

# Smjernice za određivanje zdravstveno bezbjednih limita prilikom identifikacije rizika u proizvodnji različitih lijekova u zajedničkim objektima

## SADRŽAJ

<b>Rezime .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Uvod.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Područje primjene.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Pravni osnov.....</b>	<b>3</b>
<b>4. Određivanje zdravstveno bezbjednih limita.....</b>	<b>3</b>
4.1 Izračunavanje Dozvoljene dnevne izloženosti (PDE).....	3
4.2 Upotreba kliničkih podataka .....	5
4.3 Ekstrapolacija na druge načine primjene .....	6
<b>5. Specifična razmatranja.....</b>	<b>6</b>
<b>6. Izvještavanje o strategiji za određivanje PDE.....</b>	<b>8</b>
<b>7. Implementacija .....</b>	<b>9</b>
<b>8. Definicije .....</b>	<b>9</b>
<b>Reference.....</b>	<b>9</b>
<b>Aneks .....</b>	<b>10</b>

## Rezime

Kada se različiti lijekovi proizvode u zajedničkim objektima, postoji zabrinutost zbog potencijalne unakrsne kontaminacije. Lijekovi pružaju korist određenom pacijentu ili ciljanoj životinji kojima su namijenjeni; međutim, ukoliko se kontaminiraju, ne donose korist pacijentu ili ciljanoj životinji, a mogu čak predstavljati i rizik. Stoga se, u vezi sa prisustvom takvih kontaminanata, upravlja u skladu sa rizikom koji je, s druge strane, povezan sa nivoima koje se mogu smatrati bezbjednim za sve populacije. U svrhu identifikovanja rizika potrebno je da se iz zdravstveno bezbjednih limita izvedu bezbjedne granične vrednosti. Izvođenje takve granične vrijednosti (npr. dozvoljene dnevne izloženosti (PDE) ili granične vrijednosti za toksikološku zabrinutost (TTC)) je rezultat strukturirane naučne procjene svih dostupnih farmakoloških i toksikoloških podataka, uključujući i nekliničke i kliničke podatke. Odstupanje od glavnog pristupa navedenog u ovoj smjernici, za određivanje bezbjednih graničnih vrijednosti može se prihvatiti ako je adekvatno opravdano.

## 1. Uvod

Tokom proizvodnje lijekova slučajna unakrsna kontaminacija može da bude rezultat nekontrolisanog ispuštanja prašine, gasova, isparenja, aerosola, genetskog materijala ili organizama iz aktivnih supstanci, drugih polaznih materijala i drugih proizvoda koji se istovremeno proizvode, kao i od ostataka na opremi i od odjeće operatera. Zbog uočenog rizika, određene grupe lijekova, uključujući „određene antibiotike, određene hormone, određene citotoksične i određene visoko aktivne lijekove”, ranije su morale da se proizvode u namjenskim ili odvojenim izolovanim objektima, Do sada nijesu bile dostupne zvanične smjernice koje bi proizvođačima pomogle da razlikuju pojedinačne lijekove u okviru ovih specifičnih grupa. Poglavlja 3 i 5 GMP smjernica revidirana su zbog promovisanja naučnog i na riziku zasnovanom pristupu koji se odnose na „toksikološku procjenu” za uspostavljanje graničnih vrijednosti za identifikaciju rizika.

Čišćenje je mjera za smanjenje rizika i limiti prenošenja za studije validacije čišćenja se u velikoj mjeri koriste u farmaceutskoj industriji. Za uspostavljanje ovih ograničenja koriste se razni pristupi, a često se ne uzimaju u obzir dostupni farmakološki i toksikološki podaci. Stoga je naučni pristup, od slučaja do slučaja, opravdan za identifikaciju rizika i za podršku mjerama smanjenja rizika za sve vrste farmaceutskih supstanci.

Cilj ove smjernice je da preporuči pristup za pregled i ocjenu farmakoloških i toksikoloških podataka pojedinih aktivnih supstanci i na taj način omogućiti određivanje graničnih vrijednosti kako je navedeno u GMP smjernicama. Te vrijednosti mogu da se koriste kao alat za identifikaciju rizika, a mogu da se koriste i za opravdavanje limita prenosa korišćenih u validaciji čišćenja. Iako se o aktivnim farmaceutskim sastojcima (API) ne govori u poglavljima 3 i 5 GMP smjernice, opšti principi za određivanje graničnih vrijednosti za identifikaciju rizika istaknuti u ovoj smjernici mogu da se primijene, ako je zahtijevano.

Odstupanje od glavnog pristupa istaknuto u ovoj smjernici za određivanje bezbjednih graničnih vrijednosti treba da se prihvati ako je adekvatno opravdano.

## 2. Područje primjene

Područje primjene ove smjernice je osigura bezbjednost pacijenata i ciljanih životinja izloženih rezidualnim aktivnim supstancama prisutnim u lijekovima lijekova, kao i potrošača koji su potencijalno izloženi rezidualnim aktivnim supstancama prisutnim u hrani životinjskog porijekla kao rezultat liječenja životinja, koje se koriste za proizvodnju hrane, sa veterinarskim lijekovima u kojima su prisutni ostaci aktivnih supstanci.

U tom cilju, ovaj dokument ima za cilj da preporuči pristup za određivanje naučno zasnovane granične vrijednosti za pojedinačne aktivne supstance koja će se primjenjuje za identifikaciju rizika. Smjernica opisuje kako treba prezentovati podatke na osnovu kojih se određuje granična vrijednost kako bi se postigao jasan i harmoničan pristup u farmaceutskoj industriji.

## 3. Pravni osnov

Ova smjernica se čita zajedno sa:

Smjernicama dobre proizvođačke prakse (GMP), Poglavlje 3 i 5 (*EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Chapter 3 and 5*).

Smjernicama o nečistoćama: rezidualni rastvarači (*Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95 in conjunction with CPMP/ICH/1507/02, CPMP/ICH/1940/00 corr, CPMP/QWP/450/03, EMEA/CVMP/511/03 and CPMP/QWP/8567/99)*).

VICH GL18(R) Nečistoće: rezidualni rastvarači u novim veterinarskim lijekovima, aktivnim supstancama i ekscipijensima (*VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.1)*).

Smernicama za ograničenja genotoksičnih nečistoća *Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (EMA/CHMP/QWP/251344/2006 and CPMP/SWP/5199/02)*.

## 4. Određivanje zdravstveno bezbjednih limita

### 4.1 Izračunavanje Dozvoljene dnevne izloženosti (PDE)

Postupak, predložen u ovom dokumentu, za određivanje određivanje zdravstveno bezbjednih limita za rezidualne aktivne supstance zasnovan je na metodi za uspostavljanje takozvane Dozvoljene dnevne izloženosti (PDE) kako je opisano u Aneksu 3 ICH Q3C (R4) „Nečistoće: Smjernice za rezidualne rastvarače“ i Aneksu 3 VICH GL 18 o „Rezidualnim rastvaračima u novim veterinarskim lijekovima, aktivnim supstancama i pomoćnim supstancama (Revizija)“. PDE predstavlja dozu za specifičnu supstancu za koju je malo vjerovatno da će prouzrokovati neželjeni efekat ako je pojedinac izložen toj ili manjoj dozi svakog dan tokom života.

Određivanje PDE uključuje (i) identifikaciju opasnosti pregledom svih relevantnih podataka, (ii) identifikaciju „kritičnih efekata“, (iii) utvrđivanje Najveće doza za koju nisu uočeni neželjeni efekti) (*no-observed-adverse-effect level, NOAEL*) za svaki od efekata koji se smatraju kritičnim, i (iv) primjena nekoliko faktora korekcija radi uračunavanja različitih nesigurnosti. Aneks 3 smjernica ICH Q3C i VICH GL 18 daje sljedeću jednačinu za izračunavanje PDE:

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Prilagođavanje težine}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

Za postavljanje zdravstveno bezbjednih limita koji su prihvatljivi za veterinarske lekove, načelno je moguće koristiti PDE pristup za određivanje različitih limita za različite ciljne vrste. Međutim, to bi bilo krajnje nepraktično. Posljedično, smatra se pragmatičnim da izvedene PDE vrijednosti podrazumijevaju izloženosti ljudi. Nivo kontaminacije koji se može prihvatiti izračunava se iz humanog PDE, čak i kada je proizvod koji će biti kontaminiran veterinarski lijek. Smatra se da to predstavlja pragmatičan pristup i u skladu je sa pristupom primijenjenim u VICH GL 18, u kom se humani PDE koriste za izračunavanje limita rezidualnih rastvarača za veterinarske lijekove.

Određivanje limita mora da uzme u obzir dozu koja se daje, na što utiče tjelesna težina vrste koja će se liječiti. Da bi se to olakšalo, PDE se izračunava na osnovu mg/kg tjelesne težine (npr. korišćenjem broja 1 za prilagođenu težinu), a ne po osobi.<sup>1</sup>

Kada je proizvod koji može da bude kontaminiran rezidualnom aktivnom supstancom veterinarski lijek za primjenu na životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, limit prenošenja mora da uzme u obzir i ciljeve bezbjednosti životinja i sigurnost potrošača. Stoga treba dokazati, na osnovu scenarija najgoreg slučaja izloženosti, da ni ciljana životinja ni potrošač neće biti izloženi nivoima rezidualnih aktivnih supstance koje prelaze PDE.

Mogu da se koriste i alternativni pristupi NOAEL, kao što je *Benchmark* doza (BMD).

Korišćenje drugih pristupa za određivanje zdravstveno bezbjednih limita može se smatrati prihvatljivim ako je adekvatno i naučno opravdano.

## **Zahtjevi za podacima za identifikaciju opasnosti**

Identifikacija opasnosti je kvalitativna procjena inherentnog svojstva supstance da proizvede neželjene efekte. Radi identifikacije opasnosti, za svako jedinjenje se vrši pregled svih dostupnih podataka za životinje i ljude. Podaci za identifikaciju opasnosti uključuju nekliničke farmakodinamske podatke, studije toksičnosti pri ponovljenoj dozi, studije karcinogenosti, *in vitro* i *in vivo* studije genotoksičnosti, studije reproduktivne i razvojne toksičnosti, kao i kliničke podatke (terapijski i neželjeni efekti). Dostupnost podataka o aktivnoj supstanci zavisi od nivoa razvoja i indikacija. Ako su podaci nepotpuni, identifikovane praznine (*gaps*) moraju da se kritički procijene u odnosu na uticaj koji to može da ima na određivanje pouzdanog zdravstveno bezbjednog limita.

## **Identifikacija kritičnih efekata**

Kritični efekti uključuju najosjetljivije indikatore neželjenog efekta uočenog u nekliničkim studijama toksičnosti, osim ako postoji jasan dokaz (npr. iz mehanističkih studija, farmakodinamski podaci itd.) da takvi nalazi nisu relevantni za ljude ili ciljanu životinju. Kritični efekat takođe obuhvata bilo koji klinički terapijski i neželjeni efekat.

---

<sup>1</sup> Ako podaci o proizvodu za sljedeći lijek koji će se proizvoditi izražavaju dnevnu dozu po pacijentu, a ne na osnovu mg/kg tjelesne težine, za humane lijekove treba koristiti standardnu tjelesnu težinu od 50 kg. Za veterinarske lijekove doze su obično izražene na osnovu mg/kg tjelesne težine. Kada to nije slučaj, uzima se u obzir standardna tjelesna težina od 1 kg, jer bi to predstavljalo donju granicu tjelesne težine životinja

## Utvrđivanje NOAEL(s)

Za sve identifikovane kritične efekte uspostavlja se NOAEL. NOAEL je najvećoj ispitivanoj dozi pri kojoj se ne uočava "kritični" efekat. Ako se kritični efekat uoči u nekoliko studija na životinjama, za izračunavanje vrijednosti PDE se koristi NOAEL koji se javlja pri najmanjoj dozi. Ako se ne dobije NOAEL, može da se koristi najniži nivo pri kom je uočen neželjeni efekat (*the lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL*). NOAEL zasnovan na kliničkim farmakodinamskim efektima treba da odgovara najvećoj ispitivanoj dozi koja se smatra terapijski neefikasnom.

## Primjena faktora korekcije

PDE se izračunava dijeljenjem NOAEL za kritični efekat sa različitim faktorima korekcije (koji se nazivaju i faktorima bezbjednosti, nesigurnosti, procjene ili modifikacije) da bi se uzele u obzir različite nesigurnosti i omogućila ekstrapolacija za pouzdan i robusan nivo bez efekata po ljude ili ciljnu životinjske populacije. F1 do F5 bave se sljedećim izvorima nesigurnosti:

F1: Faktor (vrijednosti između 2 i 12) koji razmatra ekstrapolaciju između vrsta

F2: Faktor od 10 koji razmatra varijabilnost između jedinki

F3: Faktor 10 koji razmatra studije kratkotrajne toksičnosti ponovljene doze, npr. manje od 4 nedelje

F4: Faktor (1-10) koji se može primijeniti u slučajevima ozbiljne toksičnosti, npr. ne-genotoksična karcinogenost, neurotoksičnost ili teratogenost

F5: Varijabilni faktor koji može da se primijeni ako nije utvrđen nivo bez efekta. Kad je dostupan samo LOAEL, može se koristiti faktor do 10, zavisno od ozbiljnosti toksičnosti.

Upotreba dodatnih modifikujućih faktora za rješavanje preostalih nesigurnosti koje nisu obuhvaćene gore navedenim faktorima može da se prihvati pod uslovom da su dobro potkrijepljeni podacima iz literature i ako postoji odgovarajuća diskusija koja podržava njihovu upotrebu, npr. nedostatak podataka za reproduktivnu i razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.4).

Za dalje smjernice o izboru faktora korekcije F1 i F4 pogledati Priloge 3 smjernica ICH Q3C (R4) i VICH GL 18. Upotreba i izbor faktora korekcije moraju da budu opravdani. Ograničenje upotrebe F2 i potencijalno F5 može da bude prihvatljivo kada se PDE određuje na osnovu završnih rezultata ispitivanja kod ljudi. Odstupanja od zadatih vrijednosti za gore prezentovane faktore korekcije mogu da se prihvate ako su adekvatno i naučno opravdana.

## Izbor finalne PDE

Ako je utvrđeno nekoliko kritičnih efekata što za rezultat ima izračunavanje više od jedne PDE vrijednosti odluka o najadekvatnijoj PDE koja će se koristiti za postupak validacije čišćenja se donosi uz odgovarajuće obrazloženje. Obično se, po pravilu, koristi najniža PDE vrijednost.

### 4.2 Upotreba kliničkih podataka

Cilj utvrđivanja zdravstveno bezbjednih limita je da osigura bezbjednost ljudi, pa se stoga smatra da su kvalitetni klinički podaci za ljude vrlo relevantni. Neplanirani farmakodinamski efekti kod pacijenata uzrokovani kontaminacijom aktivnih supstanci mogu da predstavljaju

opasnost, pa se pri identifikovanju kritičnog efekta uzimaju u obzir klinički farmakološki podaci. Razmatra se u kojoj je mjeri predmetna aktivna supstanca povezana sa kritičnim neželjenim efektima u kliničkim podacima.

Ako se najkritičniji efekat identifikovan za određivanje zdravstveno bezbjednih limita bazira na farmakološkim i/ili toksikološkim efektima uočenim kod ljudi, a ne kod životinja, upotreba PDE formule može da bude neadekvatna i procjena specifičnih supstanci u kliničkim podacima može da se koristi u tu svrhu.

#### **4.3 Ekstrapolacija na druge načine primjene**

Iako se PDE vrijednost dobijena za aktivnu supstancu (kontaminat) generalno zasniva na studijama koje primjenjuju predviđeni klinički način primjene, ona može da se primijeni i za drugačiji način primjene aktivne supstance ili lijeka koji je naknadno proizveden u zajedničkom objektu. Promjena načina primjene može da promijeni bioraspoloživost; stoga se primijenjuje faktor korekcije za ekstrapolaciju od jednog na drugi način primjene ako postoje jasne razlike (npr. > 40%) u bioraspoloživosti specifičnoj za način primjene. Budući bioraspoloživost može da varira između vrsta, faktori korekcije za ekstrapolaciju od jednog na drugi način primjene se po pravilu zasnivaju na podacima dobijenim za ljude ili u slučaju veterinarskog lijeka, na podacima koji su relevantni za ciljanu životinju.

U slučaju da podaci o bioraspoloživosti za ljude ili ciljane životinje nisu dostupni za druge načine primjene i kada se očekuje da promjena u načinu primjene može da dovede do povećanja sistemske izloženosti kontaminatu (npr. promena oralnog načina primene u inhalacioni), može da se izvrši konzervativan način ekstrapolacije pretpostavljajući 100% bioraspoloživost kontaminanta. Na primjer, u slučaju ekstrapolacije oralnog na inhalacioni način primene, PDE dobijen na osnovu oralnih podataka može da se koriguje množenjem sa sljedećim faktorom korekcije:

Faktor korekcije (oralno na inhalacioni):  $\% \text{ oralne apsorpcije} / 100\% \text{ respiratorna apsorpcija}$ .

U slučajevima kada podaci o bioraspoloživosti za ljude ili ciljane životinje nisu dostupni za druge načine i može se očekivati da će sistemska izloženost kontaminantu biti niža korišćenjem određenog načina primene aktivne supstance/lekova koji su kontaminirani, nema potrebe za primjenom faktora korekcije za računanje PDE. Očekuje se da će se ekstrapolacija od jednog na drugi način primjene sprovoditi od slučaja do slučaja.

## **5. Specifična razmatranja**

### **5.1 Aktivne supstance sa genotoksičnim potencijalom**

Za genotoksične aktivne supstance za koje ne postoji prepoznatljiva granična vrijednost, smatra se da bilo koji nivo izloženosti nosi rizik. Međutim, unaprijed definisani nivo prihvatljivog rizika za genotoksične supstance za koje ne postoji granična vrijednost utvrđena je u EMA Smjernicama o granicama za genotoksične nečistoće u obliku Graničnog nivoa za toksikološku zabrinutost (*Threshold of Toxicological Concern, TTC*) od 1,5 µg/osoba /dan. TTC predstavlja nivo izloženosti genotoksičnoj nečistoći povezan sa teorijskim rizikom od kancera za 1 dodatni kancer kod 100 000 pacijenata koji su izloženi tokom života. S obzirom na činjenicu da će trajanje izloženosti rezidualnim aktivnim supstancama biti u velikoj mjeri ograničeno (na primjer zato što se, u praksi, može očekivati da se stepen prenošenja rezidualne aktivne

supstance smanjuje od serije do serije), limiti zasnovani na maksimumu, izloženosti 1,5 µg/osoba/dan u ovom slučaju ne bi premašilo teorijsku vrijednost  $1 \times 10^{-6}$  povećanje rizika od kancera. Stoga, u slučaju rezidualnih aktivnih supstanci bez granične vrijednosti, može da se primijeni granična doza od 1,5 µg/osoba/dan.

Kada je proizvod koji može da bude kontaminiran rezidualnom aktivnom supstancom veterinarski lijek, koristi se isti TTC, ali izražen na osnovu „po kg tjelesne težine“ (tj. TTC je 0,03 µg/kg tjelesne težine/dan). Kada je kontaminirani proizvod namijenjen životinjama koje se koriste za proizvodnju hrane, primijenjeni limiti prenošenja mora da uzmu u obzir i ciljeve bezbjednosti životinja i bezbjednosti potrošača. Stoga treba dokazati, na osnovu najgorih scenarija slučaja izloženosti, da ni ciljane životinja niti potrošač neće biti izloženi nivoima rezidualnih aktivnih supstanci koji prelaze TTC.

Za genotoksične aktivne supstance gdje postoje dovoljni podaci o kancerogenosti, primjenjuje se procjena rizika specifična za jedinjenje da bi se izveli prihvatljivi unosi, umjesto pristupa prihvatljivog unosa zasnovanog na TTC.

Za genotoksične aktivne supstance s dovoljno dokaza o mehanizmu za određivanje graničnog nivoa, primjenom PDE pristupa mogu da se odrede nivoi bezbjedne izloženosti bez značajnog rizika od genotoksičnosti.

### ***5.2 Aktivne supstance sa visokim potencijalom senzibilizacije***

Imunoposredovane hipersenzitivne reakcije izazvane lijekovima mogu da se razviju kod osjetljivih osoba. Posmatrane reakcije mogu da se kreću od blagih slučajeva senzibilizacije kontaktom do potencijalno smrtonosnih anafilaktičkih reakcija.

Kao što je navedeno u poglavlju 3 stav 3.6 GMP smjernice, potreban je namjenski prostor za proizvodnju aktivnih supstanci i lijekova sa visokim potencijalom senzibilizacije za koje naučni podaci ne podržavaju prihvatljivi nivo izloženosti ili kod kojih rizik povezan sa rukovanjem proizvodom u prostoru ne može adekvatno da se kontroliše organizacionim ili tehničkim mjerama. Pri klasifikacijom aktivne supstance ili lijeka sa visokim potencijalom senzibilizacije treba uzeti u obzir da li ta supstanca pokazuje visoku učestalost pojave senzibilizacije kod ljudi; ili vjerovatnoću pojave visokog stepena senzibilizacije kod ljudi zasnovanu na podacima za životinje ili drugim validiranim testovima. Ozbiljnost ovih reakcija takođe se uzima u obzir i uključuje se u procjenu težine dokaza.

### ***5.3 Terapijski makromolekuli i peptidi***

Poznato je da se terapijski makromolekuli i peptidi razgrađuju i denaturišu kada su izloženi ekstremnim pH i/ili toploti i mogu postati farmakološki neaktivni. Čišćenje opreme za biofarmaceutsku proizvodnju obično se izvodi pod uslovima pri kojima se površine opreme izlažu ekstremnim pH i/ili toploti, što vodi do razgradnje i inaktivacije proizvoda na bazi proteina. S obzirom na to, možda neće biti zahtijevano određivanje zdravstveno bezbjednih limita korišćenjem PDE limita aktivnog i neizmenjenog proizvoda.

Gdje postoje drugi potencijalni načini unakrsne kontaminacije, rizici se razmatraju od slučaja do slučaja.

#### **5.4 Nedostatak podataka o reproduktivnoj i razvojnoj toksičnosti za životinje**

Da bi se obezbijedila zaštita svih populacija, prisustvo rezidualne aktivne supstance treba da se svede na nivo koji neće predstavljati rizik za efekte reproduktivnih i razvojnih parametara. Međutim, u ranim fazama razvoja možda još nisu generisani neklinički podaci za procjenu potencijala nove aktivne supstance da izazove reproduktivnu i razvojnu toksičnost. Takođe mogu da postoje nedostaci u naučnim saznanjima za registrovane lijekove, npr. potencijal lijekova namenjenih muškarcima da dovedu do neželjenih efekata na razvoj embrio-fetusa. U tim slučajevima se NOAEL iz subhronične/hronične studije može se koristiti u izračunavanju PDE uz primjenu dodatnog faktora korekcije (npr. 10) ako je to adekvatno opravdano. U slučajevima kada su dostupni odgovarajući podaci iz studija o reproduktivnoj i razvojnoj toksičnosti srodnih jedinjenja, za identifikaciju opasnosti od netestiranog kontaminanta može da se koristi profil specifičan za klasu kroz primenu datog pristupa.

#### **5.5 Ispitivani lijekovi**

Za rani razvoj (faza I/II) procjena PDE ispitivanih lijekova (*investigational medicinal products, IMP*) može da bude otežana sudeći po ograničenom obimu njihovih podataka. Gdje je to očigledno, alternativni pristup koji koristi kategorizaciju u specifične određene vrednosti kategorija, npr. na bazi male/velike očekivane farmakološke jačine, niske/visoke toksičnosti, genotoksičnosti/kancerogenosti, slično višeslojnom pristupu određivanja graničnog nivoa za toksikološku zabrinutost, koji su predložili Kroes i drugi (2004), Munro i drugi (2008) i Dolan i drugi (2005)<sup>2</sup>, može se smatrati da određuje zdravstveno bezbjedne limite ako je to adekvatno opravdano. Pošto je većina određenih limita definisana za trajanje hroničnog izlaganja, gornja granica može da se opravda ukoliko se za aktivnu supstancu koristi ista/zajednička oprema sa drugom aktivnom supstancom koja je planirana za kratkotrajno kliničko ispitivanje (Bercu i Dolan, 2013)<sup>3</sup>. Uz dostupnost više farmakoloških i toksikoloških podataka, limiti za određena jedinjenja treba da se računaju kao što je gore opisano za odstupanje od zdravstveno bezbjednih limita.

### **6. Izvještavanje o strategiji za određivanje PDE**

Identifikacija "kritičnih efekta" u uspostavljanju PDE kako je navedeno u dijelu 4 zasniva se na sveobuhvatnom pretraživanju literature, uključujući priručnike i monografije, kao i pretraživanja u elektronskim naučnim bazama podataka. Strategija pretraživanja i rezultati pretrage moraju biti jasno dokumentovani. Nakon ekspertskog pregleda, kompanija razmotra i obrazlaže izbor krajnjih rezultata i doza koje će se koristiti u određivanju PDE. Ključne (*pivotal*) studije na životinjama i ljudima koje se koriste za određivanje PDE imaju originalne reference i pregledaju se u odnosu na njihov kvalitet (dizajn studije, opis nalaza, preciznost izvještaja itd.). Strategija određivanja PDE treba da pruži jasno obrazloženje u vezi sa faktorima korekcije koji su primijenjeni u određivanju PDE. Štaviše, da bi se GMP inspektorima

---

<sup>2</sup> Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

<sup>3</sup> Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013 Feb;65(1):162-7.



obezbjedio uvid, početna stranica bilo kog pripremljenog dokumenta o strategiji određivanja PDE treba da bude sažetak postupka procjene (vidjeti Aneks za primjer obrasca).

## 7. Implementacija

Ova smjernica je razvijena kao alat za identifikaciju rizika za olakšavanje implementacije pristupa zasnovanog na nauci i rizicima u proizvodnji lijekova koji koriste zajedničke proizvodne pogone u skladu s poglavljima 3 i 5 GMP smjernica.

## 8. Definicije

F: Faktor korekcije (*Adjustment Factor*)

GMP: Dobra proizvođačka praksa (*Good Manufacturing Practice*)

ICH: Međunarodna konferencija o harmonizaciji (*International Conference on Harmonisation*)

LOAEL: Najniži uočeni pri kome je uočen neželjeni efekat (*Lowest Observed Adverse Effect Level*)

PDE: Dozvoljena dnevna izloženost (*Permitted Daily Exposure*); ADE Prihvatljiva dnevna Izloženost (*Allowable Daily Exposure*)<sup>4</sup>

NOAEL: Najveća doza za koju nisu uočeni neželjeni efekti (*No Observed Adverse Effect Level*)

TTC: Granična vrednost za toksikološku zabrinutost (*Threshold of Toxicological Concern*)

VICH: Veterinarska međunarodna konferencija o harmonizaciji (*Veterinary International Conference on Harmonisation*)

## Reference

Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.

1 Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Feb;65(1):162-7.

---

<sup>4</sup> PDE i ADE su sinonimi

## Aneks

# Strategija određivanja PDE

**Naziv kompanije**

**Adresa kompanije**

**Ime i potpis eksperta**

**Datum**

**Datum pregleda procjene**

**Hemijski naziv(i)**

**Identifikovane opasnosti**

	<b>DA</b>	<b>NE</b>	<b>NEPOZNATI</b>
Genotoksičnost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reproduktivna i razvojna toksičnost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karcinogenost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visok potencijal senzibilizacije	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### **Osnova za PDE**

Opravdanost za selekciju "vodećeg" kritičnog efekta koji se koristi za krajnje izračunavanje NOAEL i primenjeni faktori korekcije na osnovu kojih je PDE određen

### **Referenca(e)**

Publikacija(e) koja se koristi za utvrđivanje kritičnog efekta i doze

### **Sažetak CV eksperta**