuju se:

- moguće toksičnosti lijeka kao i svi neželjeni toksični efekti koji mogu nastati kod upotrebe lijeka na ljudima na predloženi način;
- farmakološke, odnosno farmakodinamske i farmakokinetičke osobine lijeka;
- kvalitativne i kvantitativne ocjene predloženog načina upotrebe na ljudima;
- podaci o mogućem terapijskom efektu lijeka na ljudima.

Član 6

Kod pojedinih grupa lijekova dokumentacija o farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka, pored podataka iz čl. 4 i 5 ovog pravilnika, sadrži i podatke o:

- sistemskoj apsorpciji i lokalnom djelovanju, kao i podnošenju lijeka koji se upotrebljava lokalno;
- mogućem nastanku i uticaju antitijela kod upotrebe imunoloških lijekova (vaccine, serumi, toksini, alergeni, proizvodi iz plazme ili krvi);
- izloženost organa/tkiva zračenju i apsorbiranoj dozi zračenja kod upotrebe radiofarmaceutskih proizvoda;
- toksikološkim i farmakokinetičkim osobinama supstanci koje se prvi put upotrebljavaju u farmaceutskom području;
- toksikološkim osobinama produkata razgradnje lijekova kod kojih je moguća značajna razgradnja u vremenu roka trajanja i čuvanja lijekova.

Član 7

Farmakodinamsko ispitivanje lijeka vrši se radi otkrivanja promjena koje je prouzrokovala supstanca koja se ispituje na djelovanje sistema u organizmu, bez obzira na to da li se radi o promjenama na kojima je zasnovan terapijski efekat lijeka ili se radi o neželjenim štetnim efektima supstance koja se ispituje.

Kod ispitivanja iz stava 1 ovog člana potrebno je odrediti efekte na različitim organskim sistemima i kvantitativno ih ocijeniti.

Ukoliko je to moguće, potrebno je odrediti farmakodinamski profil ispitivane supstance.

Farmakodinamska ispitivanja se vrše sa dozama koje su u okviru i iznad predviđenih terapijskih doza.

Ukoliko lijek sadrži kombinaciju više aktivnih supstanci u gotovom terapijskom obliku, potrebno je ispitati mogućnost farmakodinamskih interakcija i opravdanost kombinacije koja je predviđena za terapijsku upotrebu.

Član 8

Farmakokinetičko ispitivanje lijeka vrši se radi ispitivanja puta supstance u tijelu, uključujući i ispitivanje apsorpcije, distribucije, biotransformacije i izlučivanja aktivne supstance.

Ispitivanja iz stava 1 ovog člana vrše se fizičkim, hemijskim i biološkim metodama, kao i upoređivanjem farmakodinamskih efekata aktivne supstance.

Farmakokinetička ispitivanja lijeka nijesu potrebna u slučaju novih kombinacija poznatih supstanci, ako prethodna ispitivanja to pokazuju ili ako su se aktivne supstance pokazale kao bezbjedne najmanje tri godine tokom liječenja ljudi, a da nijesu bile primijećene farmakokinetičke interakcije.

Protokol farmakokinetičkih ispitivanja mora biti pripremljen na način da omogući upoređivanje i ekstrapolaciju rezultata na životinjama i ljudima.

Član 9

Ispitivanje akutne toksičnosti je kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti posljedica jednokratne primjene aktivne supstance.

Kod lijekova koji sadrže kombinaciju aktivnih supstanci provjerava se da li su poznati efekti toksičniji ili da li nastaju novi toksični efekti.

Ispitivanja akutne toksičnosti vrše se u skladu sa novim naučnim i tehnološkim dostignućima, kao i dobrom laboratorijskom praksom.

Član 10

Ispitivanje toksičnosti kod ponovljenih doza lijeka se vrši sa ciljem da se otkriju sve fiziološke i/ili patološke promjene koje uzrokuje ponovljena upotreba aktivne supstance, kao i da se utvrdi povezanost sa doziranjem.

Kod ispitivanja toksičnosti iz stava 1 ovog člana treba izvršiti autopsiju svih životinja u ispitivanju.

Ispitivanja toksičnosti kod ponovljenih doza lijeka vrše se na dvije ili više vrsta sisara od kojih barem jedna vrsta nijesu glodari.

Toksičnost ekscipijenasa koji se prvi put upotrebljavaju u farmaceutskoj oblasti, treba ispitivati kao i aktivnu supstancu.

Član 11

Ukoliko se ispitivanjem otkrije bilo kakav podatak koji bi upućivao na štetne efekte na potomstvo ili oštećenje sposobnosti razmnožavanja, te je podatke potrebno ispitati sa odgovarajućim testovima.

Ispitivanja toksičnosti lijeka na embrion, fetus i perinatalna toksičnost, otkrivaju toksične i teratogene učinke koji su povezani sa začećem i trudnoćom, od začeća do zrelosti ploda kao i ispitivanje latentnih efekata kada se lijek upotrebljava na gravidnim ženama, vrše se:

- na dvije ili više vrsta sisara od kojih barem jedna nijesu glodari;
- na jednoj vrsti životinja kod ispitivanja perinatalne toksičnosti.

Ispitivanje mutagenog djelovanja lijeka je obavezno za svaku novu supstancu i vrši se radi otkrivanja promjena koje bi mogla uzrokovati supstancu u genetskom materijalu pojedinaca ili ćelija i koje mogu prouzrokovati da se potomci trajno i nasledno razlikuju od svojih predaka.

Član 12

Farmakološko-toksikološka ispitivanja koja imaju za cilj utvrđivanje kancerogenih učinaka potrebna su kod supstanci koje su:

- veoma slične poznatim kancerogenim ili kokancerogenim spojevima;
- prouzrokovale promjene tokom dugotrajnih toksikoloških ispitivanja koja ukazuju na kancerogenost;
- dale rezultate u testovima mutagenosti ili u drugim kratkotrajnim testovima za utvrđivanje kancerogenosti i koji upućuju na kancerogenost;
- namijenjene redovnom uzimanju u dužem vremenskom periodu.

Član 13

Farmakološko-toksikološka ispitivanja tolerancije vrše se radi utvrđivanja reakcije organizma na mjestu davanja lijeka, kao i opseg sistemske apsorpcije, u skladu sa predloženim načinom kliničke upotrebe (dužina ispitivanja, učestalost i način primjene, doziranje).

Ukoliko se farmakološko-toksikološkim ispitivanjem utvrdi postojanje lokalnih lezija potrebno je utvrditi njihovu reverzibilnost.

Prilikom farmakološko-toksikološkog ispitivanja potrebno je razgraničiti razliku između mehaničkih efekata primjene, odnosno fizičko-hemijskog djelovanja lijeka i toksikoloških ili farmakodinamskih efekata.

Član 14

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

Broj 03-2737

Podgorica, 3. oktobra 2009. godine

Ministar,

Doc. dr Miodrag Radunović, s.r.