

Prečišćeni tekst Pravilnika o bližim uslovima za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet obuhvata sljedeće propise:

1. Pravilnik o bližim uslovima za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet ("Službeni list Crne Gore", br. 021/16 od 25.03.2016),
2. Pravilnik o izmjenama i dopuni Pravilnika o bližim uslovima za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet ("Službeni list Crne Gore", br. 055/19 od 27.09.2019), u kojima je naznačen njihov dan stupanja na snagu.

PRAVILNIK

O BLIŽIM USLOVIMA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

("Službeni list Crne Gore", br. 021/16 od 25.03.2016, 055/19 od 27.09.2019)

I. OSNOVNE ODREDBE

Član 1

Ovim pravilnikom propisuju se bliži uslovi za izdavanje dozvole za stavljanje lijekova u promet za humanu upotrebu i za upotrebu u veterinarskoj medicini (u daljem tekstu: dozvola za lijek), sadržaj zahtjeva i potrebna dokumentacija za izdavanje dozvole za lijek, sadržaj dozvole za lijek, uslovi, način i dokumentacija za izmjenu, odnosno dopunu, obnovu i prenos dozvole za lijek.

Član 2

Izrazi koji se u ovom pravilniku koriste za fizička lica u muškom rodu podrazumijevaju iste izraze u ženskom rodu.

Član 3

Izrazi upotrijebljeni u ovom pravilniku imaju sljedeće značenje:

- 1) referentna država članica Evropske unije je država koja u decentralizovanom postupku ili u postupku međusobnog priznavanja izrađuje i izdaje Izvještaj o ocjeni o lijeku;
- 2) izvještaj o ocjeni o lijeku (Assessment Report) je dokument u kojem Evropska Agencija za lijekove (EMA) ili nadležni organ države članice Evropske unije, izvještava na osnovu ekspertskih izvještaja o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti lijeka i na osnovu toga predlaže izdavanje ili odbijanje izdavanja dozvole za lijek.

II. USLOVI ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

Član 4

Dozvola za lijek može se izdati podnosiocu zahtjeva iz člana 30 stav 2 Zakona o lijekovima (u daljem tekstu: Zakon), na osnovu ocjene dokumentacije propisane ovim pravilnikom.

Član 5

Za izdavanje dozvole za lijek podnosi se zahtjev, koji sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu podnosioca zahtjeva;
- 2) podatke o lijeku (zaštićeno ime, internacionalno nezaštićeno ime (INN) ili generičko ime, farmaceutski oblik, jačina);
- 3) predlog pakovanja lijeka i/ili podatke o pakovanju lijeka;
- 4) podatke o proizvođaču lijeka (ime, adresa i mjesto proizvodnje);
- 5) predlog ATC (Anatomsko-terapijsko-hemijske) klasifikacione šifre, odnosno ATC veterinarske klasifikacione šifre za lijek koji se koristi u veterinarskoj medicini;
- 6) predlog režima izdavanja lijeka;
- 7) vrstu zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek;
- 8) podatak da li lijek ima dozvolu za lijek izdatu u Evropskoj uniji, kao i vrstu i broj postupka po kome je dozvola izdata; i
- 9) datum i potpis odgovornog lica za postupak izdavanja dozvole.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se za svaki farmaceutski oblik, jačinu lijeka i pakovanje.

Član 6

Zahtjev za izdavanje dozvole za lijek podnosi se Agenciji za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: Agencija).

Zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Agencije. Agencija vrši formalnu procjenu zahtjeva u skladu sa članom 38 Zakona.

Član 7

Uz zahtjev za dobijanje dozvole za lijek podnosi se:

- dokumentacija o lijeku; i
- dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 8

Dokumentacija potrebna za izdavanje dozvole za lijek (u daljem tekstu: dokumentacija) podnosi se u obliku:

- 1) opšteg tehničkog dokumenta (u daljem tekstu: CTD dosije), za lijekove za upotrebu u humanoj medicini; i
- 2) evropskog (u daljem tekstu: EU dosije), koji se odnosi na lijekove za upotrebu u veterinarskoj medicini i imunološke veterinarske lijekove.

Dokumentacija iz stava 1 ovog člana priprema se u skladu sa direktivama Evropskog parlamenta i Savjeta Evrope.

Sadržaj i struktura dokumentacije iz stava 1 ovog člana date su u Prilozima br. 2 i 3, koji čine sastavni dio ovog pravilnika.

Član 9

CTD dosije sadrži:

- Modul 1 - Administrativni i regionalni podaci;
- Modul 2 - Sažeti ekspertske prikazi Modula 3, 4 i 5;
- Modul 3 - Podaci o kvalitetu (farmaceutsko-hemijsko-biološki podaci);
- Modul 4 - Predklinička (farmakološko-toksikološka) ispitivanja; i
- Modul 5 - Klinička ispitivanja.

Pored modula iz stava 1 ovog člana, kada nijesu dostavljeni svi podaci o aktivnoj supstanci potrebni za ocjenu dokumentacije, Agencija može da zahtijeva i dosije o aktivnoj supstanci (u daljem tekstu: ASMF) i to otvoreni dio (Applicants Part ASMF) i zatvoreni dio (Restricted Part ASMF).

Član 10

EU dosije sadrži:

- I dio: administrativni podaci;
- II dio: farmaceutski podaci (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci (kvalitet));
- III dio: farmakološko-toksikološka dokumentacija:
 - 1) dokumentacija o ispitivanju bezbjednosti i rezidua veterinarskih lijekova, ili
 - 2) dokumentacija o ispitivanju bezbjednosti imunoloških veterinarskih lijekova;
- IV dio:
 - 1) dokumentacija o prekliničkom i kliničkom ispitivanju efikasnosti veterinarskih lijekova, ili
 - 2) dokumentacija o ispitivanju efikasnosti imunoloških veterinarskih lijekova.

Član 11

Modul 1 iz člana 9 ovog pravilnika podnosi se u papirnom, a može se podnijeti i u elektronskom obliku.

Moduli 2, 3, 4 i 5 iz člana 9 ovog pravilnika podnose se u elektronskom obliku, a na zahtjev Agencije pojedini djelovi se podnose i u papirnom obliku.

Djelovi EU dosijea mogu se podnijeti u papirnom ili elektronskom obliku.

Član 12

Uz zahtjev za dozvolu za lijek koji ima sopstvene podatke podnosi se dokumentacija o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti lijeka, koja sadrži:

- administrativne podatke;
- sopstvene podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka;
- sopstvene podatke o pretkliničkom odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka; i
- sopstvene podatke o kliničkom ispitivanju lijeka.

Izuzetno od stava 1 al. 3 i 4 ovog člana, zahtjev sa sopstvenim podacima može sadržati i podatke iz literature koji dopunjavaju i potvrđuju priložene podatke o sopstvenim ispitivanjima (zahtjev sa mješovitim podacima).

Član 13

Uz zahtjev za dozvolu za lijek koji ima bibliografske podatke o bezbjednosti i efikasnosti podnosi se dokumentacija, koja sadrži:

- administrativne podatke;
- sopstvene podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka;
- bibliografske podatke o pretkliničkom odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka; i
- bibliografske podatke o kliničkom ispitivanju lijeka.

Bibliografski podaci iz stava 1 ovog člana iz objavljene naučne literature ili rezultata prije i postmarketinških ispitivanja, mogu se koristiti samo uz dokaz da se aktivna supstanca koristi kao lijek najmanje deset godina u Crnoj Gori ili u nekoj od država Evropske unije ili u zemljama koje imaju iste zahtjeve za izdavanje dozvole za lijek i za koje postoji objavljena koherentna stručno priznata literatura koja sadrži sve potrebne podatke iz zahtijevane farmakološko-toksikološke ili kliničke dokumentacije kojima se dokazuje bezbjednost i efikasnost lijeka.

Bibliografski podaci iz stava 1 ovog člana odnose se na terapijske indikacije za koje je zahtjev podnesen i uključuju i pozitivne i negativne objavljene podatke.

U slučaju da neki zahtijevani bibliografski podaci nedostaju, podnosilac zahtjeva u Modulu 2 CTD dosijea, obrazlaže razloge zašto se i pored toga može donijeti zaključak o bezbjednosti i efikasnosti lijeka.

Član 14

Uz zahtjev za dozvolu za lijek koja se poziva na dokumentaciju referentnog lijeka podnosi se dokumentacija, koja sadrži:

- administrativne podatke;
- pozivanje na dokumentaciju o farmaceutsko-hemijsko- biološkom ispitivanju referentnog lijeka, o pretkliničkom odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka i o kliničkom ispitivanju referentnog lijeka;
- dokaz da se nosilac dozvole za promet referentnog lijeka slaže sa pozivanjem na njegovu dokumentaciju o farmaceutsko- hemijsko-biološkom ispitivanju referentnog lijeka, o pretkliničkom odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka i o kliničkom ispitivanju referentnog lijeka;
- dokaz da referentni lijek ima važeću dozvolu za lijek u Crnoj Gori.

Referentni lijek iz stava 1 ovog člana ima drugačije zaštićeno ime u odnosu na lijek za koji se podnosi zahtjev.

Član 15

Uz zahtjev za dozvolu za generički lijek podnosi se dokumentacija, koja sadrži:

- administrativne podatke;
- sopstvene podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka;
- pozivanje na podatke o pretkliničkom odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka;
- pozivanje na podatke o kliničkom ispitivanju referentnog lijeka;
- dokaze o suštinskoj sličnosti referentnog lijeka i lijeka za koji se podnosi zahtjev za izdavanje dozvole;
- dokaz da je referentni lijek u prometu najmanje osam godina u Crnoj Gori ili u drugim zemljama koje imaju iste stručne zahtjeve za dobijanje dozvole za lijek; i
- dokaz da ne postoje značajne razlike u pogledu bezbjednosti i/ili efikasnosti odnosno potvrdu jednake bezbjednosti i/ili efikasnosti u odnosu na referentni lijek ukoliko je aktivna supstanca u generičkom lijeku različita (so, estar, etar, izomer, mikstura izomera, kompleks ili derivat), od aktivne supstance u referentnom lijeku.

Član 16

Uz zahtjev za dozvolu za generički lijek sa mješovitim podacima podnosi se dokumentacija o bezbjednosti i efikasnosti, koja sadrži:

- administrativne podatke;
- sopstvene podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka;
- pozivanje na podatke o pretkliničkom odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog lijeka i sopstvene podatke o bezbjednosti koji su potrebni u odnosu na razliku između referentnog lijeka i lijeka za koji se traži dozvola; i
- pozivanje na podatke o kliničkom ispitivanju referentnog lijeka i sopstvene podatke odnosno rezultate odgovarajućih kliničkih ispitivanja koji se odnose na razlike u odnosu na referentni lijek.

Član 17

Uz zahtjev za dozvolu za biološki sličan lijek podnosi se dokumentacija, koja sadrži:

- administrativne podatke;
- sopstvene podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka;
- pozivanje na podatke o pretkliničkom odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju referentnog biološkog lijeka i sopstvene podatke odnosno rezultate odgovarajućih pretkliničkih odnosno farmakološko-toksikoloških ispitivanja lijeka koji se odnose na razlike u odnosu na referentni biološki lijek; i/ili
- pozivanje na podatke o kliničkom ispitivanju referentnog biološkog lijeka i sopstvene podatke odnosno rezultate odgovarajućih kliničkih ispitivanja lijeka koji se odnose na razlike u odnosu na referentni biološki lijek.

Sopstveni podaci iz stava 1 al. 2 i 3 ovog člana odnose se posebno na razlike u odnosu na sirovine i proizvodni proces u odnosu na referentni biološki lijek, u skladu sa zahtjevima aneksa I direktive 2001/82/EC Evropskog parlamenta i Savjeta Evrope.

Član 18

Uz zahtjev za dozvolu za lijek koji sadrži fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci podnosi se dokumentacija, koja sadrži:

- administrativne podatke;
- sopstvene podatke o farmaceutsko-hemijsko-biološkom ispitivanju lijeka koji se odnose na fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci u lijeku;
- podatke o pretkliničkom odnosno farmakološko-toksikološkom ispitivanju lijeka koji se odnose na fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci u lijeku; i
- podatke o kliničkom ispitivanju lijeka koji se odnose na fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci u lijeku.

III. SADRŽAJ DOZVOLE ZA LIJEK

Član 19

Dozvola za lijek sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu Agencije;
- 2) podatke o nosiocu dozvole;
- 3) ime lijeka (zaštićeno, INN ili generičko ime);
- 4) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivne supstance;
- 5) jačinu lijeka;
- 6) farmaceutski oblik;
- 7) pakovanje lijeka;
- 8) podatke o proizvođaču;
- 9) anatomsko-terapijsko-hemijsko klasifikacionu šifru za lijek (ATC), odnosno anatomsko-terapijsko-hemijsku veterinarsku klasifikacionu šifru za lijek (ATC-vet);
- 10) EAN identifikacionu šifru proizvoda (13 ili 8 brojeva);
- 11) režim izdavanja lijeka;
- 12) informaciju o sadržaju narkotičkih ili psihotropnih supstanci i propisanu oznaku za tu vrstu lijekova;

- 13) broj i datum izdavanja dozvole;
- 14) period na koji se dozvola izdaje;
- 15) potpis odgovornog lica u Agenciji; i
- 16) pravnu pouku.

Sastavni dio dozvole iz stava 1 ovog člana je:

- odobreni sažetak osnovnih karakteristika lijeka sa režimom izdavanja i datumom posljednje odobrene verzije;
- odobreno uputstvo za pacijenta ili korisnika sa režimom izdavanja i datumom posljednje odobrene verzije, u skladu sa propisom kojim se uređuje obilježavanje lijekova; i
- odobreno unutrašnje i spoljašnje pakovanje ili njegovo odobreno idejno rješenje ili odobrena naljepnica, u skladu sa propisom kojim se uređuje obilježavanje lijekova.

Sadržaj sažetka karakteristika lijeka iz stava 2 alineja 1 ovog člana dat je u Prilogu 1 koji čini sastavni dio ovog pravilnika.

Član 20

Uslovna dozvola za lijek i dozvola za lijek izdata pod posebnim okolnostima, osim podataka iz člana 19 ovog pravilnika, mogu da sadrže podatke o:

- preduzimanju mjera koje osiguravaju bezbjednu upotrebu lijeka i koje su uključene u sistem upravljanja rizikom, u skladu sa propisima kojima se uređuje oblast farmakovigilance;
- izvođenju postmarketinških ispitivanja sigurnosti primjene lijeka odnosno efikasnosti primjene lijeka, nakon dobijanja dozvole za lijek;
- ispunjavanju dodatnih obaveza o praćenju i prijavljivanju sumnji na neželjena dejstva;
- postojanju odgovarajućeg sistema farmakovigilance.

Dozvola za lijek iz stava 1 ovog člana sadrži i rok za ispunjenje uslova iz stava 1 al. 1 do 4 ovog člana.

IV. USLOVI, NAČIN I DOKUMENTACIJA ZA IZMJENU ILI DOPUNU DOZVOLE ZA LIJEK

Član 21

Nosilac dozvole za lijek, u skladu sa Zakonom, obavezan je da prati naučno-tehnički razvoj struke, farmakovigilantne i druge podatke o lijeku i obavještava Agenciju o svim novim nalazima o ocjeni kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti lijeka i podnosi zahtjev za izmjenu ili dopunu dozvole (u daljem tekstu: varijacije), u skladu sa novim nalazima o lijeku.

Član 22

Varijacije iz člana 21 ovog pravilnika su:

- manje varijacije - varijacije tipa I koje mogu biti varijacije tipa IA, IAIN i varijacije tipa IB;
- veće varijacije - varijacije tipa II; i
- varijacije za koje je potrebno izdati novu dozvolu za lijek, koja predstavlja proširenje postojeće dozvole, a na osnovu novog zahtjeva.

Varijacije iz stava 1 ovog člana klasifikuju se u skladu sa Uredbom 1234/2008/EC i Smjernicom 2013/C 223/01 o varijacijama Evropske komisije.

Član 23

Varijacije tip IA su varijacije koje ili uopšte nemaju ili imaju minimalan uticaj na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka i prijavljuju se Agenciji od strane nosioca dozvole u roku od 12 mjeseci od njihove primjene (Do and Tell procedura).

U roku iz stava 1 ovog člana nosilac dozvole može prijaviti više varijacija tipa IA koje su primijenjene u prethodnih 12 mjeseci - godišnji izvještaj (Annual Reporting).

Varijacije tip IAIN prijavljuju se od strane nosioca dozvole Agenciji odmah nakon njihove primjene.

Član 24

Varijacije tip IA odnose se na:

- administrativne promjene u odnosu na identitet i podatke o nosiocu dozvole, proizvođaču ili dobavljaču bilo kog polaznog materijala, reagensa, međuproizvoda, aktivne supstance koja se koristi u proizvodnom procesu ili lijeku;

- ukidanje bilo kog proizvodnog mjesta, uključujući mjesto proizvodnje aktivne supstance, međuproizvoda ili lijeka, mjesta na kojem se vrši pakovanje, proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet, mjesta na kojem se vrši kontrola serije lijeka;
- manje izmjene odobrenog postupka fizičko-hemijskog ispitivanja, pri čemu je dokazano da je novi postupak identičan ili unaprijeđen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja; izvršene odgovarajuće validacije i rezultati koji pokazuju da je novi postupak identičan ili unaprijeđen u odnosu na prethodni postupak ispitivanja;
- izmjene specifikacija aktivne supstance ili ekscipijensa u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje zemlje članice Evropske unije, pri čemu je izmjena izvršena isključivo u cilju usklađivanja sa farmakopejom, a specifikacije lijeka ostaju neizmijenjene;
- izmjene materijala za pakovanje koji ne dolazi u dodir sa lijekom, koji ne utiče na dostavu, upotrebu, bezbjednost ili stabilnost lijeka;
- uspostavljanje strožijih specifikacijskih granica, pri čemu promjena nije posljedica obaveze iz prethodne procjene da se izvrši pregled specifikacijskih granica i nije posljedica neočekivanih događaja koji su nastali u toku proizvodnje.

Član 25

Varijacije tip IB su varijacije koje nijesu varijacije tip IA, IAIN, varijacije tipa II niti varijacije za koje je potrebno izdati novu dozvolu za lijek.

Ako se varijacija ne može klasifikovati prema uslovima iz člana 22 ovog pravilnika, Agencija tu varijaciju u dogovoru sa nosiocem dozvole smatra varijacijom tipa IB (unforeseen).

Za varijacije tip IB, nosilac dozvole Agenciji podnosi zahtjev za odobrenje prije primjene.

Na varijacije iz stava 1 ovog člana primjenjuje se "Tell, Wait and Do" procedura, u skladu sa Uredbom i Smjernicom Evropske komisije iz člana 22 stav 2 ovog pravilnika.

Član 26

Varijacije tip II su varijacije koje mogu imati značajan uticaj na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka.

Varijacije iz stava 1 ovog člana odnose se na:

- dodavanje novih terapijskih indikacija ili modifikaciju postojećih;
- značajne izmjene sažetka karakteristika lijeka kao posljedica novih saznanja u vezi sa kvalitetom, pretkliničkih ili kliničkih saznanja ili saznanja u vezi sa farmakovigilancem;
- promjenu režima izdavanja lijeka;
- izmjene izvan obima odobrenih specifikacija, granica ili kriterijuma prihvatljivosti;
- značajne izmjene proizvodnog procesa, formulacije, specifikacija ili profila nečistoća aktivne supstance ili lijekova koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet, bezbjednost ili efikasnost lijeka;
- modifikacije u proizvodnom procesu ili proizvodnim mjestima aktivne supstance za biološke lijekove;
- uvođenje novog Design Space (izmjene koje se odnose na razvoj lijeka) ili proširenje odobrenog, gde je Design Space izrađen u skladu sa odgovarajućim evropskim i međunarodnim naučnim smjernicama;
- izmjenu ili dodavanje ciljne vrste životinja čiji se proizvodi ne koriste u ishrani ljudi;
- zamjenu ili dodavanje serotipa, soja, antigena ili kombinacije serotipova, sojeva ili antigena za veterinarske vakcine protiv ptičijeg gripa, slinavke i šapa ili bolesti plavog jezika;
- zamjenu soja u veterinarskim vakcinama protiv influence konja;
- izmjene aktivne supstance za sezonsku, prepanemijsku ili pandemijsku vakcinu protiv humanog gripa;
- izmjenu karence za veterinarski lijek.

Za varijacije tip II, nosilac dozvole Agenciji podnosi zahtjev za odobrenje prije primjene.

Član 27

Nosilac dozvole podnosi Agenciji novi zahtjev za izdavanje dozvole za varijacije:

- koje se odnose na aktivnu supstancu;
- koje se odnose na promjenu jačine, farmaceutskog oblika i načina primjene; i
- koje su specifične za veterinarske lijekove koji se primjenjuju na životinjama koje se koriste u ishrani ljudi.

Član 28

Varijacije koje se odnose na aktivnu supstancu iz člana 27 stav 1 alineja 1 ovog pravilnika su:

- 1) zamjena hemijske aktivne supstance sa drugom solju ili estrom, kompleksom ili derivatom koji ima istu terapijsku funkcionalnu grupu, gdje karakteristike efikasnosti i bezbjednosti nijesu značajno drugačije;
- 2) zamjena različitim izomerom, različitom smješom izomera, zamjena smješe izolovanim izomerom (npr. zamjena racemske smješe pojedinačnim enantiomerom), gdje karakteristike efikasnosti i bezbjednosti nijesu značajno drugačije;
- 3) zamjena biološki aktivne supstance sa biološkom supstancom neznatno drugačije molekulske strukture, gdje karakteristike efikasnosti i bezbjednosti nijesu značajno drugačije, osim u slučaju:
 - izmjena aktivnog principa kod sezonske preandemijske ili pandemijske vakcine protiv humanog gripa,
 - zamjene ili dodavanja serotipa, soja, antigena ili kombinacije serotipova, sojeva ili antigena za veterinarske vakcine protiv ptičijeg gripa, slinavke i šapa ili bolesti plavog jezika, i
 - zamjene soja u veterinarskim vakcinama protiv influence konja;
- 4) modifikacija vektora koji se koristi za proizvodnju antigena ili zamjena polaznog materijala, uključujući i novu glavnu banku ćelija drugog porijekla, gdje karakteristike efikasnosti i bezbjednosti nijesu značajno izmijenjene;
- 5) novi ligand ili mehanizam kuplovanja za radiofarmaceutike, gdje karakteristike efikasnosti i bezbjednosti nijesu značajno drugačije; i
- 6) promjena rastvarača za ekstrakciju ili odnosa supstance biljnog porijekla i biljnog preparata, gdje karakteristike efikasnosti i bezbjednosti nijesu značajno izmijenjene.

Član 29

Varijacije koje se odnose na promjenu jačine, farmaceutskog oblika ili načina primjene iz člana 27 stav 1 alineja 2 ovog pravilnika su:

- promjene biološke raspoloživosti;
- promjena u farmakokinetici, tj. promjena u brzini oslobađanja aktivne supstance;
- promjena ili dodavanje nove jačine (potence);
- promjena ili dodavanje novog farmaceutskog oblika; i
- promjena ili dodavanje novog načina primjene.

Kod varijacija iz stava 1 alineja 4 ovog člana, neophodno je uspostaviti razliku između intraarterijskih, intravenskih, intramuskularnih, potkožnih i drugih načina upotrebe kod lijekova za parenteralnu upotrebu. Kada se lijekovi primjenjuju kod živine, respiratorni, oralni i okularni (nebulizacija) način primjene prilikom vakcinacije smatraju se ekvivalentnim.

Član 30

Varijacije specifične za veterinarske lijekove koji se primjenjuju na životinjama ili kod životinja čiji se proizvodi koriste u ishrani ljudi iz člana 27 stav 1 alineja 3 ovog pravilnika su izmjena ili dodavanje ciljnih vrsta.

Član 31

Ako varijacije iz člana 22 ovog pravilnika dovode i do izmjena u sastavnim djelovima dozvole za lijek iz člana 19 stav 2 ovog pravilnika, mogu se smatrati dijelom iste varijacije.

Član 32

Zahtjev za odobrenje varijacije može da sadrži više varijacija u sljedećim slučajevima:

- kada se iste varijacije tipa IA na jednu ili više dozvola istog nosioca dozvole, prijavljuju u isto vrijeme;
- kada se više varijacija podnosi u isto vrijeme na istu dozvolu za lijek.

Zahtjev iz stava 1 alineja 2 ovog člana, može se podnijeti Agenciji ako:

- 1) jedna od varijacija u grupi zahtijeva izdavanje nove dozvole za lijek;
- 2) jedna od varijacija u grupi je varijacija tipa II, a sve ostale varijacije u grupi su posljedične varijacije;
- 3) jedna od varijacija u grupi je varijacija tipa IB, a sve ostale varijacije u grupi su posljedične varijacije;
- 4) su sve varijacije u grupi vezane isključivo za administrativne promjene sažetka karakteristika lijeka, uputstva za lijek i obilježavanje pakovanja;
- 5) su sve varijacije u grupi izmjene dokumentacije o aktivnoj supstanci (ASMF), dokumentacije o plazmi (Plasma Master File, PMF) ili dokumentacije o antigenu za vakcine (Vaccine Antigen Master File, VAMF);

- 6) se sve varijacije u grupi odnose na poboljšanje proizvodnog procesa i kvaliteta lijeka ili njegove aktivne supstance;
- 7) su sve varijacije u grupi izmjene koje utiču na kvalitet humane pandemijske influence-vakcine;
- 8) su sve varijacije u grupi izmjena sistema farmakovigilance;
- 9) su sve varijacije u grupi posljedica uvođenja hitne bezbjednosne mjere;
- 10) su sve varijacije u grupi vezane za implementaciju harmonizovanih informacija u okviru farmakoterapijske grupe lijekova (given class labelling);
- 11) su sve varijacije u grupi posljedica procjene periodičnog izvještaja o bezbjednosti lijeka;
- 12) su sve varijacije u grupi posljedica postmarketinške studije sprovedene pod nadzorom nosioca dozvole za lijek;
- 13) su sve varijacije u grupi rezultat posebnih obaveza za nosioca uslovne dozvole za lijek;
- 14) su sve varijacije u grupi rezultat posebnih obaveza nosioca dozvole za lijek pod posebnim okolnostima.

Član 33

Za izdavanje odobrenja varijacije/a podnosi se zahtjev, koji sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu podnosioca zahtjeva;
- 2) podatke o lijeku (zaštićeno ime, internacionalno nezaštićeno ime (INN) ili generičko ime, farmaceutski oblik, jačina);
- 3) podatke o pakovanju lijeka;
- 4) podatke o proizvođaču lijeka;
- 5) namjeravani datum uvođenja varijacije; i
- 6) datum i potpis odgovornog lica za postupak izdavanja dozvole.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Agencije.

Član 34

Uz zahtjev za izdavanje odobrenja za varijacija/e podnosi se:

- dokumentacija koja se odnosi na varijaciju i koja daje dovoljno podataka za njenu procjenu; i
- dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 35

Nosilac dozvole u najkraćem roku obavještava Agenciju o hitnim bezbjednosnim mjerama koje preduzima ako postoji rizik po javno zdravlje, zdravlje životinja ili životnu sredinu.

Hitna bezbjednosna mjera je varijacija tipa II koja podrazumijeva izmjene informacija o lijeku usljed novih informacija koje imaju uticaj na bezbjednost upotrebe lijeka, a posebno se odnosi na jedan ili više djelova u sažetku karakteristika lijeka i uputstvu za lijek (indikacije, doziranje, kontraindikacije, upozorenja, ciljne vrste i karencu).

Ako Agencija nema primjedbe na hitne bezbjednosne mjere iz stava 1 ovog člana ili ne odgovori nosiocu dozvole, nosilac dozvole uvodi varijaciju u roku od 24 časa od momenta kada je Agenciji dostavio obavještenje.

U slučaju rizika iz stava 1 ovog člana, Agencija može da zahtijeva uvođenje hitne bezbjednosne mjere.

Nosilac dozvole Agenciji dostavlja ispunjen obrazac za odgovarajuću varijaciju sa potrebnom dokumentacijom odmah po uvođenju mjera iz stava 1 ovog člana, a najkasnije u roku od 15 dana.

Član 36

Pod izmjenom dozvole, u smislu ovog pravilnika, smatra se i prenos dozvole sa jednog nosioca dozvole na novog nosioca dozvole.

Za izdavanje odobrenja prenosa dozvole za lijek podnosi se zahtjev, koji sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu nosioca dozvole;
- 2) podatke o lijeku (zaštićeno, INN ili generičko ime, farmaceutski oblik, jačina);
- 3) pakovanje/a lijeka;
- 4) podatke o proizvođaču lijeka (puno ime, adresa, podaci o mjestu proizvodnje);
- 5) datum i broj izdate dozvole;
- 6) naziv i adresu novog nosioca dozvole i dokaz da ispunjava zakonom predviđene zahtjeve za nosioca dozvole;
- 7) izjavu novog nosioca dozvole da prihvata obaveze nosioca dozvole;

- 8) izjavu dosadašnjeg nosioca dozvole da će novom nosiocu dozvole predati svu dokumentaciju potrebnu za ispunjavanje obaveze nosioca dozvole; i
- 9) datum i potpis odgovornog lica.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Agencije.

Član 37

Uz zahtjev za dobijanje odobrenja za prenos dozvole podnosi se:

- dokaz da su plaćene propisane naknade; i
- druga potrebna dokumentacija na zahtjev Agencije.

V. OBNOVA DOZVOLE ZA LIJEK

Član 38

Nosilac dozvole, u zakonom propisanom roku, Agenciji podnosi zahtjev za obnovu dozvole, koji sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu nosioca dozvole;
- 2) podatke o lijeku (zaštićeno, INN ili generičko ime, farmaceutski oblik, jačina);
- 3) pakovanje/a lijeka;
- 4) podatke o proizvođaču lijeka (puno ime, adresa, podaci o mjestu proizvodnje);
- 5) datum i broj izdate dozvole;
- 6) ažurirane administrativne podatke; i
- 7) datum i potpis odgovornog lica.

Na zahtjev Agencije podnosilac zahtjeva za obnovu dozvole dužan je da dostavi uzorke lijekova i referentne standarde potrebne za laboratorijsku kontrolu kvaliteta lijeka.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Agencije.

Član 39

Uz zahtjev za dobijanje odobrenja za obnovu dozvole podnosi se:

- dokumentacija o lijeku; i
- dokaz da su plaćene propisane naknade.

Član 40

Dokumentacija o lijeku iz člana 39 stav 1 alineja 1 ovog pravilnika sadrži:

- upotpunjen/ažuriran sažetak osnovnih karakteristika lijeka;
- upotpunjeno/ažurirano uputstvo za pacijenta odnosno korisnika;
- predlog idejnog rješenja ili već izrađenog unutrašnjeg i spoljašnjeg pakovanja;
- posljednji periodični izvještaj o bezbjednosti lijeka (PSUR) ili drugi odgovarajući dokument sa ažuriranim podacima o postmarketinškoj bezbjednosti;
- ažurirani PSMF; i
- listu odobrenih i prijavljenih varijacija u periodu važenja dozvole.

Dokumentacija iz stava 1 ovog člana priprema se u skladu sa smjericama Evropske komisije.

Član 41

Ažurirani administrativni podaci iz člana 38 stav 1 tačka 6 ovog pravilnika obuhvataju:

- sertifikate o primjeni Dobre proizvođačke prakse za mjesta proizvodnje navedena u dokumentaciji koji nijesu stariji od tri godine i izjavu da će se ažurirani sertifikati dostavljati Agenciji svake tri godine; i
- druge ažurirane podatke na zahtjev Agencije.

Član 42

Uz zahtjev za dobijanje, obnovu i izmjenu, odnosno dopunu dozvole za lijek po ubrzanom postupku u skladu sa članom 41 Zakona, pored dokumentacije propisane ovim pravilnikom, podnosi se:

- izvještaj o ocjeni o lijeku izdat od EMEA ili referentne države članice za lijekove odobrene po centralizovanom postupku, decentralizovanom postupku ili postupku međusobnog priznavanja;

- popis ostalih država članica koje su učestvovala u decentralizovanom postupku ili postupku međusobnog priznavanja;
- izjava podnosioca zahtjeva da je dokumentacija na osnovu koje se zahtjeva izdavanje dozvole za lijek u Crnoj Gori identična dokumentacija na osnovu koje je izrađen i izdat Izvještaj o ocjeni o lijeku, uključujući i sve izmjene koje su odobrene do dana podnošenja zahtjeva, odnosno da je dostavljena dokumentacija važeća u državama članicama Evropske unije; i
- izjava podnosioca zahtjeva da će u slučaju trajnog ili privremenog oduzimanja dozvole za stavljanje lijeka u promet u Evropskoj uniji, kao i o svim hitnim bezbjednosnim mjerama, bez odlaganja obavijestiti Agenciju.

Član 43

Za prestanak važenja dozvole za lijek, nosilac dozvole podnosi zahtjev, koji sadrži:

- 1) logo, naziv i adresu nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet;
- 2) podatke o lijeku (zaštićeno, INN ili generičko ime, farmaceutski oblik, jačina);
- 3) pakovanje/a lijeka;
- 4) podatke o proizvođaču lijeka (puno ime, adresa, podaci o mjestu proizvodnje);
- 5) datum i broj izdate dozvole;
- 6) razlog za prestanak važenja dozvole; i
- 7) datum i potpis odgovornog lica.

Zahtjev iz stava 1 ovog člana podnosi se na obrascu koji se objavljuje na internet stranici Agencije.

Član 44

Uz zahtjev za dobijanje odobrenja za prestanak važenja dozvole podnosi se:

- dokaz da su plaćene propisane naknade; i
- druga potrebna dokumentacija na zahtjev Agencije.

VI. ZAVRŠNE ODREDBE

Član 45

Danom stupanja na snagu ovog pravilnika prestaje da važi Pravilnik o bližim uslovima za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet ("Službeni list CG", broj 30/09).

Član 46

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

Prilog 1

A) SADRŽAJ SAŽETKA OSNOVNIH KARAKTERISTIKA LIJEKA ZA UPOTREBU U HUMANNOJ MEDICINI

1. Naziv lijeka
Naziv, jačina i farmaceutski oblik
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav
Izražen kao sadržaj aktivne supstance i pomoćnih supstanci (sa potvrđenim dejstvom) koje su značajne za adekvatnu primjenu lijeka, navedene kao INN ili generičko ime.
3. Farmaceutski oblik
4. Klinički podaci
 - 4.1. terapijske indikacije
 - 4.2. doziranje i način primjene za odrasle i, ako je potrebno, za djecu
 - 4.3. kontraindikacije
 - 4.4. posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka, a u slučaju imunoloških lijekova, posebne mjere opreza za pacijente i osoblje koje rukuje lijekom i primjenjuje ga na pacijentima
 - 4.5. interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija
 - 4.6. upotreba za vrijeme trudnoće i dojenja
 - 4.7. uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama
 - 4.8. neželjena dejstva
 - 4.9. predoziranje (simptomi, hitne mjere koje treba preduzeti, antidoti)
5. Farmakološki podaci
 - 5.1. farmakodinamski podaci
 - 5.2. farmakokinetički podaci
 - 5.3. pretklinički podaci o bezbjednosti
6. Farmaceutski podaci
 - 6.1. lista pomoćnih supstanci (ekscipijenasas)
 - 6.2. inkompatibilnosti
 - 6.3. rok upotrebe, ako je potrebno navesti i rok upotrebe nakon rekonstitucije lijeka ili nakon prvog otvaranja unutrašnjeg pakovanja
 - 6.4. posebne mjere upozorenja pri čuvanju lijeka
 - 6.5. vrsta i sadržaj pakovanja
 - 6.6. posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)
7. Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
8. Broj dozvole za stavljanje lijeka u promet
9. Datum prve dozvole ili obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet
10. Datum revizije teksta
11. Dozimetrijski podaci (samo za radiofarmaceutike)
12. Uputstvo za pripremu radiofarmaceutskog lijeka (dodatna detaljna uputstva za neposrednu pripremu i provjeru kvaliteta takvog preparata i gdje je to potrebno najduže vrijeme čuvanja za koje intermedijeri, kao što su eluat ili oblik spreman za primjenu, odgovaraju propisanim specifikacijama (samo za radiofarmaceutike).

V) SADRŽAJ SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA ZA UPOTREBU U VETERINARSKOJ MEDICINI

1. Naziv lijeka
Naziv, jačina i farmaceutski oblik
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav
Izražen kao sadržaj aktivne supstance i pomoćnih supstanci (sa potvrđenim dejstvom) koje su značajne za

adekvatnu primjenu lijeka, navedene kao INN ili generičko ime.

3. Farmaceutski oblik
4. Klinički podaci
 - 4.1. ciljne vrste životinja
 - 4.2. indikacije za upotrebu, za svaku ciljnu vrstu
 - 4.3. kontraindikacije
 - 4.4. posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu
 - 4.5. posebne mjere opreza pri upotrebi lijeka, uključujući posebna upozorenja za lica koja primjenjuju lijek na životinjama
 - 4.6. neželjena dejstva (učestalost i ozbiljnost)
 - 4.7. upotreba tokom graviditeta, laktacije i nošenja jaja
 - 4.8. interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija
 - 4.9. doziranje i način primjene
 - 4.10. predoziranje (simptomi, hitne mjere koje treba preduzeti, antidoti), ako je neophodno
 - 4.11. period karence za hranu dobijenu od životinja, uključujući i onu za koju je period karence nula
5. Farmakološki podaci
 - 5.1. farmakodinamski podaci
 - 5.2. farmakokinetički podaci
6. Farmaceutski podaci
 - 6.1. lista pomoćnih supstanci (ekscipijenasa)
 - 6.2. inkompatibilnosti
 - 6.3. rok upotrebe, ako je potrebno i rok upotrebe nakon rekonstitucije lijeka ili nakon prvog otvaranja unutrašnjeg pakovanja
 - 6.4. posebne mjere upozorenja pri čuvanju lijeka
 - 6.5. vrsta i sastav pakovanja
 - 6.6. posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene veterinarskog lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)
7. Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
8. Broj dozvole za stavljanje lijeka u promet
9. Datum prve dozvole ili obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet
10. Datum revizije teksta.

ANALITIČKI, FARMAKOLOŠKO-TOKSIKOLOŠKI I KLINIČKI STANDARDI I PROTOKOLI U ISPITIVANJU LJEKOVA

SADRŽAJ

Uvod i opšti principi

Dio I Zahtjevi za dosije sa standardnim zahtjevima za izdavanje dozvole za lijek

1. Modul 1: Administrativni podaci

- 1.1. Sadržaj
- 1.2. Obrazac zahtjeva
- 1.3. Sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje i uputstvo za lijek
 - 1.3.1. sažetak karakteristika lijeka
 - 1.3.2. obilježavanje i uputstvo za lijek
 - 1.3.3. prijedlog pakovanja i uzorci
 - 1.3.4. sažeci karakteristika lijeka koji su već odobreni u državama članicama Evropske unije
- 1.4. Podaci o ekspertima
- 1.5. Posebni uslovi za različite vrste zahtjeva
- 1.6. Procjena rizika za okolinu

2. Modul 2: Sažeci

- 2.1. Detaljan prikaz sadržaja
- 2.2. Uvod
- 2.3. Izvještaj eksperata o kvalitetu (Cjelokupan sažetak o kvalitetu lijeka)
- 2.4. Pregled dokumentacije o pretkliničkim ispitivanjima
- 2.5. Pregled dokumentacije o kliničkim ispitivanjima
- 2.6. Sažetak dokumentacije o pretkliničkim ispitivanjima
- 2.7. Sažetak dokumentacije o kliničkim ispitivanjima

3. Modul 3: Farmaceutski, hemijski i biološki podaci o lijekovima koji sadrže hemijske i/ili biološke aktivne supstance

- 3.1. Format i prikaz
- 3.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi
 - 3.2.1. aktivna/e supstanca/e
 - 3.2.1.1. opšti podaci i podaci o polaznim supstancama i sirovinama
 - 3.2.1.2. postupak proizvodnje aktivne/ih supstance/i
 - 3.2.1.3. karakterizacija aktivne/ih supstance/i
 - 3.2.1.4. kontrola kvaliteta aktivne/ih supstance/i
 - 3.2.1.5. referentni standardi ili materijali
 - 3.2.1.6. kontejner i sistem zatvaranja aktivne supstance;
 - 3.2.1.7. stabilnost aktivne/ih supstance/i
 - 3.2.2. Gotov lijek
 - 3.2.2.1. opis i sastav gotovog lijeka
 - 3.2.2.2. razvoj lijeka
 - 3.2.2.3. postupak proizvodnje gotovog lijeka
 - 3.2.2.4. kontrola kvaliteta pomoćnih supstanci
 - 3.2.2.5. kontrola kvaliteta gotovog lijeka
 - 3.2.2.6. referentni standardi ili materijali
 - 3.2.2.7. kontejner i sistem zatvaranja gotovog lijeka

3.2.2.8. stabilnost gotovog lijeka

4. Modul 4: Izvještaji o pretkliničkim ispitivanjima

4.1. Format i prikaz

4.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi

4.2.1. farmakologija

4.2.2. farmakokinetika

4.2.3. toksikologija

5. Modul 5: Izvještaji o kliničkim ispitivanjima

5.1. Format i prikaz

5.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi

5.2.1. izvještaji o biofarmaceutskim ispitivanjima

5.2.2. izvještaji o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu

5.2.3. izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima

5.2.4. izvještaji o farmakodinamskim ispitivanjima na ljudima

5.2.5. izvještaji o ispitivanjima efikasnosti i bezbjednosti

5.2.5.1. izvještaji o kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

5.2.5.2. izvještaji o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, izvještaji o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostali izvještaji o kliničkim ispitivanjima

5.2.6. Izvještaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet

5.2.7. Test liste i spisak podataka o pojedinim pacijentima

Dio II Posebni zahtjevi i dokumentacija za izdavanje dozvole za lijek

1. Ljekovi sa dobro poznatom medicinskom upotrebom

2. Suštinski slični lijekovi

3. Dodatni podaci traženi u posebnim situacijama

4. Biološki sličan lijek

5. Ljekovi koji sadrže fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci

6. Dokumentacija za izdavanje dozvole pod posebnim okolnostima

7. Mješoviti zahtjevi za izdavanje dozvole za lijek

Dio III Posebne grupe lijekova

1. Biološki lijekovi

1.1. Ljekovi iz krvne plazme

1.2. Vakcine

2. Radiofarmaceutici i prekursori

2.1. radiofarmaceutici;

2.2. radiofarmaceutski prekursori za potrebe radio-obilježavanja.

3. Homeopatski lijekovi

4. Biljni lijekovi

5. Ljekovi za liječenje rijetkih bolesti ("orphan" lijekovi)

Dio IV Ljekovi za naprednu terapiju

1. Uvod

2. Definicije

2.1. lijekovi za gensku terapiju

2.2. lijekovi za terapiju somatskim ćelijama.

3. Posebni zahtjevi koji se odnose na Modul 3

3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju

3.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

3.2.1. uvod: gotov proizvod, aktivna supstanca i polazni materijali

- 3.2.1.1. Ljekovi za gensku terapiju koji sadrže sekvence rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modificirani mikroorganizam(-me) ili virus(-e)
- 3.2.1.2. Ljekovi za gensku terapiju koji sadrže genetski modificirane ćelije
- 3.2.2. Posebni zahtjevi.
- 3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom
 - 3.3.1. Uvod: gotov proizvod, aktivna supstanca i polazni materijali
 - 3.3.2. Posebni zahtjevi
 - 3.3.2.1. polazni materijali
 - 3.3.2.2. proizvodni proces
 - 3.3.2.3. karakterizacija i strategija kontrole
 - 3.3.2.4. pomoćne supstance
 - 3.3.2.5. razvojna istraživanja
 - 3.3.2.6. referentni materijali
- 3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinska sredstva
 - 3.4.1. Ljekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinska sredstva kako je predviđeno u članu 7 Uredbe (EC) br. 1394/2007
 - 3.4.2. Kombinovani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članu 2 stav 1 tačka d Uredbe (EC) br. 1394/2007
- 4. Posebni zahtjevi koji se odnose na Modul 4
 - 4.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju
 - 4.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju
 - 4.2.1. farmakologija
 - 4.2.2. farmakokinetika
 - 4.2.3. toksikologija
 - 4.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom
 - 4.3.1. Farmakologija
 - 4.3.2. Farmakokinetika
 - 4.3.3. Toksikologija
- 5. Posebni zahtjevi koji se odnose na Modul 5
 - 5.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju
 - 5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju
 - 5.2.1. farmakokinetička ispitivanja na ljudima
 - 5.2.2. farmakodinamska ispitivanja na ljudima
 - 5.2.3. studije o bezbjednosti
 - 5.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama
 - 5.3.1. Ljekovi za terapiju somatskim ćelijama u kojima je način djelovanja baziran na proizvodnji definisane aktivne biomolekule/biomolekula
 - 5.3.2. Biološka distribucija, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim ćelijama
 - 5.3.3. Studije o bezbjednosti
 - 5.4. Posebni zahtjevi za lijekove dobijene tkivnim inženjeringom
 - 5.4.1. farmakokinetička ispitivanja
 - 5.4.2. farmakodinamska ispitivanja
 - 5.4.3. studije o bezbjednosti.

Uvod i opšti principi

1) Podaci i dokumentacija koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek treba da budu u skladu sa Zakonom o lijekovima kao i sa zahtjevima propisanim ovim pravilnikom i

smjernicama koje je objavila Evropska Komisija u Pravilima za lijekove u Evropskoj uniji, volumenu 2 B, Obavještenje za podnosiocima zahtjeva, Lijekovi za humanu upotrebu, Izgled i sadržaj dokumentacije, Opšti tehnički dokument - CTD (*The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 2 B, Notice to applicants, Medicinal products for human use, Presentation and content of the dossier, Common Technical Document (CTD)*).

2) Podaci i dokumentacija prikazuju se u pet modula: Modul 1 sadrži posebne administrativne podatke koje zahtijeva Evropska zajednica; Modul 2 sadrži sažetak o kvalitetu, sažetak dokumentacije o pretkliničkom i kliničkom ispitivanju, Modul 3 sadrži hemijske, farmaceutske i biološke podatke, Modul 4 sadrži pretkliničke izvještaje, dok Modul 5 sadrži kliničke izvještaje. Ova dokumentacija prilaže se u jednakom formatu za sve ICH regije (Evropska unije, Sjedinjene Američke Države, Japan). Ovih pet Modula prilaže se strogo u skladu sa formatom, sadržajem i sistemom brožčanog označavanja detaljno opisanom u volumenu 2 B gore spomenutog obavještenja podnosiocima zahtjeva.

3) Izgled CTD-a primjenjiv je na sve vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizovani, međusobno priznavanje ili nacionalni) i bazira se na potpunom ili skraćenom postupku. Takođe je primjenjiv na sve vrste lijekova, uključujući nove hemijske supstance (NCE), radiofarmaceutike, derivate krvne plazme, vakcine, biljne lijekove itd.

4) Prilikom pripreme dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek, podnosioci su takođe dužni da vode računa o naučnim smjernicama koje se odnose na kvalitet, bezbjednost primjene i efikasnost lijekova namijenjenih za humanu upotrebu koje je usvojio Komitet za humane lijekove (CHMP) i objavila Evropska agencija za lijekove (EMA) i druge smjernice Evropske unije koje se odnose na lijekove, a objavila ih je- Evropska Komisija u različitim volumenima Pravila za lijekove u Evropskoj uniji.

5) Na dio dokumentacije koji se odnosi na kvalitet (hemijska, farmaceutska i biološka) primjenjuju se sve monografije uključujući opšte monografije i opšta poglavlja Evropske farmakopeje.

6) Postupak proizvodnje treba da bude u skladu s propisanim uslovima Direktive 91/356/EEC o utvrđivanju načela i smjernica dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu upotrebu (2) i načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse, koje je objavila Komisija u Pravilima za lijekove u Evropskoj zajednici, volumen 4.

7) Dokumentacija treba da sadrži sve podatke bitne za procjenu određenog lijeka, bez obzira na to jesu li povoljne ili nepovoljne za taj lijek. Naročito, potrebno je navesti sve bitne pojedinosti o bilo kakvom nepotpunom ili nedovršenom farmakološko-toksikološkom ili kliničkom testiranju ili ispitivanju koje se odnosi na lijek i/ili završenim ispitivanjima koja se odnose na terapijske indikacije koje nijesu obuhvaćene predmetnim zahtjevom.

8) Sva klinička ispitivanja, koja se sprovode u Evropskoj zajednici, treba da budu u skladu sa propisanim uslovima Direktive 2001/20/EC Evropskog parlamenta i Savjeta EU o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica vezanih za primjenu dobre kliničke prakse u sprovođenju kliničkih ispitivanja lijekova namijenjenih za humanu upotrebu. Vodeći računa o tome prilikom procjene dokumentacije, klinička ispitivanja sprovedena izvan Evropske zajednice, a koja se odnose na lijekove namijenjene za upotrebu u Evropskoj zajednici, moraju se dizajnirati, sprovoditi i iz njih izvještavati u skladu s etičkim principima i principima dobre kliničke prakse, bazirano na principima jednakim odredbama Direktive 2001/20/EC. Treba da se sprovode u skladu s etičkim principima koja su sadržana, na primjer, u Helsinškoj deklaraciji.

9) Pretkliničke (farmakološko-toksikološke) studije se sprovode u skladu s odredbama Dobre laboratorijske prakse propisane u Direktivama Savjeta EU 87/18/EEC o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu principa Dobre laboratorijske prakse i procjene

njihove primjene u ispitivanju hemijskih supstanci i 88/320/EEC o pregledu i provjeri Dobre laboratorijske prakse (GLP).

10) Države članice takođe su dužne da osiguraju da se svi testovi na životinjama sprovode u skladu s Direktivom Savjeta EU 86/609/EEC od 24 novembra 1986 godine o usklađivanju zakona i drugih propisa država članica o zaštiti životinja za eksperimentalne i druge naučne svrhe.

11) S ciljem praćenja procjene koristi i rizika, sve nove informacije koje nijesu sadržane u inicijalnom zahtjevu za izdavanje dozvole i sve informacije o farmakovigilanci dostavljaju se Agenciji. Po izdavanju dozvole za stavljanje u promet svaka promjena podataka u dokumentaciji dostavlja se u skladu s propisanim uslovima Uredbe Evropske Komisije br. 1084/2003 i 1085/2003 ili, ako je primjenjivo, u skladu s nacionalnim odredbama kao i uslovima iz volumena 9 važećeg izdanja Pravila Komisije za lijekove u Evropskoj uniji.

Ovaj Prilog podijeljen je na četiri različita dijela:

Dio I opisuje format zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje, uputstvo za lijek i zahtjeve za izgled standardne dokumentacije (Moduli 1 do 5).

Dio II sadrži ograničenja kod "Posebnih zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek—, tj. u slučaju zahtjeva za lijekove sa dobro poznatom medicinskom upotrebom, suštinski sličnih lijekova, novih kombinacija poznatih supstanci, biološki sličnih lijekova, zahtjeva za dozvolu pod posebnim okolnostima i mješovitih zahtjeva (djelimično bibliografska, a djelimično sopstvena ispitivanja).

Dio III bavi se "Uslovima za posebne vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek— za biološke lijekove (Dokumentacija o plazmi - Plasma Master File; dokumentacija o antigenu vakcine - Vaccine Antigen Master File), radiofarmaceutike, homeopatske lijekove, biljne lijekove i lijekove za rijetke i teške bolesti.

Dio IV obrađuje "Ljekove za naprednu terapiju— i odnosi se na posebne zahtjeve za lijekove za gensku terapiju (koja koristi sistem ljudskih autoložnih ili alogenih ćelija, ili ksenogenični sistem) i lijekove za ćelijsku terapiju, ljudskog ili životinjskog porijekla, te lijekove za ksenogeničnu transplantaciju.

DIO I

Zahtjevi za dosije sa standardnim zahtjevima za izdavanje dozvole za lijek za stavljanje lijeka u promet

1. Modul 1: Administrativni podaci

1.1. Sadržaj

Potrebno je priložiti cjelokupni pregled sadržaja Modula 1 do 5 dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek.

1.2. Obrazac zahtjeva

Navodi se naziv lijeka za koji se podnosi zahtjev za izdavanje dozvole i naziv(i) aktivne/ih supstance(i), zajedno s farmaceutskim oblikom, opisom načina primjene, dozom i vrstom i veličinom pakovanja.

Navodi se naziv i adresa podnosioca zahtjeva zajedno s nazivom i adresom proizvođača i lokacija uključenih u različite djelove proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog lijeka i proizvođača/e aktivne/ih supstance) i, gdje je primjenjivo, naziv i adresu uvoznika.

Podnosilac zahtjeva navodi vrstu zahtjeva i navodi ukoliko su uzorci priloženi.

U Prilogu administrativnih podataka dodaju se kopije proizvodne dozvole prema članu 31 Zakona, zajedno s popisom zemalja u kojima je izdata dozvola za stavljanje lijeka u promet,

kopijama svih sažetaka karakteristika lijeka koje su odobrile države članice Evropske unije i popis zemalja u kojima je podniet zahtjev.

Prema obrascu zahtjeva, podnosioci su dužni navesti, između ostalog, pojedinosti o lijeku za koji se podnosi zahtjev, zakonsku osnovu zahtjeva, predloženog nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet i proizvođača/e, podatke o statusu lijeka za rijetke i teške bolesti, naučni savjet i program razvoja lijeka za pedijatrijsku upotrebu.

1.3. Sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje i uputstvo za lijek

1.3.1. Sažetak karakteristika lijeka

Podnosilac zahtjeva predlaže sažetak karakteristika lijeka, u skladu sa zakonom i ovim pravilnikom.

1.3.2. Obilježavanje i uputstvo za lijek

Navode se prijedlozi tekstova za unutrašnje i spoljne pakovanje kao i za uputstvo za lijek. Oni treba da budu u skladu sa Pravilnikom o sadržaju i načinu obilježavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja lijeka i sadržaju uputstva za lijek ("Službeni list CG", br. 21/16 i 67/18).

1.3.3. Prijedlog pakovanja i uzorci

Podnosilac zahtjeva dužan je da priloži uzorak i/ili nacrt unutrašnjeg i spoljnog pakovanja, obilježavanje i uputstva za lijek za predmetni lijek.

1.3.4. Sažeci karakteristika lijeka koji su već odobreni u državama članicama Evropske unije

Kao prilog administrativnim podacima zahtjeva prilažu se kopije svih sažetaka karakteristika lijeka koji su odobreni u državama članicama, gdje je to primjenjivo, te spisak zemalja u kojima je zahtjev podniet.

1.4. Podaci o ekspertima

Eksperti treba da daju iscrpne izvještaje o svojim zapažanjima u vezi s dokumentima i podacima koji čine dokumentaciju za izdavanje dozvole za lijek, a naročito na osnovu Modula 3, 4 i 5 (hemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija, pretklinička, odnosno klinička dokumentacija). Eksperti su dužni da obrade kritične tačke koje se odnose na kvalitet lijeka i istraživanja sprovedena na životinjama i ljudima i iznesu sve podatke bitne za procjenu.

Ovi zahtjevi ispunjavaju se davanjem izvještaja eksperata o kvalitetu, izvještaja o pretkliničkim ispitivanjima (podataka iz ispitivanja sprovedenih na životinjama) i izvještaja o kliničkim ispitivanjima koji će biti dio Modula 2 dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek. Modul 1 uključuje izjavu potpisanu od strane eksperata, zajedno s kratko navedenim podacima o njihovom obrazovanju, usavršavanju i stručnom iskustvu. Eksperti treba da posjeduju odgovarajuće tehničke ili profesionalne kvalifikacije. Potrebno je navesti i vrstu profesionalnog odnosa između eksperata i podnosioca zahtjeva.

1.5. Posebni uslovi za različite vrste zahtjeva

Posebni uslovi za različite vrste zahtjeva obrađeni su u Dijelu II ovog Priloga.

1.6. Procjena rizika za okolinu

Gdje je to primjenjivo, dokumentacija uz zahtjeve za izdavanje dozvole za lijek uključuje procjenu rizika za okolinu koja sadrži pregled mogućih opasnosti koje bi korišćenje i/ili odlaganje određenog lijeka moglo predstavljati za okolinu i prijedloge za odgovarajući način

obilježavanja. Potrebno je voditi računa o opasnostima za okolinu vezanim za otpuštanje/uvođenje određenih lijekova koji sadrže, ili se sastoje od GMO-a (genetski modificiranih organizama) uzimajući u obzir član 2 Direktive 2001/18/EC Evropskog parlamenta i Savjeta Evropske unije od 12. marta 2001. godine o namjerno otpuštanju/uvođenju genetski modificiranih organizama u okolinu i o stavljanju van snage Direktive Vijeća 90/220/EEC (1).

Podaci koji se odnose na opasnost za okolinu navode se kao dodatak Modulu 1.

Ti podaci navode se u skladu s odredbama Direktive 2001/18/EC, vodeći računa o svim smjernicama koje je objavila Evropska Komisija vezano za primjenu navedene direktive.

Podaci se sastoje od:

- 1) uvoda,
- 2) kopija pisane ili kopije pisanih saglasnosti za namjerno otpuštanje/uvođenje GMO-a u okolinu u istraživačke i razvojne svrhe u skladu s Dijelom B Direktive 2001/18/EC,
- 3) podataka koje propisuju Prilozi II do IV Direktive 2001/18/EC, uključujući metode detekcije i identifikacije kao i jedinstvenu oznaku GMO-a, te sve dodatne podatke o predmetnom GMO-u ili proizvodu bitnom za procjenu opasnosti za okolinu,
- 4) izvještaja o procjeni rizika za okolinu (*Environment risk assessment* - ERA) pripremljenog na osnovu podataka navedenih u Prilozima III i IV Direktive 2001/18/EC i u skladu s Prilogom II Direktive 2001/18/EC,
- 5) vodeći računa o gore navedenim podacima i ERA, zaključak kojim se predlaže odgovarajući plan upravljanja rizicima koji uključuje, s obzirom na predmetni GMO i sam lijek, plan praćenja nakon stavljanja u promet i identifikovanje svih posebnih pojedinosti koje je nužno uključiti u sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje i uputstvo za lijek,
- 6) odgovarajuće mjere informisanja javnosti.

Potrebno je uključiti i potpis autora s datumom, podatke o njegovom obrazovanju, stručnom usavršavanju i iskustvu, te izjavu o odnosu autora i podnosioca zahtjeva.

2. Modul 2: Sažeci

Ovaj Modul sadrži sažetke hemijskih, farmaceutskih i bioloških podataka, podataka o pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima prikazanih u Modulima 3, 4 i 5 dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek, i sažete ekspertske prikaze iz člana 9 ovog pravilnika.

Ovdje se obrađuju i analiziraju kritične tačke. Navode se činjenični sažeci uključujući tabelarne prikaze. Ti izvještaji sadrže vezu sa tabelarnim prikazima ili sa podacima sadržanim u dokumentaciji Modula 3 (hemijska, farmaceutska i biološka dokumentacija), Modula 4 (pretklinička dokumentacija) i Modula 5 (klinička dokumentacija).

Podaci sadržani u Modulu 2 navode se u skladu sa formatom, sadržajem i sistemom broječanog označavanja opisanim u volumenu 2 Obavještenja podnosiocima zahtjeva. Pregledi i sažeci treba da budu u skladu s ovdje utvrđenim osnovnim principima i zahtjevima.

2.1. Detaljan prikaz sadržaja

U Modulu 2 navodi se popis sadržaja naučne dokumentacije priložene u Modulima 2 do 5.

2.2. Uvod

Navode se podaci o farmakološkoj grupi, načinu djelovanja i predloženoj kliničkoj primjeni lijeka za koji se traži odobrenje za stavljanje u promet.

2.3. Izvještaj eksperta o kvalitetu

Izvještaj eksperata o kvalitetu sadrži pregled podataka vezanih za hemijske, farmaceutske i biološke podatke.

Treba naglasiti ključne kritične parametre i pitanja vezana za kvalitet, i dati obrazloženja u slučajevima nepridržavanja odgovarajućih smjernica. Ovaj dokument slijedi sadržaj i koncepciju odgovarajućih opširnih podataka iz Modula 3.

2.4. Pregled dokumentacije o pretkliničkim ispitivanjima

Potrebno je priložiti sveobuhvatnu i kritičku procjenu pretkliničke evaluacije lijeka na životinjama/*in vitro*. To uključuje diskusiju i obrazloženje strategije korišćene pri ispitivanju i odstupanja od odgovarajućih smjernica.

Osim u slučaju bioloških lijekova uključuje se procjena nečistoća i razgradnih produkata, zajedno sa njihovim mogućim farmakološkim i toksikološkim efektima. Treba razmotriti posljedice bilo kakvih razlika u hiralnosti, hemijskom obliku i profilu nečistoća između supstance korišćene u pretkliničkim ispitivanjima i lijeka koji je namijenjen za promet.

Za biološke lijekove, procjenjuje se uporedivost materijala korišćenih u pretkliničkim ispitivanjima, kliničkim ispitivanjima i lijeka namijenjenog za promet.

Sve nove pomoćne supstance podliježu posebnoj procjeni bezbjednosti primjene.

Treba odrediti karakteristike lijeka prema rezultatima pretkliničkih ispitivanja, pa razmotriti moguće posljedice nađenog na bezbjednost primjene lijeka u namijenjenoj kliničkoj upotrebi kod ljudi.

2.5. Pregled dokumentacije o kliničkim ispitivanjima

Svrha pregleda dokumentacije o kliničkim ispitivanjima je kritička analiza kliničkih podataka iz sažetka dokumentacije o kliničkim ispitivanjima i Modula 5. Potrebno je objasniti pristup kliničkom razvoju lijeka, uključujući dizajn ispitivanja, sprovođenje ispitivanja i odluke vezane za ispitivanja.

Potrebno je dati kratak pregled kliničkih nalaza, uključujući značajna ograničenja, kao i procjenu koristi i rizika koja je zasnovana na zaključcima kliničkih ispitivanja. Takođe treba protumačiti način na koji nalazi o efikasnosti i bezbjednosti podupiru predloženu dozu i ciljane indikacije, kao i procjenu na koji način će sažetak karakteristika lijeka i drugi pristupi optimizirati koristi i upravljati rizicima.

Potrebno je objasniti pitanja efikasnosti ili bezbjednosti uočena tokom razvoja lijeka, kao i neriješena pitanja.

2.6. Sažetak dokumentacije o pretkliničkim ispitivanjima

Rezultati farmakoloških, farmakokinetičkih i toksikoloških ispitivanja sprovedenih na životinjama/*in vitro* navode se kao činjenični pisani i tabelarni sažeci, sljedećim redom:

- 1) uvod,
- 2) sažetak farmakoloških podataka,
- 3) tabelarni prikaz sažetka farmakoloških podataka,
- 4) sažetak farmakokinetičkih podataka,
- 5) tabelarni prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka,
- 6) sažetak toksikoloških podataka,
- 7) tabelarni prikaz sažetka toksikoloških podataka.

2.7. Sažetak dokumentacije o kliničkim ispitivanjima

Navodi se iscrpni činjenični sažetak kliničkih podataka o lijeku uključenih u Modul 5. To obuhvata rezultate svih biofarmaceutskih ispitivanja, kliničkih farmakoloških ispitivanja, te ispitivanja kliničke efikasnosti i bezbjednosti. Potrebno je uključiti sažetke pojedinačnih ispitivanja.

Kratki prikaz kliničkih podataka navodi se sljedećim redom:

- 1) sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i pripadajuće metode analize,
- 2) sažetak ispitivanja kliničke farmakologije,
- 3) sažetak o kliničkoj efikasnosti,
- 4) sažetak o kliničkoj bezbjednosti,
- 5) kratak sadržaj pojedinačnih ispitivanja.

3. Modul 3: Farmaceutski, hemijski i biološki podaci o lijekovima koji sadrže hemijske i/ili biološke aktivne supstance

3.1. Format i prikaz

Opšti sadržaj Modula 3 obuhvata sljedeće dijelove:

- 1) sadržaj,
- 2) podaci,
- 3) aktivna supstanca.

Opšti podaci

- 1) nomenklatura,
- 2) struktura,
- 3) osnovna svojstva.

Proizvodnja

- 1) proizvođač(i),
- 2) opis proizvodnog postupka i procesne kontrole,
- 3) kontrola kvaliteta sirovina,
- 4) kontrola kritičnih faza i intermedijera,
- 5) validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka,
- 6) razvoj proizvodnog postupka.

Karakterizacija

- 1) potvrda strukture i druge osobine,
- 2) nečistoće,
- 3) specifikacija,
- 4) analitičke metode,
- 5) validacija analitičkih metoda,
- 6) analiza serija,
- 7) potvrda specifikacije.

Referentni standardi ili materijali

Sistem zatvaranja kontejnera

Stabilnost

- 1) sažetak i zaključci ispitivanja stabilnosti,
- 2) protokol i obaveze ispitivanja stabilnosti nakon dobijanja dozvole,
- 3) rezultati ispitivanja stabilnosti,
- 4) gotov lijek.

Opis i sastav lijeka

Razvoj lijeka

- 1) komponente lijeka,
- 2) aktivna supstanca,
- 3) pomoćne supstance,
- 4) lijek,
- 5) razvoj formulacije,
- 6) dodavanje aktivne supstance u višku,
- 7) fizičko-hemijska i biološka svojstva,

- 8) razvoj proizvodnog postupka,
- 9) sistem zatvaranja kontejnera,
- 10) mikrobiološka svojstva,
- 11) podaci o kompatibilnosti.

Proizvodnja

- 1) proizvođač(i),
- 2) proizvodna formula,
- 3) opis proizvodnog postupka i procesne kontrole,
- 4) kontrola kritičnih faza i međuproizvoda,
- 5) validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka.

Kontrola kvaliteta pomoćnih supstanci

- 1) specifikacija,
- 2) analitičke metode,
- 3) validacija analitičkih metoda,
- 4) potvrda specifikacije,
- 5) pomoćne supstance ljudskog ili životinjskog porijekla,
- 6) nove pomoćne supstance.

Kontrola gotovog lijeka

- 1) specifikacije,
- 2) analitičke metode,
- 3) validacija analitičkih metoda,
- 4) analiza serija,
- 5) karakterizacija nečistoća,
- 6) potvrda specifikacije.

Referentni standardi ili materijali

Sistem zatvaranja kontejnera

Stabilnost

- 1) sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti,
- 2) protokol i obaveze ispitivanja stabilnosti nakon dobijanja dozvole,
- 3) rezultati ispitivanja stabilnosti,
- 4) dodaci,
- 5) prostori i oprema (samo za biološke lijekove),
- 6) evaluacija bezbjednosti lijeka u vezi sa sporednim produktima,
- 7) pomoćne supstance,
- 8) dodatne informacije Evropske zajednice,
- 9) shema procesa validacije proizvodnog postupka lijeka,
- 10) medicinska sredstva,
- 11) sertifikat/i o usklađenosti sa Evropskom farmakopejom,
- 12) lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste supstance životinjskog i/ili ljudskog porijekla (TSE procedura),
- 13) literaturni podaci.

3.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi

- 1) Hemijski, farmaceutski i biološki podaci koji se navode uključuju za aktivne supstance i za gotov lijek sve bitne podatke o: razvoju, proizvodnom postupku, karakterizaciji i svojstvima, zahtjeve i metode ispitivanja za kontrolu kvaliteta, stabilnost, kao i opis sastava i vrstu i veličinu pakovanja gotovog lijeka.
- 2) Navode se dvije glavne grupe podataka, one koje se odnose na aktivnu/e supstancu/e, odnosno one koje se odnose na gotov lijek.

3) Ovaj Modul, uz to, navodi detaljne podatke o polaznim materijalima i sirovinama korišćenim tokom proizvodnje aktivne/ih supstance/i i o pomoćnim supstancama koje su u sastavu gotovog lijeka.

4) Svi postupci i metode koje se koriste u proizvodnji i kontroli kvaliteta aktivne supstance i gotovog lijeka opisuju se s dovoljno pojedinosti potrebnih za ponovno sprovođenje istih postupaka, koji se sprovode na zahtjev nadležnog tijela. Svi postupci ispitivanja moraju biti u skladu s trenutnim naučnim dostignućima i trebaju biti validirani. Navode se i rezultati validacije. U slučaju analitičkih metoda uključenih u Evropsku farmakopeju, ovaj opis zamjenjuje se odgovarajućim detaljnim upućivanjem na monografije i opšta poglavlja.

5) Monografije Evropske farmakopeje primjenjive su na sve supstance, preparate i farmaceutske oblike koji se tamo navode. Što se tiče drugih supstanci, svaka država članica može zahtijevati primjenu zahtjeva nacionalne farmakopeje.

Ipak, ako se radi o supstanci iz Evropske farmakopeje ili iz farmakopeje neke države članice proizvedenoj postupkom prema kom zaostaju nečistoće koje se ne mogu provjeriti prema monografiji, potrebno je navesti te nečistoće i njihove najviše dopuštene granice kao i opis odgovarajuće metode ispitivanja. U slučajevima kada specifikacija prema monografiji Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje neke države članice ne osigurava provjeru kvaliteta supstance, nadležna tijela mogu od nosioca dozvole za lijek zahtijevati adekvatnije specifikacije. Nadležna tijela obavještavaju o tome tijela nadležna za dotičnu farmakopeju. Nosilac dozvole za stavljanje u promet dužan je tijelima nadležnim za dotičnu farmakopeju dostaviti pojedinosti navodnih nedostataka i dodatne uvedene zahtjeve.

U slučaju analitičkih metoda uključenih u Evropsku farmakopeju, umjesto opisa potrebno je u svakom odgovarajućem dijelu uputiti na monografiju/e i opšte/a poglavlje/a.

6) Ako polazni materijali i sirovine, aktivne supstance ili pomoćne supstance nisu opisane ni u Evropskoj farmakopeji ni u farmakopeji države članice, može se prihvatiti usklađenost s monografijom farmakopeje neke treće zemlje. U takvim slučajevima, podnosilac zahtjeva prilaže kopiju monografije zajedno s podacima o validaciji analitičkih metoda sadržanih u monografiji i prevodom, gdje je to primjenjivo.

7) Ako je aktivna supstanca i/ili sirovina odnosno polazni materijal ili pomoćna supstanca obuhvaćena monografijom Evropske farmakopeje, podnosilac zahtjeva može zahtijevati izdavanje sertifikata o usaglašenosti sa monografijom Evropske farmakopeje, koji se, ako je izdat od strane Evropskog direktorata za kvalitet lijekova, prilaže u odgovarajućem dijelu ovog Modula. Smatra se da sertifikat o usaglašenosti sa monografijom Evropske farmakopeje zamjenjuje odgovarajuće podatke iz odgovarajućih djelova opisanih u ovom Modulu. Proizvođač daje pisanu izjavu podnosiocu zahtjeva da proizvodni postupak nije mijenjan od izdavanja sertifikata o usaglašenosti od strane Evropskog direktorata za kvalitet lijekova.

8) U slučaju potpuno definisane aktivne supstance, proizvođač aktivne supstance ili podnosilac zahtjeva mogu organizovati da

- detaljan opis proizvodnog postupka,
- kontrolu kvaliteta tokom proizvodnje, i
- validaciju proizvodnog postupka

proizvođač aktivne supstance dostavi u zasebnom dokumentu direktno Agenciji, kao Dosije o aktivnoj supstanci (ASMF).

U ovom slučaju proizvođač je, ipak, dužan podnosiocu zahtjeva da dostavi sve podatke, koji ovom posljednjem mogu da budu neophodni da bi preuzeo odgovornost za lijek. Proizvođač pisanim putem potvrđuje podnosiocu zahtjeva da će osigurati ujednačen kvalitet svih proizvedenih serija i neće mijenjati proizvodni postupak niti specifikacije bez prethodnog obavještenja podnosiocu zahtjeva. Dokumenti i podaci o takvoj izmjeni dostavljaju se Agenciji; isti dokumenti i podaci takođe se dostavljaju podnosiocu zahtjeva ako se odnose na otvoreni dio Dosijea o aktivnoj supstanci.

9) Posebne mjere vezane za sprečavanje prenosa životinjske spongiformne encefalopatije (supstance porijeklom od preživara): u svakoj fazi proizvodnog postupka, podnosilac zahtjeva mora dokazati usklađenost korišćenih materijala s Uputstvima o smanjivanju rizika prenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Evropske unije.

Usklađenost s navedenim Uputstvima može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, sertifikata o usaglašenosti sa odgovarajućom monografijom Evropske farmakopeje koju je izdao Evropski direktorat za kvalitet lijekova, ili dostavljanjem naučnih podataka koji služe kao dokaz te usaglašenosti.

10) Za sporedne produkte, navode se podaci o procjeni rizika s obzirom na moguću kontaminaciju sporednim produktima, bilo da su nevirusnog ili virusnog porijekla, kako je propisano odgovarajućim smjernicama, kao i odgovarajućom opštom monografijom i opštim poglavljem Evropske farmakopeje.

11) Ako se u nekoj fazi proizvodnog postupka i kontrole kvaliteta lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba biti detaljno opisana.

12) Gdje je to primjenjivo i potrebno, prilaže se CE znak koju za medicinska sredstva propisuje zakonodavstvo Evropske unije.

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće odabrane djelove.

3.2.1. Aktivna/e supstanca(e)

3.2.1.1. Opšti podaci i podaci o polaznim materijalima i sirovinama

1) Navode se podaci o nomenklaturi aktivne supstance, uključujući preporučeno internacionalno nezaštićeno ime (INN), naziv iz Evropske farmakopeje ako postoji, hemijski/e naziv(e).

Navodi se strukturna formula, uključujući podatke o relativnoj i apsolutnoj stereochemiji, molekulska formula i relativna molekulska masa. U slučaju biotehnoških lijekova, navodi se shematski slijed aminokiselina i relativna molekulska masa.

Treba uključiti i popis fizičko-hemijskih i drugih bitnih karakteristika aktivne supstance, uključujući podatke o biološkoj aktivnosti za biološke lijekove.

2) U smislu ovog Priloga, polaznim materijalima smatraju se sve supstance iz kojih se proizvodi ili ekstrahuje aktivna supstanca.

Za biološke lijekove, polaznim materijalima smatraju se sve supstance biološkog porijekla, poput mikroorganizama, organa i tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, ćelije ili tečnosti (uključujući krv ili plazmu) ljudskog ili životinjskog porijekla, te biotehnoške ćelijske tvorevine (ćelijski supstrati, rekombinantni ili ne, uključujući primarne ćelije).

Biološki lijek je lijek čija je aktivna supstanca biološkog porijekla.

Supstanca biološkog porijekla je supstanca proizvedena ili ekstrahovana iz biološkog izvora, koja za svoju karakterizaciju i kontrolu kvaliteta zahtijeva kombinaciju fizičko-hemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno s proizvodnim postupkom i njegovom kontrolom. Sljedeći lijekovi smatraju se biološkim lijekovima: imunološki lijekovi i lijekovi dobijeni iz ljudske krvi i ljudske plazme, u skladu sa zakonom, lijekovi za naprednu terapiju prema definiciji iz Dijela IV ovog Priloga kao i lijekovi navedeni u dijelu A Priloga Uredbe (EEC) br. 2309/93.

Sve druge supstance koje se koriste u proizvodnji ili ekstrakciji aktivne(-ih) supstance ali iz koje se aktivna supstanca ne dobija direktno, poput reagensa, hranjivih podloga, fetalni goveđi serum, aditivi, te puferi za hromatografiju itd. smatraju se sirovinama.

3.2.1.2. Postupak proizvodnje aktivne/ih supstance/i

1) Opis postupka proizvodnje aktivne supstance obavezuje podnosioca zahtjeva na proizvodnju aktivne supstance. Da bi se na prikladan način opisao proizvodni postupak i

procesna kontrola, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke u skladu sa smjernicama koje je objavila EMA.

2) Treba dostaviti spisak svih supstanci potrebnih za proizvodnju aktivne supstance, navodeći gdje se u postupku koristi koja supstanca. Navode se i podaci o kvalitetu i provjeri kvaliteta tih supstanci. Takođe se navode podaci o prikladnosti supstance za njihovu predviđenu upotrebu.

Navodi se spisak sirovina uključujući podatke o njihovom kvalitetu i kontroli kvaliteta.

Treba navesti naziv, adresu i odgovornosti svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, kao i svaku predloženu proizvodnu lokaciju ili pogon uključen u proizvodnju i kontrolu kvaliteta.

3) Na biološke ljekove primjenjuju se sljedeći dodatni zahtjevi.

Treba opisati i dostaviti porijeklo polaznih materijala.

Što se tiče posebnih mjera za sprečavanje prenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnosilac zahtjeva mora dokazati da je aktivna supstanca u skladu s uputstvima o smanjivanju rizika prenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Evropske unije. Pri korišćenju banaka ćelija, potrebno je dokazati da se karakteristike ćelija koje se koriste u proizvodnji i nakon nje, nisu izmijenile.

Sjemenski sojevi, banke ćelija, pulovi seruma ili plazme i druge supstance biološkog porijekla te, kada god je moguće, supstance iz kojih su ove dobijene, ispituju se na prisutnost sporednih produkata.

Ako je prisutnost potencijalno patogenih sporednih produkata neizbježna, odgovarajući materijali mogu se koristiti samo ako dalja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što treba potvrditi validacijom.

Kada god je moguće, proizvodnja vakcine treba da se zasniva na sistemu serija sjemenskih sojeva i na provjerenim bankama ćelija. Kod bakterijskih i virusnih vakcina karakteristike zaraznih produkata treba dokazati na sjemenskim sojevima. Uz to, za žive vakcine atenuacijske karakteristike dokazuju se na sjemenskim sojevima; ako taj dokaz nije dovoljan, atenuacijske karakteristike treba dokazati u postupku proizvodnje.

Za lijekove koji se dobijaju od ljudske krvi ili plazme, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke o porijeklu, kriterijumima i postupcima prikupljanja, prevozu i skladištenju polaznih materijala u skladu s odredbama Dijela III ovog Priloga.

Treba opisati proizvodne pogone i opremu.

4) Treba navesti ispitivanja i kriterijume prihvatljivosti koji se primjenjuju na svakom kritičnom koraku proizvodnje, podatke o kvalitetu i kontroli intermedijera te validaciju i/ili evaluaciju postupka proizvodnje, ukoliko je primjenjivo.

5) Ako je prisutnost potencijalno patogenih sporednih produkata neizbježna, odgovarajući materijali koriste se samo ako dalja obrada osigurava njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što treba validirati te priložiti u dijelu dokumentacije o procjeni bezbjednosti od kontaminacije virusima.

6) Treba navesti opis i obrazloženje značajnih izmjena proizvodnog postupka tokom razvoja i/ili izmjene mjesta proizvodnje aktivne supstance.

3.2.1.3. Karakterizacija aktivne/ih supstance/i

Potrebno je priložiti podatke o strukturi i drugim svojstvima aktivne/ih supstance/i.

Potrebno je priložiti podatke o potvrdi strukture aktivne/ih supstance/i pomoću fizičko-hemijskih i/ili imunohemijskih i/ili bioloških metoda, kao i podatke o nečistoćama.

3.2.1.4. Kontrola kvaliteta aktivne/ih supstance/i

Treba navesti detaljne podatke o specifikacijama koje se koriste u rutinskoj kontroli aktivne/ih supstance/i, obrazložiti odabir specifikacija i opis analitičkih metoda i podatke o validaciji analitičkih metoda.

Treba priložiti rezultate analize pojedinih serija proizvedenih tokom razvoja.

3.2.1.5. eferentni standardi ili materijali

Referentni standardi i materijali treba da su identifikovani i detaljno opisani. Ako je primjenjivo, treba koristiti hemijske i biološke referentne standarde iz Evropske farmakopeje.

3.2.1.6. Kontejner i sistem zatvaranja aktivne supstance

Treba priložiti opis pakovanja i sistema zatvaranja i njihove specifikacije.

3.2.1.7. Stabilnost aktivne/ih supstance/i

- 1) Potrebno je dostaviti sažetak podataka o vrsti sprovedenih ispitivanja, korišćenim protokolima i rezultatima ispitivanja.
- 2) Detaljne rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korišćenim analitičkim metodama i validacija ovih metoda trebaju biti prikazane u odgovarajućem formatu.
- 3) Treba priložiti protokol o ispitivanju stabilnosti i izjavu o planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon izdavanja dozvole za lijek.

3.2.2. Gotov lijek

3.2.2.1. Opis i sastav gotovog lijeka

Treba priložiti opis gotovog lijeka i njegovog sastav. Navedeni podaci uključuju opis farmaceutskog oblika sa svim sastojcima gotovog lijeka, njihovom količinom u pojedinačnoj dozi, ulogom sastojaka i to za:

- 1) aktivne/ih supstance/i,
- 2) sastojke pomoćne supstance, kakva god bila njihova priroda ili korišćena količina, uključujući boje, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, zgušnjivače, emulgatore, arome i aromatske supstance itd.,
- 3) sastojke spoljašnjeg sloja lijeka koje pacijenti gutaju ili uzimaju na kakav drugi način (tvrde kapsule, meke kapsule, rektalne kapsule, obložene tablete, filmom obložene tablete itd),
- 4) ovi podatke treba dopuniti svim relevantnim podacima vezanim za vrstu kontejnera i, gdje je to primjenjivo, načinu zatvaranja, uključujući podatke o medicinskim sredstvima pomoću kojih će se lijek koristiti ili davati i koji će se isporučivati sa lijekom.

Pri opisivanju sastojaka lijekova koristi se uobičajena terminologija:

- 1) za supstance koje su obuhvaćene Evropskom farmakopejom ili, nacionalnom farmakopejom jedne od država članica, navodi se naziv supstance iz zaglavlja dotične monografije, i referiše na odgovarajuću farmakopeju,
- 2) za druge supstance, navodi se internacionalni nezaštićeni naziv (INN) koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija, ili, ako to nije moguće, tačan naučni naziv; za supstance koje nemaju internacionalni nezaštićeni naziv ni tačan naučni naziv treba navesti porijeklo i postupak dobijanja, dopunjeno, gdje je to primjenljivo, drugim relevantnim podacima,
- 3) za boje, navodi se oznaka "E—" koju im je dodijelila Direktiva 78/25/EEC od 12 decembra 1977godine o usklađivanju zakonodavstava država članica u odnosu na boje koja se mogu dodavati lijekovima i/ili Direktive 94/36/EC od 30 juna 1994 godine o bojama koja se koriste u hrani.

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava aktivne(ih) supstance u gotovom lijeku, neophodno je navesti, zavisno o farmaceutskom obliku, masu ili broj jedinica biološke aktivnosti, bilo po dozi ili po jedinici mase ili volumena, za svaku aktivnu supstancu.

Za aktivne supstance prisutne u obliku jedinjenja ili derivata, mora se navesti njihova ukupna masa te, ako je potrebno i relevantno, masa aktivnog(-ih) dijela(-ova) molekula.

Za lijekove s novom aktivnom supstancom, kvantitativni sastav aktivne supstance koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba se sistemski izražavati kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, s istom aktivnom supstance, kvantitativni sastav treba se izražavati na isti način.

Za supstance koje se ne mogu molekularno definisati, treba koristiti jedinice biološke aktivnosti, koje trebaju biti internacionalne jedinice prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ako postoje. Ako za tu supstancu nisu definisane internacionalne jedinice, biološka aktivnost treba biti izražena na takav način da nedvosmisleno iskazuje aktivnost, uz upotrebu jedinica Evropske farmakopeje gdje je to moguće.

3.2.2.2. Razvoj lijeka

Ovo poglavlje treba da bude posvećeno podacima o ispitivanjima tokom razvoja sprovedenim da se utvrdi jesu li farmaceutski oblik, formulacija, proizvodni postupak, sistem zatvaranja kontejnera, mikrobiološka svojstva i uputstva za korišćenje lijeka odgovarajući za predviđenu upotrebu lijeka, navedenu u dokumentaciji za izdavanje dozvole za lijek.

Ova ispitivanja odvojena su od rutinskih kontrola kvaliteta prema specifikaciji. Treba da se identifikuju i opišu kritični parametri formulacije i proizvodnog postupka lijeka, koji mogu da utiču na reproduktivnost proizvedenih serija lijeka, efikasnost lijeka i njegov kvalitet. Dodatni potporni podaci, prema potrebi, treba da se vežu na odgovarajuće djelove Modula 4 (izvještaji o pretkliničkim ispitivanjima) i Modula 5 (izvještaji o kliničkim ispitivanjima) dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek.

1) Potrebno je dostaviti dokaze o kompatibilnosti aktivne i pomoćnih supstance te ključne fizičko-hemijske karakteristike aktivne supstance koje mogu uticati na efikasnost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih aktivnih supstanci u slučaju lijekova sa kombinacijom aktivnih supstanci.

2) Potrebno je obrazložiti izbor pomoćnih supstanci, posebno u odnosu na njihovu predviđenu ulogu i količinu u sastavu lijeka.

3) Potrebno je priložiti podatke o razvoju gotovog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način primjene i upotrebu lijeka.

4) Dodavanje aktivne supstance u višku u formulaciji lijeka treba da bude opravdano.

5) Treba obratiti pažnju i dokumentovati sve fizičko-hemijske i biološke parametre bitne za djelotvornost gotovog lijeka.

6) Potrebno je priložiti podatke o izboru i optimizaciji proizvodnog postupka, kao i podatke o razlikama između proizvodnog(-ih) postup(a)ka korišćenog(-ih) za proizvodnju serija namijenjenih za klinička ispitivanja i postupka korišćenog za proizvodnju predloženog gotovog lijeka.

7) Potrebno je dostaviti podatke o prikladnosti sistema zatvaranja kontejnera za čuvanje, transport i primjenu lijeka. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i kontejnera.

8) Mikrobiološke osobine farmaceutskog oblika sa aspekta sterilnih i nesterilnih proizvoda treba da budu u skladu sa propisima u Evropskoj farmakopeji.

9) Za potrebe prilaganja odgovarajućih podataka za obilježavanje lijeka, potrebno je potvrditi kompatibilnosti gotovog lijeka sa rastvaračem za rekonstituciju ili sredstvima za doziranje.

3.2.2.3. Postupak proizvodnje gotovog lijeka

1) Potrebno je priložiti opis proizvodnog postupka za izdavanje dozvole za lijek prema članu 31 Zakona, na način koji će dati odgovarajući pregled vrsta korišćenih postupaka.

U tu svrhu, opis obuhvata najmanje sljedeće:

- navod o svim fazama postupka proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće kriterijume prihvatljivosti, tako da se može procijeniti da li bi korišćeni proizvodni postupak mogao dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika,
- u slučaju kontinuirane proizvodnje, potrebno je dostaviti sve detalje koji se odnose na mjere za osiguravanje homogenosti gotovog lijeka,
- rezultate sprovedenih eksperimentalnih ispitivanja validacije proizvodnog postupka ako se koristi nestandardni proizvodni postupak ili je on kritičan za proizvod,
- za sterilne lijekove, podatke o korišćenim postupcima sterilizaciji i/ili aseptičkom postupku,
- detaljnu proizvodnu formulu.

Takođe je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i popis svih lokacija/pogona za proizvodnju i kontrolu kvaliteta.

2) Potrebno je uključiti podatke o kontroli međuproizvoda koja se sprovodi u fazama proizvodnog postupka, u svrhu osiguravanja postojanosti proizvodnog postupka.

Ova ispitivanja su neophodna za provjeru usklađenosti gotovog lijeka sa njegovim sastavom, u slučaju da se koriste metode ispitivanja za gotov lijek koje ne uključuju određivanje sadržaja svih aktivnih supstanci (ili svih pomoćnih supstanci koje imaju iste zahtjeve kao za aktivnu supstancu).

Isto se primjenjuje za slučaj kada kontrola kvaliteta gotovog lijeka zavisi od ispitivanja koja se sprovode u procesnoj kontroli, posebno ako je lijek u osnovi definisan njegovim postupkom proizvodnje.

3) Potrebno je priložiti opis, dokumentaciju i rezultate validacije za kritične faze procesa proizvodnje ili kritična određivanja sadržaja korišćena u proizvodnom postupku.

3.2.2.4. Kontrola kvaliteta pomoćnih supstanci

1) Potrebno je navesti sve materijale koje se koriste za proizvodnju pomoćne/ih supstance/i, uz navod gdje se koji materijal koristi u postupku proizvodnje. Navode se i podaci o kvalitetu i kontroli kvaliteta tih materijala. Dodatno je potrebno priložiti podatke koji dokazuju da navedeni materijali zadovoljavaju odgovarajuće standarde za svoju predviđenu primjenu.

Boje moraju, u svim slučajevima, zadovoljavati uslove propisane Direktivom 78/25/EEC i/ili 94/36/EC. Uz to, boje moraju zadovoljavati kriterijume čistoće utvrđene u Direktivi 95/45/EC sa izmjenama.

2) Za sve pomoćne supstance potrebno je priložiti specifikaciju i njenu potvrdu. Analitičke metode treba da su opisane i validirane.

3) Posebnu pažnju treba obratiti na pomoćne supstance ljudskog ili životinjskog porijekla.

Što se tiče posebnih mjera sprečavanja prenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnosilac zahtjeva mora i za pomoćne supstance dokazati da je lijek proizvedenu skladu s uputstvima o smanjivanju opasnosti prenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i s njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Evropske unije.

Usklađenost s navedenim uputstvima može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, sertifikata o usklađenosti sa odgovarajućom monografijom o prenosu spongiformne encefalopatije Evropske farmakopeje, ili dostavljanjem naučnih podataka koji podupiru tu usklađenost.

4) Nove pomoćne supstance:

Za pomoćne supstance koje se koriste prvi put u lijeku ili za novi put primjene lijeka, potrebno je priložiti detaljne podatke o proizvodnji, karakterizaciji i kontroli kvaliteta, uz pozivanje na podatke o bezbjednosti primjene kako prekliničke tako i kliničke, prema prethodno opisanom formatu za aktivnu supstancu.

Potrebno je dostaviti dokumentaciju s detaljnim hemijskim, farmaceutskim i biološkim podacima. Ovi podaci navode se istim redoslijedom kao u poglavlju koje se odnosi na aktivnu(-e) supstancu(e) Modula 3.

Podaci o novim pomoćnim supstancama mogu se dostaviti kao zasebni dokument, u istom formatu opisanom u prethodnim odlomcima. Ako podnosilac zahtjeva nije ujedno i proizvođač nove pomoćne supstance, spomenuti zasebni dokument mora biti dostupan podnosiocu zahtjeva kako bi ga on mogao predati Agenciji.

Dodatne podatke o ispitivanju toksičnosti novih pomoćnih supstanci treba da se prilože u dokumentaciji Modula 4.

Klinička ispitivanja trebaju da budu dio Modula 5.

3.2.2.5. Kontrola kvaliteta gotovog lijeka

U svrhu kontrole kvaliteta gotovog lijeka, proizvodnom serijom lijeka smatra se cjelina koju čine sve jedinice farmaceutskog oblika proizvedene od iste početne količine supstance koja je bila podvrgnuta istim uslovima proizvodnje i/ili sterilizacije, odnosno, u slučaju kontinuirane proizvodnje, ukupna količina lijeka proizvedena u određenom vremenskom periodu.

Osim u slučaju opravdanog obrazloženja, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja aktivne supstance u gotovom lijeku smije biti $\pm 5\%$ u trenutku proizvodnje.

Potrebno je priložiti detaljne podatke o specifikacijama (za puštanje u promet i u roku trajanja), potvrdu specifikacija, opis analitičkih metoda i podatke o validaciji.

3.2.2.6. Referentni standardi ili materijali

Potrebno je identifikovati i detaljno opisati referentne materijale i standarde koji se koriste za kontrolu kvaliteta gotovog lijeka, ako nisu prethodno opisani u dijelu dokumentacije o aktivnoj supstanci.

3.2.2.7. Kontejner i sistem zatvaranja gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis kontejnera i sistema zatvaranja, uključujući podatke za sve materijale koji dolaze u dodir sa lijekom te njihove specifikacije. Specifikacije moraju uključivati opis i identifikaciju. Prema potrebi prilažu se opis (sa validacijom) nefarmakopejskih metoda.

Za nefunkcionalne materijale spoljnog pakovanja potrebno je priložiti samo kratak opis. Za funkcionalne materijale spoljnog pakovanja, potrebno je priložiti i dodatne podatke.

3.2.2.8. Stabilnost gotovog lijeka

1) Potrebno je dostaviti sažetak podataka o vrsti sprovedenih studija stabilnosti, korišćenim protokolima i rezultatima ispitivanja;

2) Detaljne rezultate ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o analitičkim metodama korišćenim za dobijanje rezultata, te podatke o validaciji tih metoda treba priložiti u odgovarajućem formatu; za vaccine treba dostaviti podatke o kumulativnom ispitivanju stabilnosti, ako je primjenljivo;

3) Potrebno je dostaviti podatke o protokolu i planiranim ispitivanjima stabilnosti nakon izdavanja dozvole za lijek.

4. Modul 4: Izvještaji o prekliničkim ispitivanjima

4.1. Format i prikaz

Opšti sadržaj Modula 4 obuhvata sljedeće djelove:

1) sadržaj,

- 2) izvještaji o ispitivanjima,
- 3) farmakologija,
 - primarna farmakodinamika,
 - sekundarna farmakodinamika,
 - farmakologija bezbjednosti primjene,
 - farmakodinamske interakcije,
- 4) farmakokinetika,
 - analitičke metode i izvještaji o validaciji,
 - resorpcija,
 - distribucija,
 - metabolizam,
 - izlučivanje,
 - farmakokinetičke interakcije (pretkliničke),
 - ostala farmakokinetička ispitivanja,
- 5) toksikologija,
 - toksičnost pojedinačne doze,
 - toksičnost ponovljenih doza,
 - genotoksičnost,
 - in vitro,
 - in vivo (uključujući potporne toksikokinetičke procjene),
 - kancerogenost,
 - dugotrajna ispitivanja,
 - kratkotrajna ili srednje duga ispitivanja,
 - ostala ispitivanja,
 - reproduktivna i razvojna toksičnost,
 - plodnost i rani embrionalni razvoj,
 - embrio-fetalni razvoj,
 - prenatalni i postnatalni razvoj,
 - ispitivanja u kojima se potomstvo (mladunčad) dozira i/ili dodatno prati,
 - lokalna podnošljivost,
 - ostala ispitivanja toksičnosti,
 - antigenost,
 - imunotoksičnost,
 - mehanistička ispitivanja,
 - zavisnost,
 - metaboliti,
 - čistoće,
 - ostalo,
 - literaturni podaci.

4.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće:

1. Farmakološka i toksikološka ispitivanja moraju utvrditi:

- 1) potencijalnu toksičnost lijeka i bilo koje opasne ili neželjene toksične efekte koji mogu nastati u predloženim uslovima primjene u ljudi; navedeno treba procijeniti u odnosu na predmetna patološka stanja;
- 2) farmakološka svojstva lijeka, kvalitativni i kvantitativni aspekt predložene primjene kod ljudi. Svi rezultati ispitivanja moraju da budu vjerodostojni i primjenljivi. Ako je prikladno, treba upotrijebiti matematičke i statističke postupke u planu eksperimentalnih metoda i u procjeni rezultata.

Pored toga, kliničarima je potrebno dati informaciju o terapijskom i toksikološkom potencijalu lijeka.

2. Za biološke lijekove, kao što su imunološki lijekovi i lijekovi dobijeni iz ljudske krvi i plazme, zahtjevi ovog Modula mogu da budu prilagođeni pojedinačnom lijeku; stoga program potrebnih ispitivanja treba da obrazloži podnosilac.

Pri uspostavljanju programa ispitivanja treba uzeti u obzir sljedeće:

1) sva ispitivanja koja zahtijevaju ponovljenu primjenu lijeka budu tako sprovedena, da se vodi računa o mogućoj indukciji i interferenciji antitijela, treba voditi računa o ispitivanju reproduktivne funkcije, embriofetalne i perinatalne toksičnosti, 2) te mogućnosti mutagenog i kancerogenog djelovanja. Kada su ostale supstance koje nijesu aktivne supstance razlog neželjenih pojava, validacija njihovog uklanjanja može zamijeniti druga ispitivanja.

3. Toksikologija i farmakokinetika pomoćne supstance koja se prvi put primjenjuje u farmaceutici mora biti ispitana.

4. Kada postoji mogućnost značajne razgradnje tokom čuvanja lijeka, mora se razmotriti toksikologija razgradnih produkata.

4.2.1. Farmakologija

Farmakološka ispitivanja treba da slijede dva različita pristupa.

1) Prvo, postupke koji se odnose na predloženu terapijsku upotrebu treba primjereno ispitati i opisati. Ako je moguće, treba izvoditi priznata i validirana in vivo i in vitro određivanja sadržaja. Nove eksperimentalne tehnike treba da budu opisane do takvih pojedinosti koje omogućavaju njihovo ponavljanje. Rezultate treba izraziti kvantitativno, koristeći npr., kriva doza-dejstvo, kriva vrijeme-dejstvo itd. Dobijene rezultate, kada je moguće, potrebno je uporediti s podacima koji se odnose na supstance ili supstance sa sličnim terapijskom djelovanjem.

2) Drugo, treba ispitati moguće neželjene farmakodinamske efekte supstance na fiziološke funkcije. Ispitivanja treba da budu izvedena u predviđenom terapijskom rasponu i iznad njega. Eksperimentalne tehnike, osim ako su dio standardne procedure, moraju biti opisane do takvih detalja da se mogu ponoviti, a istraživač mora utvrditi njihovu validnost. Svaku sumnju na promijenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene supstance treba ispitati.

Za farmakodinamske interakciju lijekova, ispitivanja kombinacija aktivnih supstance mogu biti podstaknuta farmakološkom pretpostavkom ili znacima terapijskog dejstva. U prvom slučaju farmakodinamska ispitivanja treba da pokažu interakcije koje u terapijskoj primjeni mogu biti korisne. U drugom slučaju gdje je naučno opravdanje za kombinaciju traženo kroz terapijsko eksperimentisanje, ispitivanje će odrediti da li se očekivani efekti kombinacija mogu dokazati na životinjama, a značaj bilo kojeg od sporednih dejstava potrebno je ispitati.

4.2.2. Farmakokinetika

Farmakokinetičkim ispitivanjima prati se put aktivne supstance i njenih metabolita u organizmu, a podrazumijeva ispitivanja resorpcije, distribucije, metabolizma (biotransformacije) i izlučivanja navedene supstance.

Ispitivanja ovih različitih faza mogu da budu sprovedena fizičkim, hemijskim ili biološkim metodama, kao i posmatranjem stvarne farmakodinamske aktivnosti same supstance.

Podaci o distribuciji i izlučivanju neophodni su u svim slučajevima kada su takvi podaci prijeko potrebni za utvrđivanje doze za ljude, te za hemoterapijske supstance (antibiotike itd.) i supstance čija upotreba zavisi od njihovih nefarmakodinamskim efekata (npr. brojna dijagnostička sredstva itd.).

In vitro ispitivanja mogu da se sprovode s prednošću upotrebe humanog materijala u poređenju s materijalom životinjskog porijekla (tj. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek).

Neophodna su farmakokinetička ispitivanja svih farmakološki aktivnih supstanci. U slučaju novih kombinacija poznatih supstance, koje su ispitane u skladu s odredbama ove Direktive, farmakokinetička ispitivanja možda nisu potrebna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih dejstava opravdavaju njihovo izostavljanje.

Farmakokinetički program treba da bude dizajniran na način koji će omogućiti poređenje i ekstrapolaciju podataka dobijenih ispitivanjima između životinja i ljudi.

4.2.3. Toksikologija

1) Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanje toksičnosti pojedinačne doze podrazumijeva kvalitativno i kvantitativno ispitivanje toksičnih reakcija, koje mogu biti rezultat primjene pojedinačne doze aktivne supstance ili više supstance koje se nalaze u lijeku, u razmjeri i fizičko-hemijskom stanju u kojima su nalaze u lijeku.

Ispitivanje akutne toksičnosti mora se sprovesti u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

2) Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza treba da otkriju fiziološke i/ili anatomske-patološke promjene izazvane ponovljenom primjenom ispitivane aktivne supstance ili kombinacije aktivnih supstanci i da odrede povezanost promjena s doziranjem.

Uopšteno je potrebno obaviti dva ispitivanja: jedno kratkotrajno koje traje dvije do četiri nedjelje, i drugo dugotrajno ispitivanje. Trajanje dugotrajnog ispitivanja zavisice od uslova kliničke primjene. Njegova svrha je opisati moguća neželjena dejstva na koje treba obratiti pažnju u kliničkim ispitivanjima. Trajanje je određeno u odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA.

3) Genotoksičnost

Svrha ispitivanja mutagenog i klastogenog potencijala je otkrivanje promjena koje neka supstanca može izazvati u genetskom materijalu pojedinaca ili ćelija. Mutagene supstance mogu predstavljati opasnost za zdravlje jer izlaganje mutagenu može izazvati germinativne mutacije, s mogućnošću nasljednih poremećaja, i s rizikom pojave somatskih mutacija uključujući one koje dovode do karcinoma. Ova ispitivanja obavezna su za svaku novu supstanca.

4) Kancerogenost

Ispitivanja za otkrivanje kancerogenih dejstava obično su obavezna:

- Ta ispitivanja obavljaju se za svaki lijek čija medicinska primjena očekivano traje kroz duži period pacijentovog života, bilo neprekidno ili s povremenim prekidima.

- Ova ispitivanja preporučuju se za neke lijekove ako postoje razlozi za zabrinutost u vezi njihove moguće kancerogenosti, npr. zbog lijekova iz iste kategorije ili slične strukture, ili na bazi dokaza iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

- Ispitivanja supstanci kojima je dokazana genotoksičnost nisu potrebna, jer postojeća kancerogenost za više vrsta ukazuje na opasnost i za ljude. Ako se takav lijek namjerava dugotrajno primjenjivati kod ljudi, dugotrajna ispitivanja mogu biti potrebna za otkrivanje ranog tumorogenog dejstva.

5) Reproductivna i razvojna toksičnost

Ispitivanja mogućeg narušavanja muških i ženskih reproductivnih funkcija kao i štetnih dejstava na potomstvo sprovodi se putem odgovarajućih ispitivanja.

Ova ispitivanja obuhvataju ispitivanje dejstava na mušku ili žensku reproductivnu funkciju, ispitivanje toksičnih i teratogenih dejstava u svim stadijumima razvoja, od začeca do polne zrelosti kao i prikrivene efekte, ako je lijek koji se ispituje primijenjen na žensku osobu tokom trudnoće.

Izostavljanje ovih ispitivanja mora biti odgovarajuće opravdano.

Zavisno od indikacije lijeka, ponekad mogu biti opravdana i dodatna ispitivanja koja se odnose na razvoj ploda tokom primjene lijeka.

Ispitivanja embrio/fetalne toksičnosti obično se sprovode na dvije vrste sisara, od kojih jedna ne može biti iz roda glodara. Perinatalna i postnatalna ispitivanja sprovode se na najmanje jednoj vrsti. Ako je metabolizam lijeka u određene vrste poznat i sličan onom kod ljudi, poželjno je uključiti tu vrstu. Takođe je poželjno da je jedna od vrsta ista kao ona u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza.

Prilikom određivanja plana ispitivanja treba uzeti u obzir nivo naučnih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

6) Lokalna podnošljivost

Svrha ispitivanja lokalne podnošljivosti je da se utvrdi da li su lijekovi (i aktivna supstanca i pomoćne supstance) podnošljivi na djelovima tijela, koji mogu doći u kontakt s lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj upotrebi. Program ispitivanja treba da bude takav da se bilo koje mehaničko dejstvo primjene ili samo fizičko-hemijsko djelovanje lijeka može razlikovati od toksikoloških ili farmakodinamskih dejstava.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti potrebno je sprovoditi s lijekom koji je namijenjen za ljudsku upotrebu, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćne supstance u kontrolnoj/kontrolnim grupi/grupama. Ako je potrebno treba uključiti kontrolne grupe s pozitivnom kontrolom.

Plan ispitivanja lokalne podnošljivosti (izbor vrste životinja, trajanje, učestalost i način primjene, doze) zavisiće od predmeta ispitivanja i predloženih uslova primjene u kliničkoj upotrebi. Ispitivanje reverzibilnosti lokalnih oštećenja treba sprovesti u slučaju potrebe.

Ispitivanja na životinjama mogu biti zamijenjena validiranim ispitivanjima u *in vitro* uslovima čiji su rezultati uporedivog kvaliteta i primjenljivosti u svrhu procjene bezbjednosti.

Za hemijske supstance koje se primjenjuju na koži (npr. dermalno, rektalno, vaginalno), treba da se procijeni senzibilizirajući potencijal najmanje jednim od raspoloživih testova (testovi na zamorcima ili na lokalnim limfnim čvorovima).

5. Modul 5: Izvještaji o kliničkim ispitivanjima

5.1. Format i prikaz

Opšti sadržaj Modula 5 obuhvata sljedeće djelove:

- 1) sadržaj izvještaja o kliničkim ispitivanjima,
- 2) tabelarni prikaz svih kliničkih studija,
- 3) izvještaji o kliničkim ispitivanjima,
- 4) izvještaji o biofarmaceutskim ispitivanjima,
- 5) izvještaji o ispitivanju bioraspoloživosti,
- 6) izvještaji o uporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije,
- 7) izvještaj o ispitivanju *in vitro* - *in vivo* korelacije,
- 8) izvještaji o bioanalitičkim i analitičkim metodama,
- 9) izvještaji o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu,
- 10) izvještaji o ispitivanju vezivanja za proteine plazme,
- 11) izvještaji o ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija,
- 12) izvještaji o ispitivanjima u kojima su korišćeni drugi humani biomaterijali,
- 13) izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima,
- 14) izvještaji o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na zdravim ispitanicima,
- 15) izvještaji o ispitivanju farmakokinetike i inicijalne podnošljivosti na pacijentima,
- 16) izvještaji o farmakokinetičkom ispitivanju intrinzičkog faktora,
- 17) izvještaji o farmakokinetičkom ispitivanju ekstrinzičkog faktora,
- 18) izvještaji o farmakokinetičkom ispitivanju populacije,
- 19) izvještaji o farmakodinamskim ispitivanjima na ljudima,

- 20) izvještaji o farmakodinamskim i farmakokinetičkim/farmakodinamskim ispitivanjima na zdravim ispitanicima,
- 21) izvještaji o farmakodinamskim i farmakokinetičkim/farmakodinamskim ispitivanjima na pacijentima,
- 22) izvještaji o ispitivanjima efikasnosti i bezbjednosti,
- 23) izvještaji o kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju,
- 24) izvještaji o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima,
- 25) izvještaji o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja, uključujući bilo koje formalno integrisane analize, meta-analize i vezane analize,
- 26) ostali izvještaji o ispitivanjima,
- 27) izvještaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet,
- 28) literaturni podaci.

5.2. Sadržaj: osnovni principi i zahtjevi

Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće:

1) Klinički podaci koji se navode u čl. 31 i 34 Zakona moraju omogućiti donošenje zadovoljavajuće osnovanog i naučno valjanog mišljenja o tome zadovoljava li lijek kriterijume za izdavanje dozvole za lijek. Posljedično, osnovni zahtjev je da treba dostaviti rezultate svih kliničkih ispitivanja, i povoljne i nepovoljne.

2) Kliničkim ispitivanjima uvijek treba da prethode odgovarajuća farmakološka i toksikološka testiranja koja se sprovode na životinjama u skladu s zahtjevima Modula 4 ovog Priloga. Istraživač treba da se upozna sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja i zbog toga mu podnosilac zahtjeva treba da obezbijedi barem brošuru za istraživača koja sadrži sve bitne podatke poznate prije započinjanja kliničkog ispitivanja, uključujući hemijske, farmaceutske i biološke podatke, toksikološke, farmakokinetičke i farmakodinamske podatke kod životinja i rezultate ranijih kliničkih ispitivanja, sa adekvatnim podacima kojima se može opravdati priroda, stepen i trajanje predloženog ispitivanja; potpuni farmakološki i toksikološki izvještaji dostavljaju se na zahtjev. Sve dostupne karakteristike materijala humanog i životinjskog porijekla treba da se istraže prije početka ispitivanja kako bi se osiguralo da se ne dogodi prenos infektivnih agensa.

3) Nosioci dozvole treba da se pobrinu da vlasnici podataka iz izvornih dokumenata iz kliničkog ispitivanja (uključujući test liste), osim medicinskih dosijea ispitanika, iste čuvaju:

- najmanje 15 godina nakon završetka ili prekida ispitivanja,
- ili najmanje dvije godine nakon izdavanja posljednje dozvole za lijek u Evropskoj zajednici i kada u Evropskoj zajednici više nema očekivanih ili planiranih zahtjeva za izdavanje takve dozvole,

- ili najmanje dvije godine nakon formalnog prekida kliničkog razvoja ispitivanog proizvoda.

Medicinska dokumentacija ispitanika čuva se u skladu s važećim propisima i najdužim mogućim razdobljem koje dopušta bolnica, ustanova ili privatna zdravstvena ustanova.

Dokumenti se mogu čuvati i duže, ako pak tako zahtijevaju važeći propisi ili sporazum sa naručiocem kliničkog ispitivanja. Naručilac kliničkog ispitivanja obavještava bolnicu, ustanovu, odnosno privatnu zdravstvenu ustanovu o tome da dokumente više nije potrebno čuvati.

Naručilac kliničkog ispitivanja ili drugi vlasnik podataka treba čuvati i svu ostalu dokumentaciju koja pripada ispitivanju toliko dugo koliko lijek ima odobrenje za stavljanje u promet. Ova dokumentacija uključuje: plan kliničkog ispitivanja s razlozima, ciljeve, statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja, s uslovima pod kojima je sprovedeno i upravljano, kao i pojedivosti o ispitivanom lijeku, korišćenom referentnom lijeku i/ili placebo; standardne operativne postupke; sva pisana mišljenja o planu i procedurama; brošuru

za istraživača; test liste za svakog ispitanika; završni izvještaj; potvrde o nadzoru, ako postoje. Završni izvještaj zadržava naručilac kliničkog ispitivanja ili naknadni vlasnik pet godina nakon isteka važenja dozvole za predmetni lijek.

Uz to, za ispitivanja koja se sprovode unutar Evropske zajednice, nosilac dozvole za lijek dužan je pobrinuti se za arhiviranje dokumentacije u skladu sa odredbama Direktive 2001/20/EC i primjenom detaljnih smjernica.

Svaka promjena vlasništva nad podacima treba da bude dokumentovana.

Pristup svim podacima i dokumentima treba da bude omogućen na zahtjev Agencije.

4) Podaci o svakom kliničkom ispitivanju treba da sadrže dovoljno detalja koji omogućuju donošenje objektivnog suda o:

- protokolu kliničkog ispitivanja, uključujući glavne razloge, ciljeve i statistički plan i metodologiju kliničkog ispitivanja, sa uslovima pod kojima je isto sprovedeno i upravljano, pojedinostima o primijenjenom ispitivanom lijeku,

- potvrdi/ama o nadzoru, ako postoje,

- spisku istraživača, gdje svaki od njih navodi svoje ime, adresu, položaj, kvalifikacije i klinička zaduženja, mjesto sprovođenja ispitivanja, kao i informacije o svakom pojedinom pacijentu, uključujući test liste za svakog ispitanika,

- završni izvještaj potpisan od strane istraživača, a za multicentrična ispitivanja, potpise svih istraživača ili koordinatora (glavnog) istraživača.

5) Gore navedene pojedinosti kliničkih ispitivanja dostavljaju se nadležnim organima. Ipak, u dogovoru s nadležnim organima, podnosilac zahtjeva može izostaviti dio ovih podataka. U tom slučaju, cjelokupna dokumentacija se dostavlja na zahtjev.

Istraživač u svojim zaključcima, na osnovu eksperimentalnih dokaza, iskazuje svoje mišljenje o bezbjednosti primjene lijeka u uobičajenim uslovima korišćenja, njegovoj podnošljivosti, efikasnosti i svim korisnim informacijama vezano za indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja kao i posebne mjere opreza koje treba primjenjivati tokom liječenja, kao i kliničkim simptomima predoziranja. Kod izvještavanja o rezultatima kod multicentričnog ispitivanja, glavni istraživač u zaključcima iskazuje svoje mišljenje o bezbjednosti primjene i efikasnosti ispitivanog lijeka u ime svih centara.

6) Klinička zapažanja iz svakog ispitivanja treba da budu sažeta tako da ukazuju na:

- broj i pol liječenih ispitanika,

- izbor i starosnu raspodjelu po grupama pacijenata koji su ispitivani, kao i uporednim test grupama,

- broj pacijenata preuranjeno isključenih iz ispitivanja, kao i razloge za takvo isključenje,

- ako su sprovedena kontrolisana ispitivanja pod gore navedenim uslovima, podatke o tome da li kontrolna grupa:

- a) nije primala terapiju,

- b) je primala placebo,

- c) je primala drugi lijek poznatog dejstva,

- d) je primala drugu terapiju.

- učestalost uočenih neželjenih dejstava,

- detalje koji se odnose na pacijente koji mogu da imaju povećani rizik, npr. starije osobe, djeca, žene tokom trudnoće ili menstruacije, ili one čije fiziološko ili patološko stanje zahtjeva posebno razmatranje,

- parametre ili kriterijume evaluacije efikasnosti i rezultate pod uslovima tih parametara,

- statističku evaluaciju rezultata kada to proizlazi iz dizajna ispitivanja i uključenih promjenjivih faktora.

7) Dodatno, istraživač uvijek navodi svoja opažanja o:

- bilo kojem znaku navikavanja, zavisnosti ili poteškoća pri prestanku liječenja kod pacijenata,

- bilo kojoj interakciji s drugim istovremeno primijenjenim lijekom koja je bila primijećena,
- kriterijumima koji određuju isključivanje određenih pacijenata iz ispitivanja,
- bilo kojem smrtnom ishodu koji nastupi tokom ispitivanja ili unutar vremena praćenja.

8) Podaci koji se odnose na fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci moraju biti istovjetni onima potrebnim za nove lijekove i moraju biti potkrijepljeni dokazima o bezbjednosti primjene i efikasnosti kombinacije.

9) Potpuno ili djelimično izostavljanje podataka treba da bude obrazloženo. Ako se pojave neočekivani rezultati tokom sprovođenja ispitivanja, moraju se započeti pretklinička toksikološka i farmakološka ispitivanja i postojeća revidirati.

10) Ako je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni, treba priložiti detaljne podatke o bilo kakvoj promjeni farmakološkog djelovanja nakon ponovljenog davanja, kao i utemeljenje dugotrajnog doziranja.

5.2.1. Izvještaji o biofarmaceutskim ispitivanjima

Treba priložiti izvještaje o ispitivanju bioraspoloživosti, izvještaje o uporednom ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije, izvještaje o in vitro i in vivo korelacijskom ispitivanju, kao i bioanalitičke i metode analize.

Dodatno, procjenu bioraspoloživosti treba sprovesti kada je neophodno prikazati bioekvivalenciju lijeka prema članu 34 Zakona.

5.2.2. Izvještaji o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu

U smislu ovog Priloga, humani biomaterijal su proteini, ćelije, tkiva i pripadajući materijali dobijeni iz humanih izvora koji se upotrebljavaju in vitro ili ex vivo za procjenu farmakokinetičkih karakteristika aktivne supstance.

U tom smislu, prilažu se izvještaji o ispitivanju vezivanja za proteine plazme, ispitivanjima metabolizma u jetri i ispitivanjima interakcija aktivne supstance, kao i ispitivanjima u kojima su korišćeni drugi humani biomaterijali.

5.2.3. Izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima

1) Opisuju se sljedeća farmakokinetička svojstva:

- resorpcija (brzina i obim),
- distribucija,
- metabolizam,
- izlučivanje.

Opisuju se klinički značajna svojstva, uključujući uticaj kinetičkih podataka na režim doziranja, posebno kod pacijenata koji imaju povećani rizik, kao i razlike između ljudi i životinjskih vrsta korišćenih u pretkliničkim ispitivanjima.

Kao dodatak standardnim farmakokinetičkim ispitivanjima višestrukih uzoraka, populacijske farmakokinetičke analize zasnovane na rijetkim uzorcima tokom kliničkog ispitivanja mogu takođe upućivati na pitanja o doprinosima intrinzičkih i ekstrinzičkih faktora na raspoloživost u odnosu doza-farmakokinetički odgovor. Izvještaji o farmakokinetičkim i inicijalnim ispitivanjima podnošljivosti na zdravim ispitanicima i pacijentima, izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima kojima se procjenjuje dejstvo intrinzičkih i ekstrinzičkih faktora, kao i izvještaji o farmakokinetičkim ispitivanjima na populaciji treba dabudu priloženi.

2) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima, treba navesti podatke o sprovedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se pokazale moguće promjene farmakološkog dejstva.

Potrebno je ispitati farmakokinetičke interakcije aktivne supstance i drugih lijekova ili supstance.

5.2.4. Izvještaji o farmakodinamskim ispitivanjima na ljudima

1) Treba da bude prikazano farmakodinamsko dejstvo u korelaciji sa efikasnošću, uključujući:

- odnos doze i odgovora i njegov vremenski tok,
- opravdanost doziranja i uslove primjene,
- mehanizam dejstva, ako je moguće.

Treba opisati i farmakodinamsko dejstvo koje nije povezano sa efikasnošću.

Opis farmakodinamskih dejstava kod ljudi nije sam po sebi dovoljan za opravdanje zaključaka koji se odnose na bilo koje posebno potencijalno terapijsko djelovanje.

2) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima, treba navesti podatke o sprovedenim ispitivanjima zajedničke primjene kako bi se pokazale moguće promjene farmakološkog djelovanja.

Potrebno je ispitati farmakodinamske interakcije aktivne supstance i drugih lijekova ili supstanci.

5.2.5. Izvještaji o ispitivanjima efikasnosti i bezbjednosti

5.2.5.1. Izvještaji o kontrolisanim kliničkim ispitivanjima koja se odnose na traženu indikaciju

Uopšteno, klinička ispitivanja treba sprovesti kao "kontrolisana klinička ispitivanja— ako je moguće, randomizovana i ako je prikladno, u poređenju sa placebo i u poređenju sa lijekom sa utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću; bilo koji drugi dizajn treba da bude opravdan. Tretiranje kontrolnih grupa će se razlikovati od slučaja do slučaja i, takođe, zavisice od etičkih okolnosti i terapijskog područja; prema tome, u nekim slučajevima, može da bude adekvatnije uporediti efikasnost novog lijeka sa lijekom sa utvrđenom primjenom i dokazanom terapijskom vrijednošću, nego sa djelovanjem placeba.

1. Što je više moguće, posebno u ispitivanjima u kojima se dejstvo lijeka ne može objektivno izmjeriti, treba preduzeti korake kako bi se izbjegla pristrasnost, uključujući metode slučajnog uzorka i sljepoće/maskiranja.

2. Plan ispitivanja treba da sadrži detaljan opis statističkih metoda koje će se koristiti, broj i razloge za uključivanje pacijenata (uključujući proračune snage ispitivanja), stepen važnosti koji će se koristiti, kao i opis statističke jedinice. Mjere preduzete kako bi se izbjegla pristrasnost, posebno metode slučajnog uzorka, treba da budu dokumentovane. Uključivanje velikog broja ispitanika u ispitivanje ne smije se smatrati adekvatnom zamjenom za primjereno kontrolisano ispitivanje.

Podaci o bezbjednosti primjene treba da budu ocijenjeni vodeći računa o smjernicama Evropske Komisije, s posebnim osvrtom na događaje koji su doveli do promjene doze ili potrebe za istovremenom primjenom drugog lijeka, ozbiljnim neželjenim dejstvima, događajima koji dovode do isključenja ispitanika i smrtnog ishoda. Svaki pacijent ili grupa pacijenata sa povećanim rizikom treba da budu identifikovani i posebnu pažnju treba obratiti na potencijalno osjetljive pacijente koji mogu biti prisutni u malom broju, npr. djeca, trudnice, krhke starije osobe, populacija s poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije bezbjednosti primjene za moguću primjenu lijeka treba biti opisana.

5.2.5.2. Izvještaji o nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, izvještaji o analizama podataka iz više od jednog ispitivanja i ostali izvještaji o kliničkim ispitivanjima

Treba priložiti ove izvještaje.

5.2.6. Izvještaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet

Ako lijek već ima dozvolu u trećim zemljama, treba da budu priloženi podaci vezani za neželjena dejstva predmetnog lijeka i lijekova koji sadrže istu aktivnu/e supstanca(e), ako je moguće u odnosu na potrošnju lijeka.

5.2.7. Test liste i spisak podataka o pojedinim pacijentima

Pri podnošenju zahtjeva u skladu s odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA, test liste i pojedinačni popisi podataka o pacijentima slažu se prema istom redosljedu kao i izvještaji iz kliničkih ispitivanja, i označavaju se prema ispitivanju.

DIO II

POSEBNI ZAHTJEVI I DOKUMENTACIJA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

Neki lijekovi pokazuju specifične karakteristike koja zahtijevaju prilagođavanje svih uslova iz zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek za stavljanje u promet navedenih u Dijelu I ovog Priloga. Kako bi se uzele u obzir ove posebne situacije, podnosioci zahtjeva treba da slijede odgovarajući i prilagođeni format dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek.

1. LIJEKOVI SA DOBRO POZNATOM MEDICINSKOM UPOTREBOM

Na lijekove čija(-e) aktivna(-e) supstanca(i) ima(ju) “dobro poznatu medicinsku upotrebu— prema članu 32 Zakona, poznatu efikasnost i prihvatljiv nivo bezbjednosti primjene, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

Podnosilac zahtjeva prilaže Module 1, 2 i 3 kako opisuje Dio I ovog Priloga.

Za Module 4 i 5 detaljni naučni literaturni podaci obuhvataju pretklinička i klinička svojstva. Za dokazivanje dobro poznate medicinske upotrebe primjenjuju se sljedeća posebna pravila:

1) Faktori koje treba uzeti u obzir kako bi se potvrdila dobro poznata medicinska upotreba sastojaka lijeka su:

- trajanje perioda u kojem se supstanca već koristi,
- količina supstance koja se koristi,
- stepen naučnog zanimanja za primjenu supstance (koji se odražava u objavljenim naučnim radovima), i
- usklađenost naučnih procjena.

Stoga za uspostavljanje dobro poznatu medicinske upotrebe za različite supstance mogu biti potrebni različiti vremenski periodi. U svakom slučaju, pak, period potreban za uspostavljanje provjerene medicinske upotrebe sastojaka lijeka ne smije biti kraće od jedne decenije od prve sistemske i dokumentovane upotrebe te supstance kao lijeka u Evropskoj Uniji.

2) Dokumentacija koju dostavlja podnosilac zahtjeva treba obuhvatati sve aspekte ocjene bezbjednosti primjene i/ili efikasnosti, referentnu literaturu ili upućivanje na istu, vodeći računa o ispitivanjima prije i nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene naučne radove o iskustvima u epidemiološkim ispitivanjima, a posebno u komparativnim epidemiološkim ispitivanjima. Sva dokumentacija, i povoljna i nepovoljna za lijek, mora biti priložena. U smislu odredbi o “dobro poznatoj medicinskoj upotrebi— posebno je neophodno razjasniti da i “literaturne reference— na druge izvore dokaza (ispitivanja nakon stavljanja u promet, epidemiološka ispitivanja itd.), a ne samo podaci vezani za ispitivanja i eksperimente, mogu poslužiti kao validni dokaz bezbjednosti primjene i efikasnosti lijeka ako se u zahtjevu na zadovoljavajući način objašnjava i obrazlaže korišćenje tih izvora informacija.

3) Posebnu pažnju treba posvetiti svim izostavljenim podacima te priložiti obrazloženje kojim se dokazuje prihvatljivi nivo bezbjednosti primjene i/ili efikasnosti iako neka ispitivanja nedostaju.

4) Izvještaji eksperata o pretkliničkoj i/ili kliničkoj dokumentaciji moraju objasniti važnost svih priloženih podataka koji se odnose na lijek drugačiji od onog za koji se traži dozvola.

Mora se procijeniti može li se ispitivani lijek smatrati sličnim lijeku za koji je izdata dozvola za stavljanje u promet uprkos razlikama koje postoje.

5) Iskustva nakon stavljanja u promet s drugim lijekovima koji sadrže iste sastojke posebno su važna i podnosilac zahtjeva treba da stavi poseban naglasak na ove izvore.

2. SUŠTINSKI SLIČNI LJEKOVI

1) Zahtjevi koji se baziraju na članu 32 stav 4 Zakona sadrže podatke opisane u Modulima 1, 2 i 3 Dijela I ovog Priloga, pod uslovom da je podnosilac zahtjeva dobio saglasnost nosioca dozvole za stavljanje u promet originalnog lijeka, za pozivanje na sadržaj njegovih Modula 4 i 5.

2) Zahtjevi koji se baziraju na članu 34 Zakona (suštinski slični, tj. generički lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 Dijela I ovog Priloga zajedno s podacima koji dokazuju bioraspoloživost i bioekvivalenciju sa originalnim lijekom, pod uslovom da ovaj posljednji nije biološki lijek (vidjeti Dio II, 4. biološki slični lijekovi).

Pretklinički/klinički izvještaji/sažeci za ove lijekove posebno su usmjereni na sljedeće elemente:

- osnov za tvrdnju o suštinskoj sličnosti,
- sažetak o nečistoćama u serijama aktivne(-ih) supstance/i, kao i onih u gotovom lijeku (a gdje je prikladno i razgradni produkti koji nastaju tokom čuvanja) predloženih za upotrebu u lijeku koji bi se stavljaio u promet, zajedno s ocjenom tih nečistoća,
- ocjenu ispitivanja bioekvivalencije ili obrazloženje o izostavljanju ispitivanja u skladu sa smjernicom o "ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije—,
- najnoviji pregled objavljenih radova bitnih za ispitivanu supstancu i za predmetni zahtjev. Uz članke u stručnim časopisima trebalo bi dodati komentar za ovu svrhu,
- svaku tvrdnju u sažetku karakteristika lijeka koja nije poznata ili izvedena iz karakteristika lijeka i/ili njegove terapijske grupe treba razmotriti u pretkliničkim/kliničkim izvještajima/sažecima i potkrijepiti objavljenim radovima i/ili dodatnim ispitivanjima,
- kada je primjenljivo, podnosilac zahtjeva treba da dostavi dodatne podatke koji dokazuju jednaku vrijednost karakteristika bezbjednosti primjene i efikasnosti različitih soli, estara ili derivata odobrene aktivne supstance uz dokaze o suštinskoj sličnosti.

3. DODATNI PODACI TRAŽENI U POSEBNIM SITUACIJAMA

Ako aktivna supstanca suštinski sličnog lijeka sadrži isti aktivni dio molekule kao i originalni odobreni lijek u obliku druge soli/estara kompleksa/derivata, potrebno je dokazati da nema promjene u farmakokinetici, farmakodinamici i/ili toksičnosti molekula koje bi mogle izmijeniti profil bezbjednosti/efikasnosti. Ako to nije slučaj, ova supstanca smatra se novom aktivnom supstancom.

Ako je lijek namijenjen za drugu terapijsku primjenu ili je u drugom farmaceutskom obliku ili je put primjene drugačiji ili je u drugim dozama ili se drugačije dozira, treba priložiti rezultate odgovarajućih toksikoloških i farmakoloških ispitivanja i/ili kliničkih ispitivanja.

4. BIOLOŠKI SLIČAN LIJEK

Odredbe člana 34 Zakona nijesu dovoljne u slučaju bioloških lijekova. Ako podaci koji se traže u slučaju suštinski sličnih (generičkih) lijekova nisu dovoljni za dokazivanje sličnosti dva biološka lijeka, dostavljaju se dodatni podaci, a posebno toksikološki i klinički profil.

Kada zahtjev za izdavanje dozvole za biološki lijek definisanog u Dijelu I stav 3.2. ovog Priloga, koji referiše na originalni lijek koji je dobio dozvolu za stavljanje u promet u Evropskoj uniji, nezavisni podnosilac podnese nakon isteka perioda zaštite podataka, primjenjuje se sljedeći pristup:

1) Podaci koji se dostavljaju nijesu ograničeni na Module 1, 2 i 3 (farmaceutski, hemijski i biološki podaci), nadopunjeni podacima o bioekvivalenciji i bioraspoloživosti. Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikoloških i ostalih pretkliničkih i odgovarajućih kliničkih podataka) određuje se od slučaja do slučaja u skladu s odgovarajućim naučnim smjernicama.

2) Zbog različitosti bioloških lijekova, nadležna tijela određuju potrebna ispitivanjima predviđena u Modulima 4 i 5, vodeći računa o specifičnim karakteristikama svakog pojedinog lijeka.

Opšta načela koja se primjenjuju obrađena su u smjernici koju objavljuje EMA, vodeći računa o svojstvima predmetnog biološkog lijeka. U slučaju da originalni odobreni lijek ima više od jedne indikacije, efikasnost i bezbjednost primjene lijeka za koji se tvrdi da mu je sličan mora se opravdati ili, ako je potrebno, posebno dokazati za svaku traženu indikaciju.

5. LJEKOVI KOJI SADRŽE FIKSNU KOMBINACIJU AKTIVNIH SUPSTANCI

Zahtjevi na osnovu člana 32 stav 1 Zakona odnose se na nove lijekove koji sadrže najmanje dvije aktivne supstance koje prethodno nijesu odobrene u toj kombinaciji.

Uz zahtjev za fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci podnosi se cjelokupna dokumentacija (Moduli 1 do 5). Kada je primjenljivo, navode se i podaci o mjestima proizvodnje i ocjeni bezbjednosti kontaminacije sporednim produktima.

6. DOKUMENTACIJA ZA IZDAVANJE DOZVOLE POD POSEBNIM OKOLNOSTIMA

Ako, prema članu 43 Zakona podnosilac zahtjeva može dokazati da nije u mogućnosti da dostavi opsežne podatke o efikasnosti i bezbjednosti primjene u uobičajenim uslovima upotrebe, jer:

- 1) indikacije kojima je namijenjen predmetni lijek su tako rijetke da se od podnosioca ne može razumno očekivati prikupljanje opsežnih dokaza, ili
- 2) uz sadašnji nivo naučnih saznanja, nije moguće obezbijediti opsežne podatke, ili
- 3) prikupljanje takvih podataka bilo bi suprotno uopšteno prihvaćenim načelima medicinske etike, dozvole za lijek može se izdati, uz određivanje nekih posebnih obaveza.

Te obaveze mogu obuhvatati sljedeće:

- 1) podnosilac zahtjeva dužan je da dovrši ispitivanja utvrđena planom u roku koji odredi nadležno tijelo, a čiji rezultati su baza za ponovnu procjenu odnosa koristi/rizika,
- 2) predmetni lijek izdaje se samo na ljekarski recept i u određenim slučajevima daje se samo uz strogi ljekarski nadzor, po mogućnosti u bolnici, a u slučaju radiofarmaceutika daje ga ovlašćena osoba,
- 3) uputstvo o lijeku i sve medicinske informacije upućuju ljekara na činjenicu da su raspoloživi podaci o predmetnom lijeku u određenom smislu za sada nedovoljni.

7. MJEŠOVITI ZAHTJEVI ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

Mješoviti zahtjevi za izdavanje dozvole za lijek su oni zahtjevi gdje se dokumentacija Modula 4 i/ili 5 sastoji od kombinacije izvještaja ograničenih pretkliničkih i/ili kliničkih ispitivanja koje je sproveo podnosilac zahtjeva i literaturnih podataka. Svi ostali Moduli u skladu su sa strukturom opisanom u Dijelu I ovog Priloga. Agencija odlučuje o prihvatanju predloženog formata zahtjeva od slučaja do slučaja.

DIO III

POSEBNE GRUPE LJEKOVA

Ovaj dio navodi posebne uslove vezane za svojstva određenih lijekova.

1. BIOLOŠKI LJEKOVI

1.1. Ljekovi iz krvne plazme

Za lijekove iz ljudske krvi ili plazme i izuzetno od odredbi Modula 3, dokumentacija navedena u „Podacima vezanim za polazne materijale i sirovine“ za polazne materijale iz ljudske krvi/plazme, može se zamijeniti dokumentacijom o plazmi (*Plasma Master File*) ovjerenom u skladu s ovim dijelom.

1) Principi

Za potrebe ovog Priloga:

- Dokumentacija o plazmi označava zasebnu dokumentaciju, odvojenu od zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek, koja sadrži sve bitne, detaljne podatke o karakteristikama cjelovite ljudske plazme korišćene kao polazni materijal i/ili sirovina za proizvodnju podfrakcija ili međufrakcija, sastavnih djelova pomoćnih supstance i aktivne/ih supstance/i, koji su sastavni dio lijeka ili medicinskih proizvoda koji se navode u Direktivi 2000/70/EC o izmjeni Direktive 93/42/EC u pogledu medicinskih proizvoda koji sadrže postojeće derivate ljudske krvi ili ljudske plazme.
- Svaki centar ili ustanova za frakcioniranje/obradu krvne plazme priprema i obnavlja detaljne bitne podatke iz dokumentacije o plazmi.
- Podnosilac zahtjeva za stavljanje lijeka u promet ili nosilac dozvole predaje dokumentaciju o plazmi EMA ili Agenciji. Ako podnosilac zahtjeva ili nosilac dozvole nije i vlasnik dokumentacije o plazmi, dokumentacija o plazmi treba biti dostupna podnosiocu zahtjeva odnosno nosiocu dozvole, kako bi je predao nadležnom tijelu. U svakom slučaju, podnosilac zahtjeva odnosno nosilac dozvole preuzima odgovornost za lijek.
- Nadležno tijelo koje procjenjuje dokumentaciju za izdavanje dozvole za lijek ne odlučuje o zahtjevu prije nego EMA izda sertifikat.
- Dokumentacija za izdavanje dozvole za lijek, koja sadrži derivate dobijene iz krvne plazme mora se referisati na dokumentaciju o plazmi koja se odnosi na plazmu koja se koristi kao polazni materijal/sirovina.

2) Sadržaj

U skladu s odredbama Direktive 2002/98/EC, koja se odnosi na zahtjeve za davaoce i ispitivanje doniranog materijala, dokumentacija o plazmi uključuje podatke o plazmi koja se koristi kao polazni materijal/sirovina, a posebno:

1. Porijeklo plazme

- 1) podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja prikupljanje krvi i plazme, uključujući kontrolu i odobravanje i epidemiološke podatke o infekcijama koje se prenose krvlju;
- 2) podatke o centrima ili ustanovama u kojima se obavlja ispitivanje donirane plazme i priprema pool-ova plazme, uključujući kontrolu i odobravanje;
- 3) kriterijume odabira/isključenja davaoca krvi/plazme;
- 4) postojanje sistema koji omogućuje sljedljivost svakog doniranog materijala od ustanove za prikupljanje krvi/plazme do gotovih lijekova i obrnuto.

2. Kvalitet i bezbjednost plazme

- 1) usklađenost s monografijama Evropske farmakopeje,
- 2) ispitivanje donirane krvi/plazme i zaliha na uzročnike zaraze, uključujući podatke o metodama ispitivanja i, u slučaju pool-ova plazme, podatke o validaciji korišćenih metoda,
- 3) tehničke karakteristike kesica za krv i plazmu, uključujući podatke o korišćenim rastvora antikoagulansa,
- 4) uslovi skladištenja i transporta plazme,
- 5) postupci za inventarizaciju i/ili razdoblje držanja u karantinu,
- 6) karakterizacija *pool*-ova plazme.

3. Postojanje sistema između proizvođača lijekova dobijenih iz plazme i/ili ustanova za frakcioniranje/obradu plazme s jedne strane, i centara ili ustanova za prikupljanje i ispitivanje

krvi/plazme s druge strane koji određuje uslove njihove saradnje i njihovih dogovorenih zahtjeva.

Osim toga, dokumentacija o plazmi sadrži spisak lijekova za koje vrijedi taj dokument, bilo da su lijekovi dobili dozvole za stavljanje u promet ili su u postupku dobijanja takve dozvole, uključujući lijekove koji se navode u članu 2. Direktive 2001/20/EC u vezi primjene dobre kliničke prakse u izvođenju kliničkih ispitivanja na lijekovima namijenjenim za ljudsku upotrebu.

3) Ocjena i ovjeravanje

- Što se tiče lijekova koji još nijesu odobreni, podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek predaje potpunu dokumentaciju nadležnom tijelu, uz koju prilaže dokumentaciju o plazmi ako ista još ne postoji.

- Dokumentacija o plazmi podliježe naučnoj i tehničkoj ocjeni, koju obavlja EMA. Pozitivna ocjena rezultiraće sertifikatom o usklađenosti sa zakonodavstvom Evropske Unije za dokumentaciju o plazmi, uz koju se izdaje izvještaj o ocjeni. Izdati sertifikat je validan na čitavom području EU.

- Dokumentacija o plazmi dopunjuje se i ponovno ovjerava jednom godišnje.

- Naknadno uvedene promjene dokumentacije o plazmi (varijacije) koje su predmet Uredbe EEC 2309/93 moraju slijediti postupak procjene propisan Uredbom EU 542/95. Uslovi za procjenu ovih izmjena utvrđeni su Uredbom EU 1085/2003.

-Kao drugi korak u odnosu na odredbe iz prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo dozvolu za stavljanje u promet uzima u obzir potvrdu, obnovljenu potvrdu ili izmjene dokumentacije o plazmi za predmetni lijek(ove).

- Izuzetno od odredbi druge alineje ove tačke (ocjena i ovjeravanje), ako dokumentacija o plazmi odgovara samo lijekovima iz krvi/plazme čija je dozvola za lijek ograničena na pojedine države članice, naučnu i tehničku ocjenu spomenute dokumentacije o plazmi obavlja nadležno tijelo te države članice.

1.2. Vakcine

Kada se vakcine koja se primjenjuju kod ljudi, i izuzetno od odredbi Modula 3 o aktivnim supstancama, zasnovane na sistemu dokumentacije o antigenu vakcine, primjenjuju se sljedeći uslovi.

Dokumentacija za izdavanje dozvole za sve vakcine osim one protiv gripa kod ljudi obavezno uključuje dokumentaciju o antigenu vakcine za svaku antigensku vakcinu koja je aktivna supstanca te vakcine.

1) Principi

U smislu ovog Priloga:

- Dokumentacija o antigenu vakcine označava zasebni dio dokumentacije za izdavanje dozvole za stavljanje u promet vakcine, koji sadrži sve bitne podatke biološke, farmaceutske i hemijske prirode za svaku aktivnu supstanca koja je dio ovog lijeka. Ovaj zasebni dio može da bude zajednički jednoj ili više monovalentnih i/ili kombinovanih vakcina koje prilaže isti podnosilac zahtjeva ili nosilac dozvole za stavljanje u promet.

- Vakcina može da sadrži jedan ili više antigena. U vakcini ima jednak broj aktivnih supstance i antigena.

- Kombinovana vakcina sadrži najmanje dva različita antigena, koja su namijenjena sprečavanju jedne ili nekoliko zaraznih bolesti.

- Monovalentna vakcina je vakcina koje sadrži jedan antigen namijenjen sprečavanju samo jedne zarazne bolesti.

2) Sadržaj

Dokumentacija o antigenu vakcine uključuje sljedeće podatke izvučene iz odgovarajućeg dijela (Aktivna supstanca) Modula 3 o podacima o kvalitetu, kao što je navedeno u Dijelu I ovog Priloga:

Aktivna supstanca

1. Opšti podaci, uključujući usklađenost s odgovarajućim monografijama Evropske farmakopeje
2. Podaci o proizvodnji aktivne supstance: ovaj naslov mora obuhvatati proizvodni postupak, podatke o polaznim materijalima i sirovinama, posebnim mjerama za TSE, i ocjenu bezbjednosti kontaminacije stranim supstancama, prostore i opremu
3. Karakterizacija aktivne supstance
4. Kontrola kvaliteta aktivne supstance
5. Referentni standard i materijali
6. Kontejner i sistem za zatvaranje aktivne supstance
7. Stabilnost aktivne supstance

3) Procjena i ovjeravanje

- Za nove vakcine, koja sadrže novu antigensku vakcinu, podnosilac zahtjeva nadležnom tijelu predaje potpunu dokumentaciju za izdavanje dozvole lijek uključujući sve dokumentacije o antigenu vakcine koje odgovaraju svakoj pojedinoj antigenskoj vakcini koja je dio nove vakcine, gdje već ne postoji dokumentacija za pojedinu antigensku vakcinu. EMA obavlja naučnu i tehničku ocjenu svake dokumentacije o antigenu vakcine. Pozitivna ocjena se potvrđuje sertifikatom o usklađenosti s evropskim zakonodavstvom za svaku dokumentaciju o antigenu vakcine, uz koju se izdaje izvještaj o procjeni. Sertifikat je validan na čitavom području Evropske zajednice.

- Odredbe prve alineje primjenjuju se i na svaku vakcinu koja se sastoji od nove kombinacije antigenskih vakcina, bez obzira na to je li jedna ili više ovih antigenskih vakcina dio vakcine koje su već odobrene u Uniji ili ne.

- Izmjene sadržaja dokumentacije o antigenu vakcine za vakcinu odobrenu u Evropskoj zajednici podliježu naučnoj i tehničkoj ocjeni koju obavlja EMA u skladu s postupkom koji utvrđuje Uredba EU 1085/2003.

U slučaju pozitivne ocjene, EMA izdaje sertifikat o usklađenosti sa zakonodavstvom Evropske zajednice za dokumentaciju o antigenu vakcine. Izdati sertifikat je validan na čitavom području Evropske zajednice.

- Izuzetno od odredbi prve, druge i treće alineje ove tačke (ocjena i ovjeravanje), ako dokumentacija o antigenu vakcine odgovara samo vakcini koja je predmet izdavanja dozvole za stavljanje u promet koja nije/neće biti izdata u skladu s postupkom Unije i pod uslovom da odobrena vakcina uključuje antigenske vakcine koje nisu bila ocijenjene prema postupku Unije, naučnu i tehničku ocjenu spomenute dokumentacije o antigenu vakcine i njenih naknadnih izmjena obavlja nacionalno nadležno tijelo koje je izdalo dozvolu za stavljanje u promet.

- Kao drugi korak u odnosu na odredbe prve, druge, treće i četvrte alineje, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo dozvolu za stavljanje u promet, dužno je uzeti u obzir potvrdu, ponovljenu potvrdu ili izmjenu dokumentacije o antigenu vakcine za dotični lijek/ljekove.

2. RADIOFARMACEUTICI I PREKURSORI

2.1. Radiofarmaceutici

U smislu ovog poglavlja, za zahtjeve za izdavanje dozvole za lijek koji se zasnivaju na članu 21 Zakona potrebno je pripremiti cjelokupnu dokumentaciju koja sadrži sljedeće posebne podatke:

Modul 3

1) U smislu radiofarmaceutskog kita, koji se radio-obilježava nakon dostavljanja od proizvođača, aktivnom supstancom se smatra onaj dio formulacije koji nosi ili veže radionuklid. Opis proizvodnog postupka radiofarmaceutskog kita uključuje pojedinosti o proizvodnji kita i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Neophodne specifikacije radionuklida opisuju se, tamo gdje je to bitno, u skladu s opštom monografijom ili posebnim monografijama Evropske farmakopeje. Dodatno, opisuju se i svi sastojci bitni za radioobilježavanje. Takođe treba opisati i strukturu radioobilježene supstance. Za radionuklide, treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije.

U generatoru se i "majka" i "kći" radionuklida smatraju aktivnim supstancama.

2) Potrebno je navesti pojedinosti o prirodi radionuklida, identitetu izotopa, mogućim nečistoćama, nosaču, upotrebi i specifičnoj aktivnosti.

3) Polazni materijali uključuju ciljne supstance za zračenje.

4) Treba uzeti u obzir i navesti hemijsku/radiohemijsku čistoću i njen odnos prema biodistribuciji.

5) Treba opisati čistoću radionuklida, radiohemijsku čistoću i specifičnu aktivnost.

6) Što se tiče generatora, traže se pojedinosti o ispitivanjima za "majku" i "kći" radionuklida. Što se tiče eluata generatora, traže se ispitivanja za "majku" radionuklida i za druge dijelove sistema generatora.

7) Zahtjev da se sadržaj aktivnih supstanci izrazi kao masa svih aktivnih entiteta može se primijeniti samo na radiofarmaceutske kitove. Što se tiče radionuklida, radioaktivnost se izražava u Bekerelima u određeni dan i, ako je potrebno, vrijeme, s navođenjem vremenske zone. Treba navesti vrstu zračenja.

8) Što se tiče kita, specifikacije gotovog lijeka uključuju ispitivanje karakteristika lijeka nakon radio-obilježavanja. To uključuje odgovarajuće ispitivanje radiohemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene supstance. Treba identifikovati i odrediti sadržaj svake supstance za radio-obilježavanje.

9) Treba priložiti podatke o stabilnosti za generatore radionuklida, radionuklidne kitove i radio-obilježene lijekove. Treba dokumentovati stabilnost tokom primjene radiofarmaceutskog lijeka u višedoznim bočicama.

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana s dozom zračenja. U dijagnostici, ovo je posljedica korišćenja radiofarmaceutika; u terapiji, to je željeno svojstvo. Procjena bezbjednosti i efikasnosti radiofarmaceutika stoga treba obuhvatiti zahtjeve za lijekove i s gledišta dozimetrije zračenja. Treba dokumentovati izloženost organa/tkiva zračenju. Procjena resorbovanih doza zračenja izračunava se prema specifičnom međunarodno priznatom sistemu kod pojedinog puta primjene.

Modul 5

Treba navesti rezultate kliničkih ispitivanja, gdje je primjenljivo, ili pak u sažecima dokumentacije u kliničkim ispitivanjima opravdati njihovo izostavljanje.

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radio-obilježavanja

U posebnom slučaju radiofarmaceutskih prekursora namijenjenih isključivo za potrebe radio-obilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koje bi upućivale na moguće posljedice zbog nedovoljne efikasnosti radio-obilježavanja ili in vivo disocijacije radio-obilježenog konjugata, tj. pitanja vezana za djelovanje nastalo kod pacijenta zbog slobodnog radionuklida. Nadalje, takođe je potrebno prikazati značajne podatke koji se odnose na profesionalne rizike, tj. izloženost bolničkog osoblja i okolinu zračenju.

Naročito, potrebno je navesti sljedeće podatke, gdje je to primjenljivo:

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na registraciju radiofarmaceutskih prekursora, kao što je navedeno u Poglavlju 2.1. od tač.1 do 9, gdje je to izvodljivo.

Modul 4

U vezi toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza, navode se rezultati ispitivanja sprovedenih u skladu s odredbama vezanih za dobru laboratorijsku praksu utvrđenu direktivama 87/18/EEC i 88/320/EEC, osim ako je obrazloženo drugačije.

Ispitivanja mutanogenosti radionuklida u ovome konkretnom slučaju ne smatraju se korisnima.

Treba prikazati podatke koji se odnose na hemijsku toksičnost i dispoziciju odgovarajućeg "hladnog—nuklida.

Modul 5

Klinički podaci dobijeni kliničkim ispitivanjima pomoću samih prekursora ne smatraju se značajnim u specifičnim slučajevima radiofarmaceutskog prekursora namijenjenog isključivo za svrhu radio-obilježavanja.

Međutim, treba prikazati podatke koji dokazuju kliničku korisnost radiofarmaceutskog prekursora kada je vezan na odgovarajuće molekule nosače.

3. HOMEOPATSKI LJEKOVI

Ovaj dio utvrđuje posebne odredbe o primjeni Modula 3 i 4 na homeopatske lijekove, u smislu člana 24 Zakona.

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na dokumente podnijete u skladu sa članom 24 Zakona za pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova kao i na dokumente za izdavanje dozvole za ostale homeopatske lijekove, sa sljedećim izmjenama

1) Naziv

Latinsko ime homeopatske sirovine navedeno u dokumentaciji uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek mora biti u skladu sa latinskim imenom iz Evropske farmakopeje ili, ako takvo ne postoji, sa službenom farmakopejom države članice. Ako je primjenljivo, treba navesti tradicionalno ime koje se koristi u zemljama Evropske unije.

2) Kontrola polaznih materijala

Dokumentacija o polaznim supstancama, tj. o svim korišćenim materijalima uključujući sirovine i intermedijere u izradi konačnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka, koji se prilažu uz zahtjev, dopunjuju se dodatnim podacima o homeopatskoj sirovini.

Opšte zahtjeve kvaliteta potrebno je primijeniti na sve polazne materijale i sirovine kao i na međukorake proizvodnog postupka sve do finalnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka. Ako je moguće, potrebno je sprovesti određivanje sadržaja ako su prisutne toksične sastavnice i ako se kvalitet ne može provjeriti na finalnom razblaženju, zbog visokog stepena razblaženja. Svaki korak proizvodnog postupka, od polaznih materijala sve do finalnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka, mora biti detaljnoopisan.

U slučaju da se obavlja razblaživanje, postupci razblaženja moraju biti izvedeni u skladu sa homeopatskim metodama proizvodnje opisanim u Evropskoj farmakopeji ili u zvaničnoj farmakopeji zemlje članice Evropske unije;

3) Kontrola kvaliteta na gotovom lijekuopšti zahtjevi za kvalitet se primjenjuju i za homeopatske lijekove, a svaki izuzetak mora biti detaljno obrazložen od strane podnosioca.

Potrebno je identifikovati i odrediti sadržaj svih toksičnih sastojaka. Akoidentifikacija i određivanje sadržaja toksičnih sastojaka nije moguća zbog, npr. velikog stepena razblaženja u gotovom proizvodu, kvalitet mora biti prikazan kompletnom validacijom proizvodnog procesa i procesa razblaženja;

4) Ispitivanje stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskiesirovinesu obično prenosivi i na njihova razrjeđenja/triturate. Ako zbog stepena razblaženjanije moguće sprovesti identifikaciju i određivanje sadržaja aktivnih supstanci, podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika se mogu prihvatiti.

Modul 4

Odredbe Modula 4 odnose se na pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova iz člana 24 Zakona, sa sljedećim posebnostima.

Svako izostavljanje podataka treba da bude obrazloženo, tj. treba da se navede obrazloženje zašto može prihvatiti dokaz prihvatljivog nivoa bezbjedne primjene i pored toga što neka ispitivanja nedostaju.

4. BILJNI LJEKOVI

Zahtjevi za izdavanje dozvole za biljne lijekove trebaju sadržavati potpunu dokumentaciju s uključenim sljedećim posebnostima.

Modul 3

Odredbe Modula 3, uključujući usklađenost s monografijom/monografijama Evropske farmakopeje, primjenjuju se kod odobravanja biljnih lijekova. Takođe se uzimaju u obzir najnovije naučne spoznaje važeće u vrijeme podnošenja zahtjeva.

U obzir se uzimaju sljedeći aspekti specifični za biljne lijekove:

1) Biljne supstance i biljni preparati

U smislu ovog Priloga, izrazi “biljne supstance i preparati— odgovaraju definiciji, biljne droge ili biljni preparati“, iz Evropske farmakopeje.

Što se tiče naziva biljne supstance, navodi se binominalno naučno ime biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i hemotip (gdje je primjenljivo), djelovi biljaka, opisbiljne supstance, druga imena (sinonime navedene u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Što se tiče naziva biljnog preparata, navodi se binominalno naučno ime biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i hemotip (gdje je primjenljivo), djelovi biljaka, definicija biljnog pripravka, odnos biljne supstance i biljnog perparata, rastvarač/e za ekstrakciju ostala imena (sinonimi navedeni u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

Za prikaz podataka o strukturi biljne supstance i biljnog preparat, gdje je primjenljivo fizički oblik, opis djelova sa poznatim terapijskim dejstvom ili oznake (molekulska formula, relativna molekulska masa, strukturna formula uključujući relativnu i apsolutnu stereoemiju)i opis drugih sastavnih djelova.

Za prikaz podatka o proizvođaču biljne supstance treba priložiti, tamo gdje je primjenljivo, naziv, adresa i odgovornost svakog dobavljača, uključujući i ugovorne dobavljače, sva mjesta koja su uključena u određene proizvodne postupke odnosno postupke sakupljanja i kontrole biljne supstance;

Za prikaz podataka o proizvodnji biljnog preparata, tamo gdje je primjenljivo, navodi se naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, i svaku predloženu proizvodnu lokaciju ili objekat uključen u proizvodnju i ispitivanje biljnog preparata.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljnu supstancu, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju mjesto proizvodnje i skupljanja biljaka, uključujući geografskoporiijeklo ljekovite biljke i uslove uzgoja, skupljanja, sušenja i skladištenja.

Što se tiče opisa proizvodnog postupka i procesne kontrole za biljni preparat, navode se podaci koji na odgovarajući način opisuju proizvodnju biljnog preparata, uključujući opis proizvodnog postupka, rastvarače i reagense, faze pročišćavanja i standardizacije.

Što se tiče razvoja proizvodnog postupka, tamo gdje je primjenljivo, prilaže se sažetak koji opisuje razvoj biljnih supstanci i biljnog preparata/preparata, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Obradiće se rezultati koji upoređuju fito-hemijski sadržaj biljnih supstanci i biljnog preparata/preparata, gdje je to izvodljivo, korišćeni u potpornim literaturnim podacima, kao i biljne supstance i biljni preparati, gdje je to izvodljivo, sadržani kao aktivna supstanca/supstance u biljnim ljekovima za koje je podniet zahtjev.

Što se tiče objašnjenja strukture i drugih osobina biljne supstance, treba priložiti podatke o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj i fitohemijskoj karakterizaciji i, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Što se tiče razjašnjenja strukture i drugih osobina biljnog preparata, treba priložiti podatke o fitohemijskoj i fizičko-hemijskoj karakterizaciji te, ako je potrebno, i o biološkoj aktivnosti.

Gdje je primjenljivo, prilaže se specifikacija za biljnu supstanca/supstance i biljni preparat/preparate.

Gdje je primjenljivo, navode se analitičke metode koje se upotrebljavaju za ispitivanje biljnih supstanci i biljnog preparata.

Što se tiče validacije analitičkih metoda, gdje je primjenljivo navode se podaci o validaciji analitičkih metoda, uključujući eksperimentalne podatke o analitičkim metodama koje se upotrebljavaju pri ispitivanju biljnih supstance i biljnog preparata.

Što se tiče rezultata analize serija, gdje je primjenljivo navodi se opis serija i rezultati analize serija biljnih supstance i biljnog preparata, uključujući i za farmakopejske supstance.

Gdje je primjenljivo, navodi se obrazloženje specifikacije biljnih supstance i biljnog preparata.

Gdje je primjenljivo, navode se podaci referentnim standardima ili materijalima koji se koriste u ispitivanju biljnih supstance i biljnog preparata.

U slučajevima gdje je biljna supstanca ili biljni preparat propisan monografijom, podnosilac zahtjeva može zatražiti sertifikat o usklađenosti, koju izdaje Evropski direktorat za kvalitet lijekova.

2) Biljni lijekovi

Što se tiče razvoja formulacije, prilaže se kratki sažetak koji opisuje razvoj biljnog lijeka, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Gdje je primjenljivo, obrađuju se rezultati poređenja fitohemijskog sastava proizvoda navedenih u pomoćnim literaturnim podacima i biljnog lijeka za koji je podnesen zahtjev.

5. LJEKOVI ZA LIJEČENJE RIJETKIH BOLESTI (“ORPHAN LJEKOVI”)

- U slučaju lijeka za liječenje rijetkih bolesti, a u smislu Uredbe (EC) br. 141/2000, mogu se primijeniti opšte odredbe Dijela II-6 (izuzetne okolnosti). Podnosilac zahtjeva dužan je tada u pretkliničkim i kliničkim sažecima navesti razloge zbog kojih nije moguće dostaviti potpune podatke i dati obrazloženje odnosa koristi/rizika za predmetne lijekove za liječenje rijetkih bolesti.

- Ako se podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet lijekova za liječenje rijetkih bolesti poziva na odredbe člana 32 Zakona i Dijela II-1 ovog Priloga (dobro poznata medicinska upotreba), sistemska i dokumentovana upotreba predmetne supstance može se odnositi - izuzetno - na upotrebu te supstance u skladu s odredbama člana 5 Direktive 2001/83

DIO IV

LJEKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

1. UVOD

Zahtjevi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet lijekova za naprednu terapiju kako je utvrđeno u tački (a) člana 2 stava 1 Uredbe (EC) 1394/2007 treba da slijede zahtjeve za format dokumentacije (Moduli 1, 2, 3, 4 i 5) kako je navedeno u Dijelu I ovog Priloga.

Primjenjuju se tehnički zahtjevi za Module 3, 4 i 5 za biološke lijekove kako je navedeno u Dijelu I ovog Priloga. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju navedeni u Odjeljcima 3, 4 i 5 ovog Dijela obrazlažu kako se zahtjevi iz Dijela I primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Pored toga, prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđeni su dodatni zahtjevi.

Zbog specifične prirode lijekova za naprednu terapiju može se primijeniti pristup baziran na riziku kako bi se utvrdio opseg kvaliteta prekliničkih ili kliničkih podataka koje treba navesti u zahtjev za izdavanje dozvole za lijek, u skladu sa naučnim smjernicama o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti lijekova iz tačke 4 "Uvod i opšti principil.

Analiza rizika može da se odnosi na cijeli razvoj. Faktori rizika koji se mogu razmatrati uključuju: porijeklo ćelija (autologno, alogeno, ksenogeno), sposobnost proliferacije i/ili diferencijacije te pokretanja imunološke reakcije, nivo manipulacije ćelija, kombinaciju ćelija s bioaktivnim molekulama ili strukturnim materijalima, prirodu lijekova za gensku terapiju, opseg replikacijske sposobnosti virusa ili mikroorganizama koji se koriste in vivo, nivo integracije sekvenci nukleinskih kiselina ili gena u genomu, dugotrajna efikasnost, rizik stvaranja tumora i način primjene ili korišćenja.

Pri analizi rizika mogu se takođe uzeti u obzir relevantni raspoloživi preklinički i klinički podaci ili iskustvo s drugim srodnim lijekovima za naprednu terapiju.

Svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga treba da bude naučno opravdano u Modulu 2 dokumentacije zahtjeva. Gore spomenutu analizu rizika, kada bude primijenjena, treba uključiti i opisati u Modulu 2. U tom slučaju treba razmotriti metodologiju koje se treba pridržavati, prirodu identifikovanih rizika i implikacije koje pristup baziran na riziku ima na razvoj i program ocjene, i opisati svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga koje proizlazi iz analize rizika.

2. DEFINICIJE

Za potrebe ovog Priloga, pored definicija utvrđenih Uredbom EC 1394/2007, primjenjuju se definicije iz odjeljaka 2.1. i 2.2.2.1.

2.1. Lijek za gensku terapiju

Lijek za gensku terapiju je biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

- 1) sadrži aktivnu supstancu koja sadrži ili se sastoji od rekombinantne nukleinske kiseline koja se koristi ili se daje ljudima radi regulisanja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanje genske sekvence;
- 2) njegov se terapijski, preventivan ili dijagnostički efekat direktno odnosi na sekvencu rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrži ili na proizvod genske ekspresije te sekvence. Lijekovi za gensku terapiju ne uključuju vakcine protiv zaraznih bolesti.

2.2. Lijek za terapiju somatskim ćelijama

Lijek za terapiju somatskim ćelijama je biološki lijek koji ima sljedeća svojstva:

1) sadrži ili se sastoji od ćelija ili tkiva koja su podvrgnuta znatnoj manipulaciji tako da su izmijenjene biološke karakteristike, fiziološke funkcije ili strukturna svojstva važna za namijenjenu kliničku upotrebu ili ćelija ili tkiva koja nijesu namijenjena za istu osnovnu funkciju/funkcije primaoca i davaoca,

2) na njemu je naznačeno da sadrži svojstva za, ili se koristi za, ili se daje ljudima za liječenje, prevenciju ili dijagnostifikovanje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih ćelija ili tkiva. Za potrebe tačke (a), manipulacije navedene u Prilogu I Uredbe EC 1394/2007 ne smatraju se značajnim manipulacijama.

3. POSEBNI ZAHTEJEVI KOJI SE ODNOSU NA MODUL 3

3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju

Potrebno je opisati sistem sljedivosti koji nosilac odobrenja za stavljanje u promet namjerava uspostaviti i održavati kako bi se pojedini lijek, njegovi polazni materijali i sirovine, uključujući sve supstance koje dolaze u dodir sa ćelijama ili tkivom koje može sadržavati, mogao pratiti kroz porijeklo, proizvodnju, pakovanje, skladištenje, prevoz te isporuku zdravstvenoj ustanovi u kojoj se lijek koristi. Sistem sljedivosti treba biti komplementaran s Direktivom 2004/23/EC u pogledu ljudskih ćelija i tkiva koje nisu krvne ćelije i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u njoj i s Direktivom 2002/98/EC u pogledu ljudskih krvnih ćelija.

3.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

3.2.1. Uvod: gotov proizvod, aktivna supstanca i polazni materijali

3.2.1.1. Lijek za gensku terapiju koji sadrži slijed (sljedove) rekombinantne nukleinske kiseline ili genetski modifikovani mikroorganizam (-me) ili virus (-e).

Gotov lijek treba da sadrži slijed (sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modifikovani mikroorganizam(-me), ili virus(e) formulisane u njegov primarni kontejner za predviđenu medicinsku upotrebu. Gotov lijek se može kombinovati s medicinskim sredstvom ili s aktivnim medicinskim sredstvom za ugradnju.

Aktivna supstanca treba da sadrži slijed (sljedove) nukleinske kiseline ili genetski modifikovani mikroorganizam(-me) ili virus(e).

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modifikovane ćelije

Gotov lijek treba da sadrži genetski modifikovane ćelije formulisane u konačni primarni kontejner za predviđenu medicinsku upotrebu. Gotov lijek se može kombinovati s medicinskim sredstvom ili s aktivnim medicinskim sredstvom za ugradnju. Aktivna supstanca treba da sadrži ćelije genetski modifikovane jednim od proizvoda koji je opisan u gore navedenom odjeljku 3.2.1.1.

3.2.1.3. U slučaju lijeka koji se sastoje od virusa ili virusnih vektora, polazni materijali trebaju da budu komponente iz kojih se dobija virusni vektor tj. matični sjemenski virusni vektor ili plazmidi koji se koriste za transfekciju ćelija za pakovanje, i matična banka ćelija ćelijske linije za pakovanje.

3.2.1.4. U slučaju proizvoda koji se sastoje od plazmida, nevirusnih vektora i genetski modifikovanog mikroorganizma(-ama) koji nisu virusi ili virusni vektori, polazni materijali

trebaju da budu komponente koje se koriste za dobijanje proizvodne ćelije, tj. plazmida, bakterije domaćina i matične banke ćelija rekombinantnih mikrobnih ćelija.

3.2.1.5. U slučaju genetski modifikovanih ćelija, polazni materijali trebaju da budu komponente koje se koriste za dobijanje genetski modifikovanih ćelija, tj. polazni materijali za proizvodnju vektora, vektor i ljudske ili životinjske ćelije. Načela dobre proizvođačke prakse trebaju se primjenivati počevši od sistema banke koji se koristi za proizvodnju vektora pa nadalje.

3.2.2. Posebni zahtjevi

Uz zahtjeve navedene u odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u Dijelu I ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

1) potrebno je osigurati informacije o svim polaznim materijalima koji se koriste za proizvodnju aktivne supstance, uključujući proizvode potrebne za genetsku modifikaciju ljudskih ili životinjskih ćelija i ako je potrebno, kultivisanje i čuvanje genetski modifikovanih ćelija, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za prečišćavanje;

2) za proizvode koji sadrže mikroorganizam ili virus, potrebno je osigurati podatke o genetskoj modifikaciji, analizi sekvence, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i ćelija,

zavisnosti ćelijskog ciklusa mikroorganizma ili virusa, patogenosti i karakteristikama roditeljskog soja;

3) nečistoće vezane za postupak i nečistoće vezane za proizvod treba opisati u odgovarajućim odjeljcima dokumentacije, a posebno nečistoće koje uzrokuje replicirajući virus ako je vektor oblikovan tako da se ne može replicirati;

4) za plazmide se kvantifikacija različitih plazmidnih oblika treba provoditi tokom cjelokupnog roka upotrebe lijeka;

5) za genetski modifikovane ćelije treba ispitati svojstva ćelija prije i nakon genetske modifikacije, kao i prije i nakon nekog naknadnog postupka zamrzavanja/skladištenja.

Za genetski modifikovane ćelije, dodatno posebnim zahtjevima za lijekove za gensku terapiju, primjenjuju se uslovi kvaliteta za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom (vidjeti odjeljak 3.3.).

3.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom

3.3.1. Uvod: gotov proizvod, aktivna supstanca i polazni materijali

Gotov lijek treba sadržavati aktivnu supstancu formulisanu u konačni primarni kontejner za predviđenu medicinsku upotrebu i u svoju konačnu kombinaciju za kombinovane lijekove za naprednu terapiju.

Aktivna supstanca se sastoji od uzgojenih ćelija i/ili tkiva.

Dodatne supstance (npr. potporne strukture, matriksi, sredstva, biomaterijali, biomolekule i/ili druge komponente) kombinovane s manipuliranim ćelijama čiji su sastavni dio, smatraju se polaznim materijalima, čak i ako nisu biološkog porijekla.

Materijali korišteni tokom proizvodnje aktivne supstance (npr. podloge, činioci rasta) koji ne čine dio aktivne supstance smatraju se sirovinama.

3.3.2. Posebni zahtjevi

Uz zahtjeve navedene u Odjeljcima 3.2.1. i 3.2.2., u Dijelu I ovog Priloga primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

3.3.2.1. Polazni materijali

- 1) Potrebno je dostaviti sažetak informacija o doniranju, prikupljanju i ispitivanju ljudskog tkiva i ćelija koje se koriste kao polazni materijali i sastaviti u skladu s Direktivom 2004/23/EC. Korišćenje nezdravih ćelija ili tkiva (npr. kancerogenog tkiva) kao polaznog materijala treba opravdati.
- 2) Ako se objedinjuje alogena populacija ćelija, potrebno je opisati strategije objedinjavanja i mjere kako bi se osigurala sljedivost.
- 3) Moguća varijabilnost uvedena putem ljudskih ili životinjskih tkiva i ćelija prikazuje se u okviru validacije proizvodnog procesa, karakterizacije aktivne supstance i gotovog proizvoda, razvoja ispitivanja, određivanja zahtjeva kvaliteta i stabilnosti.
- 4) Za ksenogene proizvode koji se temelje na ćelijama potrebno je osigurati informacije o porijeklu životinja (kao npr. zemljopisnom porijeklu, brizi o životinjama, starosti), posebne kriterijume odobravanja, mjere za sprečavanje i praćenje infekcija kod izvornih životinja/životinja davaoca, ispitivanje životinja na zarazne agense, uključujući vertikalno prenosive mikroorganizme i viruse i dokaz o prikladnosti prostora i opreme za životinje.
- 5) Za proizvode koji se temelje na ćelijama dobijenim od genetski modificiranih životinja treba opisati posebna svojstva ćelija povezana s genetskom modifikacijom. Potrebno je osigurati detaljan opis metode stvaranja i svojstava transgenih životinja.
- 6) Za genetsku modifikaciju ćelija primjenjuju se tehnički zahtjevi navedeni u odjeljku 3.2.
- 7) Potrebno je opisati i opravdati režim ispitivanja nekih dodatnih supstanci (potpornih struktura, matriksa, sredstava, biomaterijala, biomolekula ili drugih komponenata) koje se kombinuju s uzgojenim ćelijama čiji su sastavni dio.
- 8) Za potporne strukture, matrikse i sredstva koje odgovaraju definiciji medicinskog proizvoda ili aktivnog medicinskog proizvoda za ugradnju potrebno je osigurati informacije propisane u odjeljku 3.4. o ocjeni kombinovanog lijeka za naprednu terapiju.

3.3.2.2. Proizvodni proces

- 1) Potrebno je validirati proizvodni proces kako bi se osigurala dosljednost serija i procesa, funkcionalna cjelovitost ćelija tokom proizvodnje i prevoza, sve do trenutka primjene i korišćenja, te ispravno stanje diferencijacije.
- 2) Ako se ćelije uzgajaju direktno u ili na matriksu, potpornoj strukturi ili napravi potrebno je osigurati informacije o validaciji procesa ćelijske kulture u vezi s rastom ćelija, funkcijom i cjelovitošću kombinacije.

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

- 1) Potrebno je osigurati relevantne informacije o karakterizaciji ćelijske populacije ili ćelijske mješavine obzirom na identitet, čistoću (npr. slučajni mikrobnii agensi i ćelijske kontaminante), vijabilnost, potentnost, kariologiju, tumorigenost i prikladnost za namjeravanu medicinsku upotrebu. Genetska stabilnost ćelije treba biti dokazana.
- 2) Potrebno je osigurati kvalitativne i, ako je moguće, kvantitativne informacije o nečistoćama koje su povezane s proizvodom ili postupkom, kao i informacije o svim materijalima koji mogu unijeti razgradne produkte tokom proizvodnje. Treba opravdati opseg određivanja nečistoća.
- 3) Ako se određena ispitivanja ne mogu sprovesti na aktivnoj supstanci ili gotovom proizvodu pri puštanju, nego samo na ključnim međuproizvodima i/ili kao ispitivanje tokom procesa, to je potrebno opravdati.
- 4) Kada su biološki aktivne molekule (kao npr. faktori rasta, citokini) prisutne kao komponente proizvoda koji se temelji na ćelijama, potrebno je odrediti njihov učinak i međudjelovanje s drugim komponentama aktivne supstance.

5) Kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija ćelija i, prema potrebi, generisani izvanćelijski matriks, trebaju biti uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na ćelijama. Prema potrebi, fizičko-hemijsku karakterizaciju treba dopuniti nekliničkim istraživanjima.

3.3.2.4. Pomoćne supstance

Za pomoćne supstance korištene u lijekovima koji se temelje na ćelijama ili tkivu (npr. komponente transportnog medijuma), primjenjuju se zahtjevi vezani uz nove pomoćne supstance, kako je predviđeno u Dijelu I ovog Priloga, osim ako ne postoje podaci o interakciji između ćelija ili tkiva i pomoćnih supstanci.

3.3.2.5. Razvojna istraživanja

Opis razvojnog programa treba obuhvatiti izbor materijala i procese. Posebno treba razmotriti cjelovitost ćelijske populacije kakva je u konačnoj formulaciji.

3.3.2.6. Referentni materijali

Treba dokumentovati i izvršiti karakterizaciju referentnog standarda koji je relevantan i specifičan za aktivnu supstancu i/ili gotov proizvod.

3.4. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju koji sadrže medicinska sredstva

3.4.1. Ljekovi za naprednu terapiju koji sadrže medicinska sredstva kako je predviđeno u članu 7 Uredbe EU 1394/2007.

Potrebno je opisati fizička svojstva i efikasnost proizvoda te metode oblikovanja proizvoda. Potrebno je opisati interakcije i kompatibilnost gena, ćelija i/ili tkiva i strukturnih komponenti.

3.4.2. Kombinovani lijekovi za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članu 2 stavu 1 tački d Uredbe EU 1394/2007

Za ćelijski ili tkivni dio kombinovanog lijeka za naprednu terapiju primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom utvrđeni u Odjeljku 3.3., a u slučaju genetski modifikovanih ćelija primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju utvrđeni u Odjeljku 3.2.

Medicinsko sredstvo ili aktivno medicinsko sredstvo za ugradnju može biti sastavni dio aktivne supstance. Kada se medicinsko sredstvo ili aktivno medicinsko sredstvo za ugradnju kombinuje sa ćelijama u trenutku proizvodnje ili primjene gotovog proizvoda, oni se smatraju sastavnim dijelom gotovog proizvoda.

Potrebno je osigurati informacije vezane za medicinsko sredstvo ili aktivno medicinsko sredstvo za ugradnju (koji je sastavni dio aktivne supstance ili gotovog proizvoda) koje su bitne za ocjenu kombinovanog lijeka za naprednu terapiju. Te informacije uključuju:

- 1) informacije o izboru i predviđenoj funkciji medicinskog proizvoda ili medicinskog sredstva za ugradnju i dokaz o njihovoj usklađenosti s drugim komponentama proizvoda;
- 2) dokaz o usklađenosti dijela medicinskog sredstva s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu I Direktive 93/42/EEC, ili o usklađenosti dijela aktivnog medicinskog sredstva za ugradnju s nužnim zahtjevima navedenim u Prilogu I Direktive 90/385/EEC;
- 3) prema potrebi, dokaz o usklađenosti medicinskog sredstva ili medicinskog sredstva za ugradnju sa zahtjevima u vezi s BSE/TSE navedenim u Direktivi 2003/32/EC;
- 4) ako postoje, rezultate svake ocjene dijela medicinskog sredstva ili dijela aktivnog medicinskog sredstva za ugradnju koju je izvršilo notifikaciono tijelo, u skladu s Direktivom 93/42/EEC ili Direktivom 90/385/EEC.

Na zahtjev nadležnog tijela koje ocjenjuje zahtjev, notifikaciono tijelo koje je izvršilo ocjenu iz tačke 4) ovog Odjeljka treba staviti na raspolaganje sve informacije vezane uz rezultate ocjene u skladu s Direktivom 93/42/EEC ili Direktivom 90/385/EEC. To može uključivati informacije i dokumente koji su sadržani u predmetnom zahtjevu za ocjenu usklađenosti kada je to potrebno za ocjenu kombinovanog lijeka za naprednu terapiju u cjelini.

4. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSU NA MODUL 4

4.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju

Zahtjevi iz Dijela I Modula 4 ovog Priloga o farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima lijekova ne moraju uvijek biti odgovarajuća zbog jedinstvenih i različitih strukturnih i bioloških svojstava lijekova za naprednu terapiju. Tehnički zahtjevi iz Odjeljaka 4.1., 4.2. i 4.3. navedenih u nastavku, obrazlažu kako se zahtjevi iz dijela I ovog Priloga primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Prema potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju utvrđuju se dodatni zahtjevi.

U pretkliničkom izvještaju treba razmotriti i obrazložiti razloge za pretklinički razvoj i kriterijume za odabir relevantnih vrsta i modela (in vitro i in vivo). Odabrani životinjski model/modeli mogu uključivati imuno-kompromitovane, *knockout* životinje, životinje s ljudskim obilježjima ili transgenične životinje. Potrebno je razmotriti korišćenje homolognih modela (npr. mišjih ćelija koje se analiziraju na miševima) ili modela koji oponašaju bolest, posebno za studije imunogenosti i imunotoksičnosti.

Dodatno zahtjevima iz Dijela I, potrebno je osigurati bezbjednost, prikladnost i biološku kompatibilnost svih strukturnih komponenti (kao što su matriksi, potporne strukture i sredstva) i sve dodatne supstance (kao što su ćelijski proizvodi, biomolekule, biomaterijali i hemijske supstance), koje su prisutne u gotovom proizvodu. Uzimaju se u obzir njihova fizička, mehanička, hemijska i biološka svojstva.

4.2 Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

Kako bi se odredio opseg i tip pretkliničkih ispitivanja neophodnih za određivanje odgovarajućeg nivoa bezbjedonosnih podataka potrebno je uzeti u obzir dizajn i vrstu lijeka za gensku terapiju.

4.2.1. Farmakologija

1) Potrebno je osigurati in vitro i in vivo ispitivanja o aktivnostima koje se odnose na predloženu terapijsku upotrebu (tj. farmakodinamska ispitivanja, o dokazu koncepta) koristeći modele i relevantne životinjske vrste koje su dizajnirane tako da prikazuju da li sekvenca nukleinske kiseline dostiže svoj predviđeni cilj (ciljni organizam ili ćelije) i da li ispunjava svoju predviđenu funkciju (nivo ekspresije i funkcionalnu aktivnost). Potrebno je odrediti trajanje funkcije sekvence nukleinske kiseline i predloženi režim doziranja u kliničkim ispitivanjima.

2) Selektivnost cilja: kada je namjena lijeka za gensku terapiju selektivna funkcionalnost ili funkcionalnost ograničena ciljem, potrebno je obezbijediti ispitivanja kojima se potvrđuje specifičnost i trajanje funkcionalnosti i aktivnosti u ciljnim ćelijama i tkivima.

4.2.2. Farmakokinetika

1) Ispitivanja biološke distribucije treba da uključe ispitivanje postojanosti, klirensa i mobilizacije. Studije o biološkoj raspodjeli dodatno treba da obrazlože rizik transmisije linije zametnih ćelija.

2) U okviru procjene rizika po životnu okolinu potrebno je predvidjeti ispitivanja vezana za rasipanje i rizik prenosa na treće strane, osim ako nije drukčije opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

4.2.3. Toksikologija

1) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka za gensku terapiju. Dodatno, zavisno od tipa proizvoda, uzima se u obzir individualno testiranje aktivne supstance i pomoćnih supstanci, te se procjenjuje in vivo efekat proizvoda povezanih s izraženom sekvencom nukleinske kiseline koji nijesu namijenjeni za fiziološku funkciju.

2) Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze mogu se kombinovati sa farmakološkim i farmakokinetičkim ispitivanjima, kako bi se npr. ispitala postojanost.

3) Potrebno je predvidjeti ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza kada se planira ponovljena primjena kod ljudi. Način i sistem primjene treba pažljivo da odražava planirano kliničko doziranje. U slučajevima u kojima pojedinačno doziranje može dovesti do produženja funkcionalnosti sekvence nukleinske kiseline kod ljudi, potrebno je razmotriti ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza. Zavisno od postojanosti lijeka za gensku terapiju i očekivane potencijalne rizike, ova ispitivanja mogu trajati duže od standardnih toksikoloških ispitivanja. Potrebno je obrazložiti trajanje.

4) Potrebno je ispitati genotoksičnost. Ipak, standardna ispitivanja genotoksičnosti treba sprovesti samo onda kada su ona neophodna za ispitivanje specifične nečistoće ili komponente sistema za isporuku.

5) Potrebno je ispitati karcinogenost. Nijesu potrebne standardne kancerogene studije životnog vijeka glodara. Ipak, zavisno od vrste proizvoda, potrebno je procijeniti tumorogeni potencijal kod relevantnih in vivo/in vitro modela.

6) Reproductivna i razvojna toksičnost: Potrebno je sprovesti ispitivanja o efektima na plodnost i opštu reproductivnu funkciju. Potrebno je sprovesti ispitivanja toksičnosti u embrio-fetalnoj i peri•natalnoj fazi kao i ispitivanja transmisije linije zametnih ćelija, ako nije drukčije validno opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

7) *Dodatna ispitivanja toksičnosti*

— Ispitivanja o integraciji: potrebno je sprovesti ispitivanja o integraciji za svaki lijek za gensku terapiju, osim ako nesprovođenje takvih ispitivanja nije naučno opravdano, npr. zato što sekvence nukleinske kiseline ne ulaze u jedro ćelije. Za lijekove za gensku terapiju za koje se ne očekuje da imaju sposobnost integracije treba sprovesti ispitivanja o integraciji ako podaci o biološkoj distribuciji upućuju na rizik transmisije linije zametnih ćelija.

— Imunogenost i imunotoksičnost: potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične efekte.

4.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom

4.3.1. Farmakologija

1) Primarna farmakološka ispitivanja treba da budu primjerena za pružanje dokaza koncepta. Potrebno je proučavati interakciju proizvoda koji se baziraju na ćelijama s tkivom koje ih okružuje.

2) Potrebno je odrediti količinu proizvoda za postizanje željenog efekta/efikasne doze i, zavisno od vrste proizvoda, učestalost doziranja.

3) Treba uzeti u obzir sekundarna farmakološka ispitivanja kao bi se procijenio potencijal fizioloških efekata koji nijesu povezani sa željenim terapijskim efektom lijekova za terapiju somatskim ćelijama, lijekove dobijene tkivnim inženjeringom ili dodatnih supstanci, budući da

uz izlučivanje relevantnih protein(a) može doći do izlučivanja biološki aktivnih molekula ili relevantni proteini mogu biti usmjereni u neželjena ciljna područja.

4.3.2. Farmakokinetika

- 1) Nijesu potrebne konvencionalne farmakokinetičke studije za ispitivanje resorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja. Ipak, potrebno je ispitati parametre poput vijabilnosti, dugovječnosti, raspodjele, rasta, diferencijacije i migracije, osim ako nije drukčije validno opravdano u zahtjevu na osnovu vrste predmetnog proizvoda.
- 2) Za lijekove za terapiju somatskim ćelijama i lijekove dobijene tkivnim inženjeringom koji proizvode sistemski aktivne biomolekule, potrebno je ispitati distribuciju, trajanje i količinu ekspresije tih molekula.

4.3.3. Toksikologija

- 1) Potrebno je procijeniti toksičnost gotovog lijeka. Uzima se u obzir individualno ispitivanje aktivnih supstanci, pomoćnih supstanci, dodatnih supstanci i svih nečistoća povezanih s procesom.
- 2) Posmatranje može trajati duže nego u standardnim toksikološkim ispitivanjima i treba uzeti u obzir očekivani životni ciklus lijeka, kao i njegov farmakodinamski i farmakokinetički profil. Potrebno je obrazložiti trajanje.
- 3) Konvencionalna ispitivanja karcinogenosti i genotoksičnosti nijesu potrebna, osim vezano za potencijal proizvoda za stvaranje tumora.
- 4) Potrebno je proučavati moguće imunogene i imunotoksične efekte.
- 5) U slučaju proizvoda koji se baziraju na ćelijama a sadrže životinjske ćelije potrebno je obuhvatiti povezane specifične bezbjednosne probleme kao što je prenošenje ksenogenih patogena ljudima.

5. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODOSE NA MODUL 5

5.1 Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju

5.1.1. Posebni zahtjevi u ovom odjeljku Dijela IV su dodatni zahtjevi onima utvrđenima u Modulu 5 u Dijelu I ovog Priloga.

5.1.2. Kada klinička primjena lijekova za naprednu terapiju zahtjeva posebnu primjenu druge terapije i uključuje hirurške postupke, potrebno je u cjelini ispitati i opisati terapijski postupak. Treba osigurati informacije o standardizaciji i optimizaciji tih postupaka tokom kliničkog razvoja.

Potrebno je osigurati informacije o medicinskim sredstvima koji se koriste tokom hirurških postupaka za primjenu, ugradnju ili davanje lijeka za naprednu terapiju, i koji mogu uticati na efikasnost ili bezbjednost lijeka za naprednu terapiju.

Potrebno je definisati posebna stručna znanja potrebna za primjenu, ugradnju, davanje ili popratne aktivnosti. Prema potrebi, za zdravstvene radnike treba osigurati plan edukacije o postupcima primjene, ugradnje ili davanja ovih proizvoda.

5.1.3. S obzirom na to da zbog prirode lijekova za naprednu terapiju njihov proizvodni proces može biti izmijenjen tokom kliničkog razvoja, moguća su dodatna ispitivanja kako bi se dokazala uporedivost.

5.1.4. Tokom kliničkog razvoja potrebno je uzeti u obzir rizike koji nastaju zbog mogućih infektivnih uzročnika ili korišćenja materijala dobijenim od životinjskih izvora, kao i preduzete mjere za smanjivanje takvih rizika.

5.1.5. Odabir doza i plan upotrebe treba definisati u ispitivanjima za utvrđivanje doza.

5.1.6. Efikasnost predloženih indikacija je potrebno potkrijepiti relevantnim rezultatima iz kliničkih ispitivanja koristeći prikladne kliničke parametre za planiranu upotrebu. U određenim kliničkim uslovima može biti potreban dokaz o dugoročnoj efikasnosti. Treba osigurati strategiju za procjenjivanje dugoročne bezbjednosti.

5.1.7. Strategija za dugoročno praćenje bezbjednosti i efikasnosti uključuje se u plan upravljanja rizikom.

5.1.8. Za kombinovane lijekove za naprednu terapiju ispitivanja bezbjednosti i efikasnosti treba napraviti za i provesti na kombinovanim proizvodima u cjelini.

5.2. Posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju

5.2.1. Farmakokinetička ispitivanja na ljudima

Farmakokinetička ispitivanja na ljudima uključuju sljedeće:

- 1) studije rasipanja koje obuhvaćaju izlučivanje lijekova za gensku terapiju;
- 2) studije o biološkoj distribuciji;
- 3) farmakokinetička ispitivanja lijekova i udjela ekspresije gena (npr. ekspimirani proteini ili genomska signatura).

5.2.2. Farmakodinamska ispitivanja na ljudima

Farmakodinamska ispitivanja na ljudima obuhvataju ekspresiju i funkciju slijeda nukleinske kiseline nakon primjene lijeka za gensku terapiju.

5.2.3. Studije o bezbjednosti

Studije o bezbjednosti se bave sljedećim osobinama:

- 1) pojavljivanje replicirajućeg vektora;
- 2) pojavljivanje novih sojeva;
- 3) preraspodjela postojećih genomskih sljedova;
- 4) neoplastična proliferacija zbog insercijske mutagenosti.

5.3. Posebni zahtjevi za lijekove za terapiju somatskim ćelijama

5.3.1. Ljekovi za terapiju somatskim ćelijama u kojima je način djelovanja baziran na proizvodnji definisane aktivne biomolekule/biomolekula

Za lijekove za terapiju somatskim ćelijama u kojima se način djelovanja bazira na proizvodnji definisane aktivne(-ih) biomolekule(-a), potrebno je, ako je moguće, uzeti u obzir farmakokinetički profil (posebno raspodjelu, trajanje i količinu ekspresije) tih molekula.

5.3.2. Biološka distribucija, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim ćelijama

Biološka distribucija, postojanost i dugoročno usađivanje komponenti lijeka za terapiju somatskim ćelijama uzima se u obzir tokom kliničkog razvoja.

5.3.3. Studije o bezbjednosti

Studije o bezbjednosti se bave sljedećim osobinama:

- 1) distribucija i usađivanje nakon davanja lijeka;
- 2) ektopično usađivanje;
- 3) onkogeno preoblikovanje i vjerodostojnost ćelijske linije odn. tkiva.

5.4. Posebni zahtjevi za lijekove dobijene tkivnim inženjeringom

5.4.1. Farmakokinetička ispitivanja

Kada konvencionalna farmakokinetička ispitivanja nisu relevantna za lijekove dobijene tkivnim inženjeringom, biološka distribucija, postojanost i razgradnja lijekova dobijenih tkivnim inženjeringom uzimaju se u obzir tokom kliničkog razvoja.

5.4.2. Farmakodinamska ispitivanja

Farmakodinamska ispitivanja treba izraditi i prilagoditi specifičnostima lijekova dobijenih tkivnim inženjeringom. Treba pružiti —dokaz koncepta i kinetiku proizvoda da bi se postigla predviđena regeneracija, popravljanje ili zamjena. Uzimaju se u obzir odgovarajući farmakodinamski markeri povezani s predviđenom funkcijom/funkcijama i strukturom.

5.4.3. Studije o bezbjednosti

Primjenjuje se odjeljak 5.3.3.

**HEMIJSKI, FARMACEUTSKI I ANALITIČKI STANDARDI, ISPITIVANJE
BEZBJEDNOSTI I REZIDUA, PRETKLINIČKA I KLINIČKA ISPITIVANJA
VETERINARSKIH LJEKOVA**

SADRŽAJ

Uvod i opšti principi

Glava I - Zahtjevi za veterinarske lijekove osim imunoloških veterinarskih lijekova

DIO 1: Sažetak dosijea

- A. Administrativni podaci
- B. Sažetak karakteristika lijeka, obilježavanje i uputstvo za lijek
- C. Detaljni ekspertske sažeci

DIO 2: Farmaceutski podaci (fizičko- hemijski, biološki ili mikrobiološki podaci (kvalitet))

Opšti principi i zahtjevi

- A. **PODACI O KVALITATIVNOM I KVANTITATIVNOM SASTAVU**
 - 1. Kvalitativni podaci
 - 2. Uobičajena terminologija
 - 3. Kvantitativni podaci
 - 4. Razvoj lijeka
- B. **OPIS PROIZVODNOG PROCESA**
- C. **KONTROLA POLAZNIH SUPSTANCI**
 - 1. Opšti zahtjevi
 - 1.1. aktivna supstanca;
 - 1.1.1. aktivna supstanca opisana u farmakopeji;
 - 1.1.2. aktivna supstanca koja nije opisana u farmakopeji;
 - 1.1.3. fizičko-hemijske osobine koje mogu da utiču na biološku raspoloživost.
 - 1.2. Ekscipijensi
 - 1.3. Pakovni materijal (sistem zatvaranja kontejnera)
 - 1.3.1. Aktivna supstanca
 - 1.3.2. Gotov proizvod
 - 1.4. Supstance biološkog porijekla
- D. **KONTROLA MEĐUPROIZVODA**
- E. **ISPITIVANJA GOTOVOG PROIZVODA**
 - 1. Opšte karakteristike gotovog proizvoda
 - 2. Identifikacija i ispitivanje aktivne supstance
 - 3. Identifikacija i sastav pomoćnih supstanci (ekscipijenasa)
 - 4. Ispitivanja bezbjednosti
- F. **TESTOVI STABILNOSTI**
 - 1. Aktivna supstanca/e
 - 2. Gotov proizvod
- G. **OSTALI PODACI**

DIO 3: Ispitivanje bezbjednosti i rezidua

- A. Ispitivanje bezbjednosti

POGLAVLJE I: IZVOĐENJE ISPITIVANJA

- 1. Precizna identifikacija proizvoda i njegove/ih aktivne/ih supstanci
- 2. Farmakološka ispitivanja
 - 2.1. Farmakodinamika

- 2.2. Farmakokinetika
- 3. Toksikološka ispitivanja
 - 3.1. toksičnost nakon primjene jedne doze;
 - 3.2. toksičnost nakon primjene ponovljenih doza;
 - 3.3. podnošljivost kod ciljnih vrsta životinja.
 - 3.4. Reproduktivna toksičnost i teratogenost
 - 3.4.1. Reproduktivna toksičnost
 - 3.4.2. Embrio-fetalna toksičnost i teratogenost
 - 3.5. Mutagenost (Genotoksičnost)
 - 3.6. Kancerogenost
 - 3.7. Odstupanja
- 4. Drugi zahtjevi
 - 4.1. Posebna ispitivanja
 - 4.2. Mikrobiološka svojstva rezidua
 - 4.2.1. mogući uticaj na crijevnu floru ljudi;
 - 4.2.2. mogući uticaj na mikroorganizme koji se koriste u procesima prerade hrane.
 - 4.3. Opažanja kod ljudi
 - 4.4. Razvoj rezistencije
- 5. Bezbjednost po korisnika
- 6. Procjena rizika po životnu sredinu
 - 6.1. Procjena rizika po životnu sredinu veterinarskih lijekova koji ne sadrže ili se ne sastoje od genetski modificiranih organizama
 - 6.2. Procjena rizika po životnu sredinu veterinarskih lijekova koji sadrže ili se sastoje od genetski modificiranih organizama

POGLAVLJE II: PODACI I DOKUMENTACIJA

B. Ispitivanja rezidua

POGLAVLJE I: IZVOĐENJE ISPITIVANJA

- 1. Uvod
- 2. Metabolizam i kinetika rezidua
 - 2.1. Farmakokinetika (apsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija)
 - 2.2. Eliminacija rezidua
- 3. Analitičke metode za utvrđivanje rezidua

POGLAVLJE II: PODACI I DOKUMENTACIJA

- 1. Identifikacija proizvoda

DIO 4: Pretklinička i klinička ispitivanja

POGLAVLJE I: PRETKLINIČKI ZAHTEJEVI

- A. Farmakologija
 - A.1. Farmakodinamika
 - A.2. Razvoj rezistencije
 - A.3. Farmakokinetika
- B. Podnošljivost kod ciljnih vrsta životinja

POGLAVLJE II: KLINIČKI ZAHTEJEVI

- 1. Opšti principi
- 2. Izvođenje kliničkih ispitivanja

POGLAVLJE III: PODACI I DOKUMENTACIJA

- 1. Rezultati pretkliničkih ispitivanja
- 2. Rezultati kliničkih ispitivanja

Glava II - Zahtjevi za imunološke veterinarske lijekove

DIO 1: Sažetak dosijea

- A. ADMINISTRATIVNI PODACI
- B. SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA, OBILJEŽAVANJE I UPUTSTVO ZA LIJEK
- C. DETALJNI EKSPERTSKI SAŽECI

DIO 2: HEMIJSKI, FARMACEUTSKI I BIOLOŠKI/MIKROBIOLOŠKI PODACI (KVALITET)

- A. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV
 - 1. Kvalitativni sastav
 - 2. —Uobičajena terminologijal
 - 3. Kvantitativni sastav
 - 4. Razvoj lijeka
- B. OPIS PROIZVODNOG PROCESA
- C. PROIZVODNJA I KONTROLA POLAZNIH SUPSTANCI
 - 1. Polazne supstance opisane u farmakopeji
 - 2. Polazne supstance koje nisu opisane u farmakopeji
 - 2.1. Polazne supstance biološkog porijekla
 - 2.2. Polazne supstance koje nisu biološkog porijekla
- D. KONTROLA U TOKU PROIZVODNOG PROCESA (PROCESNA KONTROLA)
- E. KONTROLA GOTOVOG PROIZVODA
 - 1. Opšte karakteristike gotovog proizvoda
 - 2. Identifikacija aktivne/ih supstanci
 - 3. Titar ili potentnost serije
 - 4. Identifikacija i ispitivanje adjuvansa
 - 5. Identifikacija i ispitivanje ekscipijenasa
 - 6. Ispitivanja bezbjednosti
 - 7. Ispitivanja sterilnosti i čistoće
 - 8. Rezidualna vlažnost
 - 9. Inaktivacija
- F. KONZISTENTNOST PROIZVODNIH SERIJA
- G. ISPITIVANJA STABILNOSTI
- H. OSTALI PODACI

DIO 3: ISPITIVANJA BEZBJEDNOSTI

- A. UVOD I OPŠTI ZAHTJEVI
- B. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA
 - 1. Bezbjednost primjene pojedinačne doze
 - 2. Bezbjednost primjene prekomjerne doze
 - 3. Bezbjednost primjene ponovljenih doza
 - 4. Ispitivanje reproduktivnih performansi
 - 5. Ispitivanje imunoloških funkcija
 - 6. Posebni zahtjevi za žive vaccine
 - 6.1. širenje vakcinalnog soja
 - 6.2. diseminacija vakcinalnog soja u organizmu imunizovanih jedinki;
 - 6.3. reverzija virulence atenuisane vaccine
 - 6.4. biološke karakteristike vakcinalnog soja
 - 6.5. rekombinacija ili genomsko preuređenje sojeva
 - 7. Bezbjednost po korisnika
 - 8. Ispitivanje rezidua
 - 9. Interakcije
- C. TERENSKA ISPITIVANJA

- D. PROCJENA RIZIKA PO ŽIVOTNU SREDINU
- E. POSEBNI ZAHTJEVI ZA VETERINARSKE IMUNOLOŠKE LJEKOVE KOJI SADRŽE GMO

DIO 4: ISPITIVANJA EFIKASNOSTI

POGLAVLJE I:

- 1. Opšti zahtjevi
- 2. Izvođenje ispitivanja

POGLAVLJE II:

- A. Opšti zahtjevi
- B. Laboratorijska ispitivanja
- C. Terenska ispitivanja

DIO 5: PODACI I DOKUMENTACIJA

- A. UVOD
- B. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA
- C. TERENSKA ISPITIVANJA

DIO 6: BIBLIOGRAFSKI PODACI

Glava III - Posebne vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet

- 1. Generički veterinarski lijekovi
- 2. Biološki slični veterinarski lijekovi
- 3. Lijekovi sa dobro poznatom upotrebom u veterinarskoj medicini
- 4. Veterinarski lijek koji sadrži kombinaciju aktivnih supstanci
- 5. Zahtjevi za lijek sa informacijom o pristanku
- 6. Dokumentacija za zahtjeve za dozvolu pod posebnim okolnostima
- 7. Mješoviti tip zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet

Glava IV - Zahtjevi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet za određene vrste Veterinarskih lijekova

- 1. Imunološki veterinarski lijekovi
- 2. Homeopatski veterinarski lijekovi

UVOD I OPŠTI ZAHTJEVI

1) Podaci i dokumentacija koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje lijeka u promet iz čl. 12 do 18 ovog pravilnika dostavljaju se u skladu sa zahtjevima navedenim u ovom prilogu, i smjernicama Evropske komisije (engl. *The rules governing medicinal products in the European Union, Volumen 6B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier*).

2) U sastavljanju dokumentacije za podnošenje zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet, podnosilac zahtjeva uzima u obzir najnovija naučna i tehnička dostignuća i naučne smjernice o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka koje objavljuje EMA i ostale farmaceutske smjernice Evropske unije koje objavljuje Evropska Komisija.

3) Za dio farmaceutske dokumentacije o kvalitetu veterinarskih lijekova osim imunoloških veterinarskih lijekova (fizičko-hemijska, biološka i mikrobiološka ispitivanja), primjenjuju se sve odgovarajuće monografije, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja evropske farmakopeje. Za dijelove dokumentacije koji se odnose na kvalitet, bezbjednost i efikasnost imunoloških veterinarskih lijekova, primjenjuju se sve odgovarajuće monografije uključujući opšte monografije i opšta poglavlja evropske farmakopeje.

4) Proizvodni proces treba da ispunjava zahtjeve direktive Evropske Komisije o dobroj proizvođačkoj praksi za veterinarske lijekove i smjernice Dobre proizvođačke prakse koje je objavila Evropska komisija (EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines).

5) Svi relevantni podaci za procjenu veterinarskog lijeka treba da budu sastavni dio zahtjeva, bilo da su povoljni ili nepovoljni za lijek. Posebno je važno navesti sve relevantne detalje o nepotpunim ili nedovršenim testovima ili ispitivanjima veterinarskog lijeka.

6) Farmakološka, toksikološka ispitivanja, ispitivanja rezidua i bezbjednosti vrše se u skladu sa zahtjevima dobre laboratorijske prakse (engl. *Good Laboratory Practice - GLP*) u skladu sa u skladu sa propisima kojima se uređuje oblast hemikalija.

7) Ispitivanja na životinjama vrše se u skladu sa propisima Evropske unije o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe.

8) Radi procjene odnosa rizika i koristi dostavlja se svaki novi podatak koji nije naveden u inicijalnom zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet kao i svaki podatak o farmakovigilanci. Nakon izdavanja dozvole za stavljanje u promet, dostavlja se svaka promjena sadržaja dokumentacije, u skladu sa čl. 21 do 37 ovog pravilnika.

9) U dokumentaciji se navodi procjena rizika za životnu sredinu za veterinarski lijek koji sadrži ili se sastoji od genetski modifikovanih organizama (GMO), definisanih posebnim propisom kojim je uređena oblast genetski modifikovanih organizama.

10) Za zahtjeve za izdavanje dozvole za stavljanje u promet veterinarskih lijekova namijenjenih za manje zastupljene životinjske vrste i indikacije, može da se primijeni fleksibilniji pristup. U takvim slučajevima moraju se uzeti u obzir odgovarajuće naučne smjernice i/ili naučni savjeti.

Ovaj Prilog je podijeljen u četiri glave:

Glava I opisuje zahtjeve za veterinarske lijekove osim imunoloških veterinarskih lijekova

Glava II opisuje zahtjeve za imunološke veterinarske lijekove

Glava III opisuje posebne vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet

Glava IV opisuje zahtjeve za izdavanje dozvole za stavljanje u promet za određene vrste veterinarskih lijekova

GLAVA I ZAHTJEVI ZA VETERINARSKE LJEKOVE, OSIM IMUNOLOŠKIH VETERINARSKIH LJEKOVA

Za veterinarske lijekove, osim imunoloških veterinarskih lijekova primjenjuju se zahtjevi navedeni u ovoj Glavi, osim ako nije drugačije propisano u Glavi III ovog Priloga.

DIO 1

SAŽETAK DOSIJEJA

A. ADMINISTRATIVNI PODACI

Veterinarski lijek za koji se podnosi zahtjev, identifikuje se nazivom lijeka, nazivom aktivne/ih supstance/i, jačinom, farmaceutskim oblikom, putem i načinom primjene i opisom konačnog izgleda proizvoda, uključujući pakovanje, obilježavanje i uputstvo za lijek.

U zahtjevu se navodi naziv i adresa podnosioca zahtjeva, naziv i adresa proizvođača, mjesta uključena u različite faze proizvodnje, ispitivanja i stavljanja u promet lijeka (uključujući proizvođača gotovog proizvoda i proizvođača aktivne supstance) i, gdje je to primjenjivo, naziv i adresa uvoznika.

Podnosilac zahtjeva navodi broj i naslove volumena dostavljene dokumentacije i ako dostavlja uzorke, treba da navede o kojim je uzorcima riječ.

Uz administrativne podatke prilaže se i dokaz da proizvođač ima dozvolu za proizvodnju lijeka za koji se zahtjev podnosi, listu zemalja u kojima lijek ima dozvolu za stavljanje u promet, kopije svih sažetaka karakteristika lijeka odobrenih u državama Evropske unije, i listu zemalja u kojima je zahtjev podnešen ili odbijen.

B. SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA, OBILJEŽAVANJE I UPUTSTVO ZA LIJEK

Podnosilac zahtjeva predlaže Sažetak karakteristika lijeka u skladu sa Prilogom 1 tačka B) ovog pravilnika.

Predloženi tekst unutrašnjeg i spoljašnjeg pakovanju se priprema u skladu sa posebnim propisom kojim je regulisan sadržaj i način obilježavanja pakovanja veterinarskog lijeka, zajedno sa uputstvom, ako je ono obavezno u skladu sa propisom kojim je regulisan sadržaj i način obilježavanja pakovanja veterinarskog lijeka. Podnosilac zahtjeva dodatno dostavlja jedan ili više uzoraka ili grafičkih prikaza konačnog izgleda veterinarskog lijeka na jeziku koji je u službenoj upotrebi u Crnoj Gori. Grafički prikaz se može dostaviti u crno-bijeloj tehnici i u elektronskom obliku, uz saglasnost Agencije.

C. DETALJNI EKSPERTSKI SAŽECI

Uz zahtjev za dobijanje dozvole za stavljanje u promet veterinarskog lijeka dostavljaju se detaljni ekspertske sažeci o rezultatima farmakoloških ispitivanja (fizičko-hemijskih, bioloških ili mikrobioloških), ispitivanja bezbjednosti i rezidua, pretkliničkih i kliničkih ispitivanja i ispitivanja procjene mogućih rizika koji veterinarski lijek predstavlja za životnu sredinu.

Svaki detaljni ekspertske sažetak priprema se uzimajući u obzir naučna saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva. On sadrži procjenu različitih testova i ispitivanja, koji su sastavni dio dokumentacije za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, i obrađuje sva pitanja od značaja za procjenu kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka. Sažetak daje detaljne rezultate ispitivanja i precizne bibliografske reference.

Svi važni podaci objedinjuju se u prilogu, po mogućnosti u tabelarnom ili grafičkom obliku. Detaljni ekspertske sažeci i prilozi treba precizno da upućuju na podatke u glavnoj dokumentaciji.

Detaljni ekspertske sažeci treba da budu potpisani i datirani, i da sadrže podatak o stručnoj kvalifikaciji, obuci i radnom iskustvu autora izvještaja. Potrebno je jasno naznačiti profesionalni odnos autora i podnosioca zahtjeva.

Ako je aktivna supstanca bila uključena u lijek za humanu upotrebu koji je odobren u skladu sa zahtjevima iz Priloga 2 ovog pravilnika, ekspertske sažetak o kvalitetu iz Modula 2 Odjeljak 2.3. tog Priloga, može da zamijeni izvještaj o dokumentaciji koja se odnosi na aktivnu supstancu ili lijek.

Ako je Agencija odobrila da se hemijski, farmaceutski i biološko/mikrobiološki podaci za gotovi lijek mogu uključiti u dokumentaciju isključivo u CTD formatu, detaljni ekspertske sažeci o rezultatima farmaceutskih ispitivanja mogu se prikazati u Sažetku o kvalitetu lijeka (engl. Quality overall summary).

Za zahtjeve za manje zastupljene vrste životinja ili indikacije, može se koristiti Sažetak o kvalitetu lijeka bez prethodnog odobrenja Agencije.

DIO 2

FARMACEUTSKI PODACI (FIZIČKO-HEMIJSKI, BIOLOŠKI ILI MIKROBIOLOŠKI PODACI (KVALITET))

Opšti principi i zahtjevi

Pojedinosti i dokumentacija o rezultatima farmaceutskih (fizičko-hemijskih, bioloških ili mikrobioloških) ispitivanja koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet veterinarskog lijeka podnose se u skladu sa zahtjevima iz ovog dijela.

Farmaceutski (fizičko-hemijski, biološki ili mikrobiološki) podaci za aktivnu supstancu i za gotov veterinarski lijek uključuju podatke o proizvodnom procesu, karakterizaciji i osobinama, postupcima i zahtjevima kontrole kvaliteta, stabilnosti, kao i opisu sastava, razvoju i pakovanju veterinarskog lijeka.

Primjenjive su sve monografije, uključujući opšte monografije i opšta poglavlja evropske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije.

Svi postupci ispitivanja treba da ispunjavaju kriterijime za analizu i kontrolu kvaliteta polaznih materijala i gotovog proizvoda i uzimaju u obzir uspostavljene smjernice i zahtjeve. Prilažu se rezultati validacije.

Svi postupci ispitivanja opisuju se detaljno, kako bi se mogli ponoviti u kontrolnim ispitivanjima koja se vrše na zahtjev Agencije; posebni uređaji i oprema koja bi se mogla koristiti detaljno se opisuje i po mogućnosti šematski prikazuje. Ako je potrebno, formule laboratorijskih reagensa se upotpunjuju postupkom pripreme. Ako se radi o analitičkim postupcima koji su uključeni u evropsku farmakopeju ili drugu farmakopeju važeću u nekoj od zemalja Evropske unije, umjesto opisa se može navesti precizno upućivanje na određenu farmakopeju.

Po potrebi se koristi hemijski i biološki referentni materijal evropske farmakopeje. Ako se koriste drugi referentni preparati i standardi, oni se detaljno identifikuju i opisuju.

Ako je aktivna supstanca bila uključena u lijek za humanu upotrebu koji je odobren u skladu sa zahtjevima Priloga 2 ovog pravilnika, hemijski, farmaceutski i biološki/mikrobiološki podaci navedeni u Modulu 3 tog Priloga, po potrebi, mogu da zamijene dokumentaciju koja se odnosi na aktivnu supstancu ili gotovi lijek.

Hemijski, farmaceutski i biološki/mikrobiološki podaci za aktivnu supstancu ili gotovi lijek mogu se uključiti u dokumentaciju u CTD formatu samo ako je Agencija dozvolila tu mogućnost.

U slučaju podnošenja zahtjeva za manje zastupljene vrste životinja ili indikacije, CTD format se može koristiti bez prethodnog odobrenja Agencije.

A. PODACI O KVALITATIVNOM I KVANTITATIVNOM SASTAVU

1. Kvalitativni podaci

“Kvalitativni sastav” sastojaka lijeka podrazumijeva navođenje ili opis:

- 1) aktivne/ih supstance/i,
- 2) sastojaka pomoćnih supstanci (ekscipijenasa), bez obzira na vrstu ili upotreblijenu količinu, uključujući boje, konzervanse, adjuvanse, stabilizatore, sredstva za zgušnjavanje, emulgatore, pojačivače ukusa i aromatične supstance,
- 3) sastojaka omotača veterinarskog lijeka, koji životinje gutaju ili im se daju na neki drugi način, kao što su kapsule, želatinske kapsule.

Ovi podaci se dopunjuju bitnim podacima o unutrašnjem i po potrebi spoljašnjem pakovanju, a ako je potrebno, i o načinu zatvaranja, zajedno sa podacima o dodatnoj opremi za upotrebu ili davanje lijeka, koja se isporučuje zajedno sa lijekom.

2. Uobičajena terminologija

Uobičajena terminologija koja se koristi prilikom opisivanja sastojaka veterinarskog lijeka podrazumijeva:

- 1) kod supstanci koje se nalaze u evropskoj farmakopeji ili farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije, glavni naslov u zaglavlju monografije sa pozivom na navedenu farmakopeju,
- 2) kod ostalih supstanci, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koje je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija, koji može biti povezan sa drugim nezaštićenim nazivom ili u nedostatku istog, tačnu naučnu oznaku; konstituenti koji nemaju međunarodni nezaštićeni

naziv niti tačnu naučnu oznaku opisuju se izjavom kako i od čega su pripremljeni, dopunjenom, po potrebi i drugim relevantnim podacima,

3) kod boja, oznaku 'E' u skladu sa posebnom propisom kojim su regulisani aditivi koji se mogu koristiti u hrani.

3. Kvantitativni podaci

3.1. Za podatke o kvantitativnom sastavu svih aktivnih supstanci veterinarskog lijeka, u zavisnosti od farmaceutskog oblika, navodi se masa ili broj jedinica biološke aktivnosti, po jedinici doze ili jedinici mase ili zapremine svake aktivne supstance.

Jedinice biološke aktivnosti koriste se za supstance koje se ne mogu hemijski definisati. Koristi se međunarodna jedinica biološke aktivnosti koju je definisala Svjetska zdravstvena organizacija, ako postoji. Ako nije definisana međunarodna jedinica, jedinice biološke aktivnosti izražavaju se na način da daju nedvosmislene podatke o aktivnosti supstanci koristeći, jedinice evropske farmakopeje, gdje je to primjenjivo.

Po mogućnosti treba naznačiti biološku aktivnost po jedinici mase ili zapremine. Ovaj podatak se dopunjuje:

1) za jednodozne preparate - masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake aktivne supstance u pojedinačnom pakovanju, uzimajući u obzir korisnu zapreminu lijeka, po potrebi nakon rekonstitucije,

2) za veterinarske lijekove koji se primjenjuju u obliku kapi - masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake aktivne supstance u kapi ili u broju kapi koji odgovara 1 ml ili 1 g pripravka, – za sirupe, emulzije, preparate u granulama i ostale farmaceutske oblike koji se daju u mjerenim količinama - masom ili jedinicama biološke aktivnosti svake aktivne supstance po mjerenoj količini.

3.2. Aktivne supstance u obliku jedinjenja ili derivata opisuju se kvantitativno po ukupnoj masi, a ako je potrebno ili relevantno, po masi aktivnog djela ili djelova molekula.

3.3. Za veterinarske lijekove koji sadrže aktivnu supstancu za koju se prvi put podnosi zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, izjava o količini aktivne supstance koja je so ili hidrat sistematski se izražava masom aktivnog dijela ili dijelova molekula. Svi naknadno odobreni veterinarski lijekovi treba da imaju na isti način izražen kvantitativni sastav za istu aktivnu supstancu.

4. Razvoj lijeka

Daje se objašnjenje za odabir sastava, sastojaka, unutrašnje pakovanje, moguće dalje pakovanje, spoljašnje pakovanje ako je potrebno, namjeravana uloga pomoćnih supstanci u gotovom proizvodu i metod proizvodnje gotovog proizvoda. Objašnjenje se podupire naučnim podacima o razvoju lijeka. Navodi se višak (*engl. overage*) uz obrazloženje. Dokazuje se da su mikrobiološke karakteristike (mikrobiološka čistoća i antimikrobna aktivnost) i uputstvo za upotrebu odgovarajući za namjeravanu upotrebu veterinarskog lijeka, kako je navedeno u dokumentaciji koja se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet.

B. OPIS PROIZVODNOG PROCESA

Navodi se ime, adresa i odgovornost svakog proizvođača i svakog mjesta proizvodnje ili pogona uključenog u proizvodnju i ispitivanje.

Opis proizvodnog procesa koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet se izrađuje na način da daje odgovarajuću sliku o prirodi primijenjenih postupaka.

Opis proizvodnog procesa uključuje najmanje:

1) navođenje različitih faza proizvodnje kako bi se moglo ocijeniti da li proces primijenjen u proizvodnji farmaceutskog oblika može da dovede do neželjenih promjena.

2) ako se radi o neprekidnoj proizvodnji puni detalji o preduzetim mjerama opreza kako bi se osigurala homogenost gotovog proizvoda,

- 3) stvarnu proizvodnu formulu sa kvantitativnim podacima svih korišćenih supstanci, pri čemu se količine pomoćnih supstanci daju u približnim vrijednostima mjeri u kojoj to zahtijeva farmaceutski oblik; navode se i sve supstance koje se mogu izgubiti tokom proizvodnje; višak (engl. overage) se navodi i obrazlaže,
- 4) izjava o fazama proizvodnje u kojima se vrši uzorkovanje za *in procesnu* kontrolu i primijenjene granične vrijednosti, ako drugi podaci iz priložene dokumentacije pokazuju da su takva ispitivanja potrebna za kontrolu kvaliteta gotovog proizvoda,
- 5) eksperimentalne studije validacije proizvodnog procesa i po potrebi, šeme postupka validacije za proizvodni opseg serije,
- 6) za sterilne proizvode, ukoliko se za uslove sterilizacije koriste ne- farmakopejski standardi, podaci o procesu sterilizacije i/ili aseptičnim postupcima koji se koriste.

C. KONTROLA POLAZNIH SUPSTANCI

1. Opšti zahtjevi

U smislu ove tačke “polazni materijali” su svi sastojci veterinarskog lijeka i po potrebi, njegovo pakovanje sa zatvaračem, iz tačke 1. Odjeljka A ovoga dijela.

Dokumentacija uključuje specifikacije i podatke o ispitivanjima koja se obavljaju radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala.

Rutinska ispitivanja svake serije polaznih materijala obavljaju se na način kako je navedeno u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet. Ako se koriste drugačija ispitivanja od navedenih u farmakopeji, dokazuje se da kvalitet polaznih materijala ispunjava zahtjeve te farmakopeje.

Ako je za neki polazni materijal, aktivnu supstancu ili pomoćnu supstancu evropski Direktorat za kvalitet lijekova i zdravstvenu zaštitu (u daljem tekstu: EDQM) (engl. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) izdao Sertifikat o usklađenosti (u daljem tekstu: CEP) (engl. *Certificate of Suitability*), taj sertifikat upućuje na odgovarajuću monografiju evropske farmakopeje.

Kada se poziva na CEP, proizvođač pisanim putem podnosiocu zahtjeva daje garanciju da proizvodni proces nije modifikovan od kada je EDQM izdao CEP.

Za polazne materijale dostavljaju se sertifikati analize, kako bi se dokazala usklađenost sa definisanim specifikacijama.

1.1. Aktivna supstanca

Za svakog proizvođača i sva predložena mjesta proizvodnje ili objekte uključene u proizvodnju i ispitivanje aktivnih supstanci navodi se naziv, adresa i odgovornost.

Proizvođač aktivne supstance ili podnosilac zahtjeva, mogu da se dogovore da proizvođač aktivne supstance dostavi direktno Agenciji podatke o dobro poznatoj aktivnoj supstanci u formi dosijea o aktivnoj supstanci (engl. *Active Substance Master File*), koji sadrži sljedeće podatke:

- 1) detaljan opis proizvodnog procesa,
- 2) opis kontrole kvaliteta tokom proizvodnje,
- 3) opis validacije proizvodnog procesa.

U tom slučaju proizvođač dostavlja podnosiocu zahtjeva sve podatke koji bi mu mogli biti potrebni za preuzimanje odgovornosti za veterinarski lijek. Proizvođač pisanim putem potvrđuje podnosiocu zahtjeva da će obezbijediti konzistentnost serija i da neće mijenjati proizvodni proces ili specifikacije, bez prethodnog obavještanja podnosioca zahtjeva. Dokumentacija i podaci uz zahtjev za takvu promjenu dostavljaju se Agenciji i podnosiocu zahtjeva ako su dio njegovog dosijea o aktivnoj supstanci ili ASMF.

Ako nije dostupan CEP, dostavljaju se podaci o proizvodnom procesu, kontroli kvaliteta i nečistoćama, kao i dokazi o molekularnoj strukturi:

1. Podaci o proizvodnom procesu uključuju opis proizvodnje aktivne supstance kao obavezu podnosioca zahtjeva za proizvodnju aktivne supstance. Navode se polazne supstance koje su

potrebne za proizvodnju aktivne supstance, navodeći gdje se svaka od njih koristi u proizvodnom procesu. Dostavljaju se podaci o kvalitetu i kontroli tih supstanci, kao i podaci koji pokazuju da supstance ispunjavaju odgovarajuće standarde za njihovu namjenu.

2. Podaci o kontroli kvaliteta treba da sadrže ispitivanja (uključujući kriterijume prihvatljivosti) koja se vrše u svakoj kritičnoj fazi, podatke o kvalitetu i kontroli međuproizvoda i validaciju i/ili evaluaciju postupka proizvodnje, kao i podatke o validaciji analitičkih metoda primijenjenih na aktivnu supstancu.

3. Podaci o nečistoćama opisuju predvidljive nečistoće sa nivoima i porijeklom zapaženih nečistoća. Kada je to potrebno, oni sadrže i podatke o bezbjednosti tih nečistoća.

4. Za biotehnoške veterinarske lijekove, dokaz molekularne strukture uključuje šematski prikaz, redosled aminokiselina i relativnu molekulsku masu.

1.1.1. Aktivna supstanca opisana u farmakopeji

Na sve aktivne supstance primjenjuju se opšte i posebne monografije evropske farmakopeje, ako su u njima navedene.

Smatraće se da sastojci koji ispunjavaju zahtjeve evropske farmakopeje ili farmakopeje važeće u nekoj od zemalja Evropske unije, u dovoljnoj mjeri ispunjavaju zahtjeve za opis metoda ispitivanja koje koristi proizvođač. U ovom slučaju, opis analitičkih metoda i postupaka može se u svakom odgovarajućem odjeljku zamijeniti odgovarajućim upućivanjem na navedenu farmakopeju.

Kada specifikacija u monografiji Evropske farmakopeje ili farmakopeje važeće u nekoj od zemalja Evropske nije dovoljna da obezbijedi kvalitet supstance, Agencija može da traži od podnosioca zahtjeva druge odgovarajuće specifikacije, uključujući granice za specifične nečistoće sa validiranim postupcima ispitivanja.

O ovoj odluci Agencija obavještava nadležni organ odgovoran za navedenu farmakopeju i dostavlja detalje o navodnom nedostatku i primijenjenim dodatnim specifikacijama.

Ako ne postoji monografija Evropske farmakopeje za neku aktivnu supstancu, a ta aktivna supstanca je opisana u farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske, primjenjuje se ta monografija.

Ako aktivna supstanca nije opisana ni u Evropskoj niti u farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije, može se prihvatiti usaglašenost sa monografijom farmakopeje neke zemlje koja nije u Evropskoj uniji ako se dokaže njena podobnost; u ovom slučaju podnosilac zahtjeva dostavlja kopiju monografije, po potrebi sa prevodom. Dostavljaju se podaci koji pokazuju da monografijom može na odgovarajući način da se kontroliše kvalitet aktivne supstance.

1.1.2. Aktivna supstanca koja nije opisana u farmakopeji

Sastojci koji nisu dati ni u jednoj farmakopeji opisuju se u obliku monografije pod sljedećim naslovima:

1) naziv sastojka, koji ispunjava uslove iz tačke 2 Odjeljka A ovoga Dijela, dopunjuje se trgovačkim ili naučnim sinonimima;

2) definicija supstance, data u obliku sličnom obliku koji se koristi u evropskoj farmakopeji, sa potrebnim objašnjenjima, naročito molekulske strukture. Ako se supstance mogu opisati samo po proizvodnom procesu, opis treba da bude dovoljno detaljan da karakteriše supstancu koja ima stalni sastav i dejstvo;

3) metode identifikacije mogu se opisati u obliku kompletnih tehnika koje se primjenjuju za proizvodnju supstance i u obliku ispitivanja koja bi trebalo da se izvode rutinski;

4) ispitivanja za utvrđivanje čistoće opisuju se u odnosu na svaku pojedinačnu predviđenu nečistoću, naročito onu koja bi mogla da ima štetno dejstvo, i po potrebi, onu koja bi, imajući u vidu kombinaciju supstanci na koje se zahtjev odnosi, mogla da negativno utiče na stabilnost lijeka ili poremeti analitičke rezultate;

5) ispitivanja i granične vrijednosti za kontrolu relevantnih parametara za gotovi proizvod, kao što su veličina čestica i sterilnost se opisuju, a kada je potrebno metode validiraju;

6) kod složenih supstanci biljnog ili životinjskog porijekla, potrebno je razlikovati slučaj u kojem višestruko farmakološko dejstvo zahtijeva hemijsku, fizičku ili biološku kontrolu glavnih supstanci i slučaj kad se radi o supstancama koje sadrže jednu ili više grupa sastojaka sličnog dejstva za koje se može prihvatiti jedan sveobuhvatni metod ispitivanja.

Navedeni podaci treba da pokažu da su predložena ispitivanja dovoljna za kontrolu kvaliteta aktivne supstance poznatog porijekla.

1.1.3. Fizičko-hemijske osobine koje mogu da utiču na biološku raspoloživost

Podaci o aktivnoj supstanci od kojih zavisi biološka raspoloživost veterinarskog lijeka, bez obzira da li su navedeni u farmakopejama, dostavljaju se kao dio opšteg opisa aktivnih supstanci, i to:

- 1) kristalni oblik i koeficijent rastvorljivosti,
- 2) veličina čestica, gdje je primjenjivo, nakon pulverizacije,
- 3) stepen hidratacije,
- 4) ulje/voda particioni koeficijent,
- 5) pK/pH vrijednosti.

Prve tri alineje ovog odjeljka se ne primjenjuju na supstance koje se koriste samo u rastvoru.

1.2. Ekscipijensi

Na sve supstance koje se pojavljuju u evropskoj farmakopeji primjenjuju se njene opšte i posebne monografije.

Pomoćne supstance treba da ispunjavaju zahtjeve odgovarajuće monografije evropske farmakopeje. Ako odgovarajuća monografija ne postoji, moguće je upućivanje na farmakopeju važeću u nekoj od zemalja Evropske unije. U nedostatku takve monografije moguće je upućivanje na farmakopeju neke zemlje van Evropske unije, a njena podobnost se dokazuje. Kada je potrebno, zahtjeve monografije dopunjuju dodatna ispitivanja za kontrolu parametara kao što je veličine čestica, sterilnost, rezidualni rastvarači. U nedostatku monografije farmakopeje, predlaže se i opravdava specifikacija. Prate se zahtjevi za specifikaciju aktivne supstance iz tačke 1.1.2. (od 1 do 5) ovog Dijela. Dostavljaju se predložene metode i njihovi validacioni podaci.

Boje koja se ugrađuju u veterinarski lijek treba da ispunjavaju zahtjeve posebnog propisa kojim su regulisani aditivi koji se mogu koristiti u hrani, osim za određene veterinarske lijekove za lokalnu primjenu, kao što su insekticidne ogrlice i ušne markice, kod kojih je primjena drugih boja opravdana.

Boje treba da ispunjavaju kriterijume za čistoću u skladu sa prilogom posebnog propisa kojim su regulisani aditivi koji se mogu koristiti u hrani.

Za nove pomoćne supstance, odnosno pomoćne supstance koji se prvi put koriste u veterinarskom lijeku ili sa novim putem primjene, potrebno je navesti podatke o proizvodnji, karakterizaciji i ispitivanjima, sa unakrsnim referencama koje podržavaju podatke o bezbjednosti i kliničke i pretkliničke podatke.

1.3. Materijal za pakovanje (Sistem zatvaranja kontejnera)

1.3.1. Aktivna supstanca

Za aktivnu supstancu se daju podaci o sistemu zatvaranja pakovanja. Nivo traženih podataka određuje se prema fizičkom stanju aktivne supstance (tečnost, čvrsti farmaceutski oblik).

1.3.2. Gotov proizvod

Za gotov proizvod se daju podaci o sistemu zatvaranja pakovanja. Količina traženih podataka određuje se prema načinu primjene veterinarskog lijeka i prema fizičkom stanju proizvoda (tečnost, čvrst farmaceutski oblik).

Pakovni materijal treba da ispunjava zahtjeve odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje ili, ako takva monografija ne postoji, farmakopeje važeće u nekoj od zemalja Evropske unije. U nedostatku takve monografije moguće je upućivanje na farmakopeju neke zemlje van Evropske unije, a njena podobnost se dokazuje.

U nedostatku monografije farmakopeje, za pakovni materijal se predlaže i opravdava specifikacija.

Prikazuju se naučni podaci o izboru i podobnosti pakovnog materijala.

Za nove pakovne materijale u kontaktu sa lijekom, prilažu se podaci o sastavu, proizvodnji i bezbjednosti.

Za svaki uređaj za doziranje ili primjenu koji se isporučuje sa veterinarskim lijekom, obazbeđuju se specifikacije i, ako je potrebno, performanse.

1.4. Supstance biološkog porijekla

Ako se u proizvodnji veterinarskog lijeka koriste polazni materijali kao što su mikroorganizami, tkiva biljnog ili životinjskog porijekla, ćelije ili tjelesne tečnosti (uključujući krv) humanog ili životinjskog porijekla ili biotehnološke ćelije, opisuje se i dokumentuje porijeklo i istorija polaznih materijala.

Opis polaznog materijala uključuje strategiju proizvodnje, postupke prečišćavanja /inaktivacije i validacije i kontrolu tokom proizvodnje kako bi se obezbijedio kvalitet, bezbjednost i konzistentnost serija gotovog proizvoda.

Kada se koriste banke ćelija, dokazuje se da su ćelije ostale nepromijenjene na nivou pasaže koja se koristi za proizvodnju i nakon proizvodnje.

Materijali za zasađivanje, banke ćelija i grupni uzorci ("pulovi—) seruma i, kada je to moguće, polazni materijali od kojih se oni dobijaju, ispituju se na prisustvo stranih agensa.

Kada se koriste polazni materijali životinjskog ili humanog porijekla opisuju se mjere kojima se obezbjeđuje odsustvo od potencijalnih patogenih agensa.

Ako se prisustvo potencijalnih spoljašnjih patogenih agensa ne može izbjeći, materijal se upotrebljava samo kada dalja prerada obezbjeđuje njihovu eliminaciju i/ili inaktivaciju, što se validira.

Dostavljena dokumentacija treba da pokaže da sjemenski materijali, sjemenske ćelije, serije seruma i ostali materijal životinjskog porijekla relevantan za prenos TSE ispunjavaju zahtjeve Smjernica o smanjenju rizika od prenosa uzročnika spongiformne encefalopatije životinja putem humanih i veterinarskih lijekova Evropske Komisije (engl. *Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*), kao i sa odgovarajućom monografijom evropske farmakopeje. Za dokazivanje usaglašenosti se može koristiti CEP izdat od EDQM, sa upućivanjem na odgovarajuću monografiju evropske farmakopeje.

D. KONTROLA MEĐUPROIZVODA

Dokumentacija uključuje podatke o kontrolnim ispitivanjima proizvoda koja se mogu vršiti u međufazama proizvodnog procesa, kako bi se obezbijedila konzistentnost tehničkih karakteristika i proizvodnog procesa.

Ispitivanja iz stava 1 ove tačke su neophodna za provjeru usaglašenosti veterinarskog lijeka sa formulacijom ukoliko, izuzetno, podnosilac zahtjeva predloži analitički metod za ispitivanje gotovog proizvoda koji ne uključuje ispitivanja svih aktivnih supstanci (ili svih pomoćnih supstanci sa istim zahtjevima kao i aktivne supstanca).

Navedeno se primjenjuje kada kontrola kvaliteta gotovog proizvoda zavisi od kontrolnih ispitivanja u toku proizvodnog procesa, naročito ako je supstanca definisana proizvodnim postupkom.

Ako se međuproizvod može čuvati prije dalje prerade ili prije prvog sastavljanja, definiše se rok upotrebe međuproizvoda na osnovu podataka dobijenih iz studija stabilnosti.

E. ISPITIVANJA GOTOVOG PROIZVODA

U smislu kontrole gotovog proizvoda, serija gotovog proizvoda obuhvata sve jedinice farmaceutskog oblika koje su napravljene iz iste početne količine materijala i koje su prošle iste serije proizvodnje i/ili sterilizacije ili, za kontinuirani proces proizvodnje sve jedinice proizvedene u određenom vremenskom periodu.

U zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet navode se sva rutinska ispitivanja na svakoj seriji gotovog proizvoda. Navodi se učestalost ispitivanja koja se ne sprovode rutinski. Treba da se navedu dozvoljene granice za i dozvoljene granice za puštanje serije u promet. Dokumentacija uključuje podatke o kontrolnim ispitivanjima gotovog proizvoda prije stavljanja u promet, u skladu sa zahtjevima iz ove tačke.

Na sve proizvode se primjenjuju odredbe odgovarajućih monografija evropske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije, ako su ti proizvodi u njima definisani.

Ako su postupci ispitivanja ili granične vrijednosti drugačiji od navedenih u odgovarajućim monografijama evropske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije, dostavlja se dokaz da bi gotovi proizvod, ako bi se ispitivao u skladu sa tim monografijama, ispunjavao zahtjeve kvaliteta date farmakopeje za dati farmaceutski oblik.

1. Opšte karakteristike gotovog proizvoda

U ispitivanja gotovog proizvoda uvijek se uključuju određena ispitivanja opštih karakteristika proizvoda. Ispitivanja treba da se odnose na kontrolu prosječne mase i maksimalnih odstupanja (devijacija), na mehanička, fizička i mikrobiološka ispitivanja, organoleptičke osobine, fizičke osobine kao što su gustina, pH, indeks refrakcije, kad god je to primjenjivo. Za svaku od ovih karakteristika, u svakom pojedinačnom slučaju, podnosilac zahtjeva treba da navede standarde i granice tolerancije.

Kada uslovi ispitivanja i, po potrebi, korišćena oprema/ aparati i standardi nisu navedeni u Evropskoj farmakopeji ili farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije, dostavlja se detaljan opis, kao i u slučaju kada metode propisane navedenim farmakopejama nisu primjenljive.

Za čvrste farmaceutske oblike koji se moraju primjenjivati peroralno sprovode se in vitro studije o oslobađanju i stepenu disolucije aktivne supstance, osim ako nije drugačije opravdano. Navedene studije se sprovode i za druge načine primjene, ako Agencija smatra da je to potrebno.

2. Identifikacija i utvrđivanje aktivne supstance

Aktivna supstanca identifikuje se i analizira na reprezentativnom uzorku uzetom iz proizvodne serije ili na određenom broju doznih jedinica koje se analiziraju pojedinačno.

Maksimalno dozvoljena granica odstupanja sadržaja aktivne supstance u gotovom proizvodu ne smije biti veće od $\pm 5\%$ u trenutku proizvodnje, osim ako za veće odstupanje ne postoji odgovarajuće obrazloženje.

Na osnovu ispitivanja stabilnosti, proizvođač predlaže i opravdava maksimalno dozvoljene granice odstupanja u sadržaju aktivne supstance u gotovom proizvodu do kraja predloženog roka upotrebe.

U određenim slučajevima, kod naročito kompleksnih smješa, kada je za ispitivanje aktivnih supstanci koje su vrlo brojne ili prisutne u vrlo malim količinama potrebno složeno ispitivanje koje je teško sprovesti za svaku proizvodnu seriju, može se izostaviti ispitivanja jedne ili više aktivnih supstanci u gotovom proizvodu, pod izričitim uslovom da se ta ispitivanja obave u međufazi procesa proizvodnje. Ova pojednostavljena metoda se ne može proširiti na karakterizaciju navedenih supstanci, i dopunjuje se metodom kvantitativnog određivanja koja omogućuje Agenciji provjeru usaglašenosti lijeka sa njegovom specifikacijom nakon stavljanja u promet.

Kada fizičko-hemijske metode ne mogu da obezbijede odgovarajuće podatke o kvalitetu proizvoda, biološko ispitivanje in vivo ili in vitro je obvezno. Takva analiza, kada je moguće, uključuje referentne materijale i statističku analizu koja omogućava izračunavanje granica pouzdanosti. Ako se ova ispitivanja ne mogu sprovesti na gotovom proizvodu, mogu se vršiti u međufazi, što kasnije u proizvodnom procesu.

Ukoliko tokom proizvodnje gotovog proizvoda dođe do njegovog raspadanja (degradacije), navode se maksimalni prihvatljivi nivoi pojedinačnih i ukupnih produkata razgradnje odmah nakon proizvodnje.

Ako podaci iz Odjeljka B ovog Dijela pokazuju znatno prekoračenje (predoziranje) aktivne supstance tokom proizvodnje lijeka, ili podaci o stabilnosti pokazuju da se količina aktivne supstance smanjuje tokom čuvanja, opis kontrolnih ispitivanja gotovog proizvoda uključuje, gdje je potrebno, hemijsko i po potrebi toksikološko-farmakološko istraživanje promjena do kojih je došlo kod aktivne supstance i, po mogućnosti, karakterizaciju i/ili utvrđivanje produkata razgradnje.

3. Identifikacija i sadržaj pomoćnih supstanci (ekscipijenasa)

Identifikacija i ispitivanja gornjih i donjih granica su obvezna za svaki pojedinačni antimikrobni konzervans i za svaku pomoćnu supstancu na koju može da utiče biološka raspoloživost aktivne supstance, osim ako biološka raspoloživost nije garantovana drugim odgovarajućim ispitivanjima. Identifikacija i ispitivanja gornjih granica su obvezna za svaki antioksidans i pomoćnu supstancu koji mogu negativno da utiču na fiziološke funkcije, uz uključeno ispitivanje donje granice za antioksidanse u vrijeme oslobađanja.

4. Ispitivanja bezbjednosti

Pored rezultata toksikološko-farmakoloških ispitivanja koji se prilažu zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, u analitičke podatke se uključuju podaci o ispitivanju bezbjednosti, kao što su ispitivanja sterilnosti i bakterijskih endotoksina, kada se ta ispitivanja moraju izvršiti rutinski, kako bi se proverio kvalitet proizvoda.

F. TESTOVI STABILNOSTI

1. Aktivna supstanca

Za aktivnu supstancu se navodi period ponovnog ispitivanja (retestiranja) i uslovi čuvanja, osim u slučaju kada je aktivna supstanca predmet monografije u evropskoj farmakopeji i proizvođač gotovog proizvoda u potpunosti ponovo ispituje aktivnu supstancu neposredno prije njene upotrebe za proizvodnju gotovog proizvoda.

Podaci o stabilnosti se dostavljaju kao podrška definisanog perioda retestiranja i uslova čuvanja. Dostavljaju se rezultati ispitivanja stabilnosti, uključujući podatke o korišćenim protokolima, analitičkim procedurama i njihova validacija. Prilaže se protokol o ispitivanju stabilnosti i izjava o planiranim ispitivanjima stabilnosti.

Ako je za aktivnu supstancu priložen CEP, u kome se navodi re test period i uslovi čuvanja, nije potrebno dostaviti podatke o stabilnosti za aktivnu supstancu.

2. Gotov proizvod

Za gotov proizvod dostavlja se opis ispitivanja na osnovu kojih je podnosilac zahtjeva odredio rok upotrebe, preporučene uslove čuvanja i specifikacije po isteku roka upotrebe.

Dostavljaju se i podaci o vrsti sprovedenih studija stabilnosti, korišćenih protokola i analitičkih procedura i njihove validacije, sa detaljnim rezultatima.

Ukoliko gotov proizvod zahtijeva rastvaranje (rekonstituciju) ili razblaživanje prije primjene, potrebni su podaci o predloženom roku upotrebe i specifikacija za rekonstituisani/ razblaženi proizvod, uz odgovarajuće podatke o stabilnosti.

U slučaju višedoznog pakovanja, gdje je relevantno, prikazuju se podaci o stabilnosti radi opravdavanja roka upotrebe proizvoda nakon prvog otvaranja i definiše specifikacija tokom upotrebe (engl. in-use specification).

Ako je gotov proizvod podložan brzom razgradnji, podnosilac zahtjeva to navodi i opisuje metode identifikacije i postupke ispitivanja.

Zaključci treba da sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok upotrebe i, po potrebi, rok upotrebe nakon prvog otvaranja u preporučenim uslovima čuvanja i specifikacije gotovog proizvoda po isteku roka upotrebe i po potrebi, rok upotrebe nakon prvog otvaranja gotovog proizvoda pod ovim preporučenim uslovima čuvanja.

Navodi se maksimalni prihvatljivi nivo nečistoća ili degradacionih proizvoda po isteku roka upotrebe.

Kada se smatra da postoji rizik od uzajamnog dejstva (interakcije) između lijeka i pakovanja, dostavlja se studija interakcije proizvoda i pakovanja, naročito ako se radi o preparatima u obliku injekcije.

Prilaže se i opis održavanja stabilnosti sa sažetkom protokola.

G. OSTALI PODACI

Podaci o kvalitetu veterinarskog lijeka koji nisu obuhvaćeni prethodnim odjeljcima mogu se uključiti u dokumentaciju.

Za premiks za mediciniranu hranu (proizvod namijenjen za miješanje sa hranom za životinje), dostavljaju se podaci o njegovom udjelu, uputstvu za miješanje (inkorporaciju), homogenosti u hrani za životinje, kompatibilnosti/prikladnosti za hranu za životinje, stabilnosti unutar hrane za životinje i predloženi rok upotrebe. Dostavlja se i specifikacija za mediciniranu hranu za životinje, proizvedenu upotrebom navedenih premiksa u skladu sa predloženim uputstvima za uporabu.

DIO 3

ISPITIVANJE BEZBJEDNOSTI I REZIDUA

Podaci i dokumentacija koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet dostavljaju se u skladu sa zahtjevima navedenim u ovom dijelu.

A. Ispitivanje bezbjednosti

POGLAVLJE I IZVOĐENJE ISPITIVANJA

Dokumentacija o bezbjednosti treba da pokaže:

- 1) moguću toksičnost veterinarskog lijeka i sva štetna i neželjena dejstva koji mogu da nastanu pod predloženim uslovima upotrebe na životinjama; oni se ocjenjuju u odnosu na ozbiljnost patološkog stanja,
- 2) moguća štetna dejstva rezidua veterinarskih lijekova ili supstanci u hrani dobijenoj od liječenih životinja na ljude, i teškoće koje rezidue mogu da izazovu u industrijskoj preradi hrane,
- 3) moguće opasnosti do kojih može doći zbog izloženosti ljudi veterinarskom lijeku, na primjer prilikom davanja životinjama,
- 4) mogući rizici po životnu sredinu od upotrebe veterinarskog lijeka.

Svi rezultati treba da budu pouzdani i opšteprihvatljivi. Kad je potrebno, koriste se matematički i statistički postupci prilikom razrade eksperimentalnih metoda i ocjene rezultata. Dodatno se dostavljaju podaci o mogućem terapijskom dejstvu lijeka i rizicima vezanim za njegovu upotrebu.

U nekim slučajevima može biti potrebno ispitivanje metabolita polaznog jedinjenja, ako predstavljaju rezidue od značaja za zabrinutost.

Pomoćna supstanca koja se prvi put upotrebljava u farmaciji tretira se kao aktivna supstanca.

1. Precizna identifikacija proizvoda i njegove/ih aktivne/ih supstanci

- 1) međunarodni nezaštićeni naziv (INN),
- 2) ime u skladu sa nomenklaturom Međunarodne unije za čistu i primijenjenu hemiju (engl. International Union of Pure and Applied Chemistry Name, IUPAC),
- 3) CAS broj (engl. Chemical Abstract Service),
- 4) terapijska, farmakološka i hemijska klasifikacija,

- 5) sinonimi i skraćenice,
- 6) strukturna formula,
- 7) molekulska formula,
- 8) molekulska masa,
- 9) stepen nečistoće,
- 10) kvalitativni i kvantitativni sastav nečistoća,
- 11) opis fizičkih karakteristika,
- 12) tačka topljenja,
- 13) tačka ključanja,
- 14) pritisak pare,
- 15) rastvorljivost u vodi i organskim rastvaračima, izražena u g/l, uz navođenje temperature,
- 16) gustina,
- 17) spektar refrakcije, rotacija itd.,
- 18) formulacija proizvoda.

2. Farmakološka ispitivanja

Farmakološka ispitivanja su od osnovnog značaja u razjašnjavanju mehanizama pomoću kojih veterinarski lijek proizvodi terapijsko dejstvo, pa se zbog toga, farmakološke studije sprovedene na eksperimentalnim i ciljnim vrstama životinja uključuju u Dio 4 dosijea.

Farmakološka ispitivanja mogu da pomognu i u razumijevanju toksikoloških pojava. Ako veterinarski lijek ima farmakološko dejstvo bez toksičnog odgovora ili pri dozama nižim od doza kod kojih je javlja toksičnost, to farmakološko dejstvo se uzima u obzir tokom ocjenjivanja bezbjednosti veterinarskog lijeka.

Zbog toga dokumentaciji o bezbjednosti uvijek prethode podaci o farmakološkim ispitivanjima na laboratorijskim životinjama i svi bitni podaci do kojih se došlo tokom kliničkih ispitivanja na ciljnim životinjama.

2.1. Farmakodinamika

Dostavljaju se podaci o mehanizmu dejstva aktivne supstance, sa podacima o primarnom i sekundarnom farmakodinamskom dejstvu, kako bi se pomoglo razumijevanju neželjenih dejstava u studijama na životinjama.

2.2. Farmakokinetika

Prilažu se podaci o sudbini aktivne supstance i njenih metabolita u vrstama koje su korišćene u toksikološkim studijama, a obuhvataju apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje (*engl.* absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME). Podaci se odnose na dobijene rezultate koji sadrže vrijednosti za dozu/dejstvo u farmakološkim i toksikološkim ispitivanjima, kako bi se odredila odgovarajuća izloženost. U Dio 4 uključuje se poređenje sa farmakokinetičkim podacima dobijenim u ispitivanjima na ciljnim vrstama iz Odjeljka A.2. Poglavlja I Dijela 4 ove Glave, radi određivanja važnosti dobijenih rezultata u toksikološkim ispitivanjima za toksičnost za ciljne vrste životinja.

3. Toksikološka ispitivanja

Dokumentacija o toksikologiji treba da slijedi smjernice EMA o opštem pristupu ispitivanja i smjernicama za pojedinačna ispitivanja, uključujući:

- 1) osnovna ispitivanja koje se traže za sve nove veterinarske lijekove za primjenu kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, kako bi se procijenila bezbjednost rezidua prisutnih u hrani,
- 2) dopunska ispitivanja, koja se mogu tražiti u zavisnosti od posebnih toksikoloških pitanja, kao što su ona koja su povezana sa strukturom, klasom i načinom dejstva aktivne supstance,
- 3) posebna ispitivanja koja mogu pomoći u tumačenju podataka dobijenih u osnovnim ili dopunskim ispitivanjima.

Ispitivanja se obavljaju na aktivnoj supstanci, a ne na gotovom proizvodu. Ako su potrebna ispitivanja gotovog proizvoda, to je navedeno u tekstu u produžetku.

3.1. Toksičnost nakon primjene jedne doze

Ispitivanja toksičnosti nakon primjene jedne doze mogu se koristiti za predviđanje:

- 1) mogućih efekata akutnog predoziranja kod ciljnih vrsta životinja,
- 2) mogućih efekata slučajne primjene kod ljudi,
- 3) doza koje se mogu korisno uključiti u ispitivanja ponovljenih doza.

Ispitivanja toksičnosti nakon primjene jedne doze treba da otkriju akutna toksična dejstva supstance i potrebno vrijeme za njihovu pojavu ili remisiju.

Ispitivanja se odabiru se u cilju pružanja podataka o bezbjednosti korisnika, na primjer ako se očekuje značajna izloženost inhalacijom ili dermalnim kontaktom korisnika veterinarskog lijeka, treba proučiti te puteve izloženosti.

3.2. Toksičnost nakon primjene ponovljenih doza

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze su namijenjena da otkriju fiziološke i/ili patološke promjene do kojih dolazi nakon ponovljenog davanja ispitivane aktivne supstance ili kombinacije aktivnih supstanci, i da utvrde povezanost tih promjena sa doziranjem.

Ukoliko se radi o farmakološki aktivnim supstancama ili veterinarskim lijekovima namijenjenim isključivo za životinje koje se ne koriste za proizvodnju hrane, obično je dovoljno ispitati toksičnost ponovljenih doza na jednoj vrsti eksperimentalnih životinja. Ovo ispitivanje se može zamijeniti ispitivanjem na ciljnoj vrsti životinja. Učestalost i put primjene, kao i trajanje ispitivanja određuju se uzimajući u obzir predložene uslove kliničke upotrebe. Ispitivač treba da iznese razloge za obim i trajanje ispitivanja i odabranu dozu.

Za supstance ili veterinarske lijekove namijenjene za upotrebu kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, ispitivanje toksičnosti ponovljene doze (90 dana) se obavlja na glodarima i drugim vrstama životinja koje nisu glodari, kako bi se odredili ciljni organi i granica toksičnosti i identifikovala odgovarajuća vrsta i nivoi doziranja u ispitivanjima hronične toksičnosti, ako je potrebno.

Ispitivač treba da iznese razloge za izbor vrste životinja, uzimajući u obzir dostupno znanje o metabolizmu proizvoda kod životinja i ljudi. Ispitivana supstanca treba da se primjenjuje peroralno. Ispitivač jasno navodi i obrazlaže metodu, učestalost primjene i trajanje ispitivanja. Maksimalna doza se određuje na način da se uoče štetna dejstva. Najniža doza ne bi trebalo da proizvede nikakve znake toksičnosti.

Ocjena toksičnih dejstava treba da se zasniva na posmatranju ponašanja, rasta, hematologiji i fiziološkim ispitivanjima, posebno onih koja se odnose na organe za izlučivanje, i na obdukcione izvještaje i prateće histološke nalaze. Vrsta i obim svake grupe ispitivanja zavise od korišćene vrste životinja i od trenutnog stepena naučnog saznanja.

U slučaju kombinacije poznatih supstanci koje su ispitivane u skladu sa odredbama ovog Pravilnika, ispitivač može da na odgovarajući način pojednostavi ispitivanja ponovljenih doza, uz obrazloženje izmjene, osim ako su ispitivanja toksičnosti pokazala povećanje toksičnosti ili nova toksična dejstva.

3.3. Podnošljivost kod ciljnih vrsta životinja

Dostavlja se sažetak podataka o uočenim znakovima netolerancije tokom obavljenih ispitivanja na ciljnim vrstama životinja, obično sa finalnom formulacijom, u skladu sa uslovima iz Odjeljka B poglavlja I Dijela 4 ove Glave. Navode se ispitivanja, doze kod kojih se pojavila netolerancija, kao i vrste i rase životinja. Dostavljaju se podaci o neočekivanim fiziološkim promjenama. Kompletne izvještaje o ovim ispitivanjima uključuju se u Dio 4.

3.4. Reproductivna toksičnost i teratogenost

3.4.1. Ispitivanja dejstva na reprodukciju

Svrha ovog ispitivanja je da utvrdi moguća oštećenja reproduktivnih funkcija kod mužjaka ili ženki ili štetna dejstva na potomstvo, kao posljedica davanja ispitivanog veterinarskog lijeka ili supstance.

U slučaju farmakološki aktivnih supstanci ili veterinarskih lijekova namijenjenih za upotrebu kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, ispitivanje dejstva na reprodukciju treba da obuhvati više generacija, i da bude osmišljeno da otkrije dejstvo na reprodukciju sisara. Ovo uključuje dejstva na plodnost mužjaka i ženki, pripust, koncepciju, implantaciju, sposobnost održavanja graviditeta, porođaj, laktaciju, preživljavanje, rast i razvoj potomstva od rođenja do odlučivanja, polnu zrelost i posljedičnu reproduktivnu funkciju potomstva kao odraslih jedinki. Primjenjuju se najmanje tri različite doze. Maksimalna doza se određuje na način da se uoče štetna dejstva. Najniža doza ne bi trebalo da proizvede nikakve znake toksičnosti.

3.4.2. Ispitivanje embrio-fetalne toksičnosti i teratogenosti

Kod farmakološki aktivnih supstanci ili veterinarskih lijekova namijenjenih za upotrebu kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, obavljaju se ispitivanja toksičnosti na razvoj ploda. Ta ispitivanja se osmišljavaju da otkriju neželjena dejstva na gravidnu ženku i razvoj embriona i fetusa nakon izlaganja ženke, od implantacije oplođene ćelije, tokom graviditeta do dana prije predviđenog termina rađanja. Ova štetna dejstva obuhvataju pojačanu toksičnost u odnosu na zapaženu toksičnost kod negravidnih ženki, uginuće embriona ili fetusa, promijene u rastu i razvoju fetusa. Zahtijeva se ispitivanje toksičnosti na razvoj ploda pacova. U zavisnosti od rezultata ispitivanja, može da se sprovede studija na drugoj vrsti životinja, u skladu sa uspostavljenim smjernicama.

Za farmakološki aktivne supstance ili veterinarske lijekove koji nisu namijenjeni za upotrebu kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, ispitivanja toksičnosti na razvoj ploda se obavljaju na barem jednoj vrsti životinja, koja može biti ciljna vrsta, ako je lijek namijenjen za primjenu kod ženskih životinja koje se mogu koristiti za uzgoj. Ako primjena veterinarskog lijeka može da rezultira značajnom izloženosti lica koja ga primjenjuju, obavljaju se standardna ispitivanja razvojne toksičnosti.

3.5. Mutagenost (Genotoksičnost)

Ispitivanje moguće genotoksičnosti se sprovodi kako bi se otkrile promjene koje supstanca može da izazove u genetskom materijalu ćelija. Svaka supstanca namijenjena za izradu veterinarskog lijeka koja se koristi prvi put, procjenjuje se na genotoksične osobine.

Obično se na aktivnoj supstanci obavlja standardna grupa *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti u skladu sa uspostavljenim smjernicama. U nekim slučajevima može biti potrebno ispitivanje jedan ili više metabolita koji se pojavljuju kao rezidue u hrani.

3.6. Kancerogenost

Odluka o tome da li je potrebno ispitivanja kancerogenosti treba da uzme u obzir rezultate ispitivanja genotoksičnosti, odnosa struktura- aktivnost i rezultate ispitivanja sistemske toksičnosti koji bi mogli da budu relevantni za neoplastične lezije u dugotrajnim studijama.

Razmatra se svaka poznata specifičnost vrste na mehanizam toksičnosti, kao i svaka razlika u metabolizmu između ispitivanih vrsta životinja, ciljnih vrsta životinja i ljudi.

Ako je ispitivanje kancerogenosti potrebno, uobičajeno se zahtijeva dvogodišnje ispitivanje na pacovima, i 18-mjesečno ispitivanje na miševima. Ispitivanje kancerogenosti može da se obavlja na jednoj vrsti glodara, po mogućnosti na pacovima, uz odgovarajuće naučno obrazloženje.

3.7. Izuzeci (odstupanja)

Ako je veterinarski lijek namijenjen za lokalnu primjenu, ispituje se sistemska apsorpcija kod ciljnih vrsta životinja. Ako se dokaže da je sistemska apsorpcija zanemariva, može da se izostavi ispitivanje toksičnosti ponovljene doze, ispitivanja reproduktivne toksičnosti i ispitivanja kancerogenosti, osim ako se:

- 1) može očekivati da će životinja pod namijenjenim uslovima upotrebe da proguta veterinarski lijek, ili
- 2) se pod namijenjenim uslovima upotrebe, može očekivati da korisnik veterinarskog lijeka bude izložen lijeku na drugi način osim preko kože, ili

3) aktivna supstanca ili metaboliti mogu ući u hranu dobijenu od liječene životinje.

4. Ispitivanje ostalih efekata

4.1. Posebna ispitivanja

Za posebne grupe supstanci ili ako uočeni efekti tokom ispitivanja ponovljene doze kod životinja uključuju promjene koje ukazuju na za npr. imunotoksičnost, neurotoksičnost ili endokrinu disfunkciju, zahtijevaju se dalja ispitivanja npr. ispitivanje senzibilizacije ili ispitivanja odložene neurotoksičnosti. U zavisnosti od prirode proizvoda, može biti potrebno sprovođenje dodatnih ispitivanja kako bi se procijenio osnovni mehanizam toksičnog dejstva ili moguće nadražujuće dejstvo. Takva ispitivanja se obično sprovode sa gotovim veterinarskim lijekom.

Prilikom planiranja ispitivanja i ocjene rezultata, uzimaju se u obzir naučna saznanja i uspostavljene smjernice.

4.2. Mikrobiološka svojstva rezidua

4.2.1. Mogući uticaj na crijevnu floru ljudi

Mogući mikrobiološki rizik koji predstavljaju rezidue antimikrobnih jedinjenja za crijevnu mikrofloru ljudi istražuje se u skladu sa ustanovljenim smjernicama.

4.2.2. Mogući uticaj na mikroorganizme koji se koriste u procesima prerade hrane

U određenim slučajevima može biti potrebno sprovođenje ispitivanja kako bi se odredilo da li mikrobiološki aktivne rezidue mogu da imaju uticaj na tehnološki proces u industrijskoj preradi hrane.

4.3. Opažanja kod ljudi

Dostavljaju se podaci koji pokazuju da li se farmakološki aktivna supstanca veterinarskog lijeka koristi kao lijek za liječenje ljudi, i ako se koristi, potrebno je napraviti kompilaciju svih opaženih dejstava (uključujući neželjena dejstva) kod ljudi, i o njihovom uzroku, u mjeri u kojoj oni mogu da budu značajni za ocjenu bezbjednosti veterinarskog lijeka, uzimajući pri tom u obzir rezultate ispitivanja iz stručne literature. Ako se sastojci veterinarskog lijeka ne koriste ili se više ne koriste kao humani lijekovi, navode se razlozi.

4.4. Razvoj rezistencije

U slučaju veterinarskih lijekova, neophodni su podaci o mogućem nastanku rezistentnih bakterija od značenja za zdravlje ljudi. Posebno je važan mehanizam razvoja rezistencije. Kada je potrebno, predlažu se mjere za ograničenje razvoja rezistencije od predviđene upotrebe veterinarskog lijeka.

Rezistencija od značaja za kliničku upotrebu lijeka navodi se u skladu sa Dijelom 4 ove Glave. Kada je potrebno, referiše se na podatke iz Dijela 4 ove Glave.

5. Bezbjednost po korisnika

Ovaj odjeljak razmatra dejstva koja su navedena u prethodnim odjeljcima, i odnose se na vrstu i obim izloženosti veterinarskom lijeku, radi sastavljanja odgovarajućih upozorenja za korisnike i ostalih mjera upravljanja rizikom.

6. Procjena rizika po životnu sredinu

6.1. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskih lijekova koji ne sadrže ili se ne sastoje od genetski modifikovanih organizama

Procjena rizika za životnu sredinu se vrši kako bi se procijenila moguća štetna dejstva koja upotreba veterinarskog lijeka može da izazove u životnoj sredini, i prepoznaju rizici od tih dejstava. Ova procjena takođe utvrđuje mjere opreza koje mogu da budu potrebne za smanjenje takvog rizika.

Procjena se obično obavlja u dvije faze. Prva faza procjene je obavezna. Detalji o procjeni se daju u skladu sa prihvaćenim smjernicama. Procjena ukazuje na potencijalnu izloženost životne sredine proizvodu i nivo rizika povezanog sa takvom izloženosti, uzimajući u obzir:

1) ciljnu vrstu životinja, i predloženi način upotrebe,

- 2) način primjene, a naročito mogući stepen do kojeg će proizvod direktno dospjeti u sisteme životne sredine,
- 3) moguće izlučivanje proizvoda, njegovih aktivnih supstanci ili relevantnih metabolita u životnu sredinu preko liječenih životinja; njihova postojanost u tim izlučevinama;
- 4) zbrinjavanje (odlaganje) neiskorišćenog veterinarskog lijeka ili drugog otpadnog proizvoda.

U drugoj fazi istražuje se dalja sudbina i dejstva proizvoda na dijelove ekosistema, u skladu sa utvrđenim smjernicama. Uzima se u obzir obim izloženosti proizvoda životnoj sredini, raspoloživi podaci o fizičkim/hemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima date supstance uključujući i metabolite, u slučaju identifikacije rizika dobijenog tokom sprovođenja drugih ispitivanja u skladu sa ovim Pravilnikom.

6.2. Procjena rizika po životnu sredinu od veterinarskih lijekova koji sadrže ili se sastoje od genetski modifikovanih organizama

Za veterinarski lijek koji sadrži ili se sastoji od genetski modifikovanog organizama, uz zahtjev se prilože dokumentacija u skladu sa posebnim propisom kojim su regulisani genetski modifikovani organizmi.

POGLAVLJE II PREDSTAVLJANJE PODATAKA I DOKUMENTACIJE

Dokumentacija o ispitivanju bezbjednosti uključuje sljedeće:

- 1) popis svih ispitivanja koja su uključena u dokumentaciju,
- 2) izjavu koja potvrđuje da su uključeni svi podaci, povoljni ili nepovoljni koji su bili poznati podnosiocu zahtjeva u vrijeme podnošenja zahtjeva,
- 3) opravdanje za izostavljanje bilo kakve vrste ispitivanja,
- 4) objašnjenje za uključivanje alternativne vrste ispitivanja,
- 5) raspravu o doprinosu svakog ispitivanja, koje prethodi ispitivanju obavljenom u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom (GLP), na cjelokupnu procjenu rizika.

Izvještaj o ispitivanju treba da sadrži:

- 1) kopiju plana ispitivanja (protokol),
- 2) izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom, gdje je potrebno,
- 3) opis korišćenih metoda, opreme i materijala,
- 4) opis i opravdanje testnog sistema,
- 5) opis dobijenih rezultata, dovoljno detaljan kako bi se omogućila kritička procjena rezultata, nezavisno od njihovog tumačenja od strane autora,
- 6) statističku analizu rezultata, gdje je potrebno,
- 7) raspravu o rezultatima, sa napomenom o uočenim i neuočenim razinama dejstva, i bilo kojim neuobičajenim rezultatima,
- 8) detaljan opis i ozbiljnu raspravu o rezultatima ispitivanja o bezbjednosti aktivne supstance, i njenu važnost za procjenu potencijalnih rizika koji rezidue predstavljaju za zdravlje ljudi.

B. Ispitivanja rezidua

POGLAVLJE I IZVOĐENJE ISPITIVANJA

1. Uvod

Za potrebe ovog Priloga, primjenjuju se sljedeći izrazi:

- 1) rezidue farmakološki aktivnih supstanci su sve farmakološki aktivne supstance, izražene u mg/kg ili µg/kg na težinu svježeg uzorka, bilo da su to aktivne supstance, pomoćne supstance ili su proizvod razgradnje i njihovi metaboliti koji ostaju u hrani dobijenoj od životinja;
- 2) životinje koje se koriste za proizvodnju hrane su životinje koje se uzgajaju, drže, kolju ili prikupljaju radi proizvodnje hrane.

Svrha proučavanja eliminacije rezidua iz jestivih tkiva ili jaja, mlijeka i meda dobijenih od liječenih životinja je da utvrdi pod kojim uslovima i u kojoj mjeri rezidue mogu da opstanu u hrani dobijenoj od tih životinja. Dodatno, ispitivanja omogućuju određivanje perioda karence.

Za veterinarske lijekove namijenjene za upotrebu kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, dokumentacija o reziduama pokazuje:

- 1) do koje mjere, koliko dugo rezidue veterinarskog lijeka ili njihovi metaboliti ostaju u jestivim tkivima liječene životinje ili u mlijeku, jajima i/ili medu dobijenim od tih životinja,
- 2) da je u cilju sprečavanja rizika po zdravlje potrošača hrane dobijene od liječenih životinja, ili poteškoća u industrijskoj preradi hrane moguće utvrditi realni period karence koji se može pratiti u uslovima farmskog uzgoja životinja,
- 3) da su korišćene analitičke metode u ispitivanju eliminacije rezidua dovoljno validirane kako bi se obezbijedilo da dostavljeni podaci o reziduama budu pogodni osnova za određivanje perioda karence.

2. Metabolizam i kinetika rezidua

2.1. Farmakokinetika (apsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija)

Dostavlja se sažetak farmakokinetičkih podataka sa upućivanjem na farmakokinetička ispitivanja kod ciljnih vrsta životinja dostavljenim u Dijelu 4 ove Glave. Nije potrebno dostaviti potpun izvještaj ispitivanja.

Svrha farmakokinetičkih ispitivanja u vezi sa reziduama veterinarskih lijekova je da se procijeni apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje lijeka u ciljnoj vrsti životinja.

Gotov lijek ili formulacija koja ima uporedive karakteristike u smislu biološke raspoloživosti kao i gotov proizvod, primjenjuje se kod ciljne vrste životinja u najvišoj preporučenoj dozi.

Imajući u vidu način primene, stepen apsorpcije veterinarskog lijeka se u potpunosti opisuje.

Ako se pokaže da je sistemska apsorpcija lijeka za lokalnu primjenu zanemariva, nisu potrebna dalja ispitivanja rezidua.

Opisuje se distribucija veterinarskog lijeka u ciljnoj životinji; opisuje se mogućnost vezivanja za bjelančevine plazme ili prelaz u mlijeko ili jaja i nakupljanje lipofilnih supstanci.

Opisuju se putevi izlučivanja (ekskrecije) lijeka iz ciljne životinje i identifikuju i opisuju glavni metaboliti.

2.2. Eliminacija rezidua

Cilj ovih ispitivanja, kojima se mjeri brzina kojom se rezidue eliminišu iz tijela ciljne životinje nakon zadnje primjene lijeka, je da se utvrdi karencija.

Nakon što je testirana životinja primila poslednju dozu veterinarskog lijeka, određuje se količina prisutnih rezidua validiranim analitičkim metodama, dovoljnim brojem ponavljanja.

Navode se tehnički postupci i pouzdanost i osjetljivost upotrijebljenih metoda.

3. Analitičke metode za utvrđivanje rezidua

Detaljno se opisuju korišćene analitičke metode u ispitivanjima eliminacije i njihova validacija.

Opisuju se sljedeća svojstva:

- 1) specifičnost,
- 2) tačnost,
- 3) preciznost,
- 4) limit detekcije,
- 5) limit kvantifikacije,
- 6) praktičnost i primjenjivost pod uobičajenim laboratorijskim uslovima,
- 7) osjetljivost na različite uticaje (robustnost metode),
- 8) stabilnost nastalih rezidua.

Prikladnost predložene analitičke metode se procjenjuje u svjetlu naučnih i tehničkih saznanja u vrijeme podnošenja zahtjeva.

Analitička metoda se prikazuje u međunarodno dogovorenom formatu.

POGLAVLJE II PODACI I DOKUMENTACIJA

1. Identifikacija proizvoda

Obezbeđuje se identifikacija veterinarskog lijeka (ljekova) koji se koriste u ispitivanju, uključujući:

- 1) sastav,
- 2) rezultate fizičkih i hemijskih ispitivanja (jačina i čistoća) odgovarajuće/ih serije/a,
- 3) identifikacija serije,
- 4) povezanost sa gotovim proizvodom,
- 5) specifično dejstvo i radio-čistoću obilježenih supstanci,
- 6) položaj obilježenih atoma u molekulu.

Dokumentacija o ispitivanjima rezidua uključuje:

- 1) popis svih ispitivanja uključenih u dokumentaciju,
- 2) izjavu koja potvrđuje da su uključeni svi podaci, povoljni ili nepovoljni, koji su bili poznati podnosiocu zahtjeva u vrijeme podnošenja;
- 3) opravdanje za izostavljanje bilo koje vrste ispitivanja,
- 4) objašnjenje za uključivanje alternativne vrste ispitivanja,
- 5) raspravu o doprinosu koje svako ispitivanje koje prethodi ispitivanju obavljenom u skladu sa dobrom laboratorijskom praksom (GLP) može da ima na sveukupnu procjenu rizika.
- 6) predlog perioda karence.

Svaki izvještaj o ispitivanju uključuje:

- 1) kopiju plana ispitivanja (protokol),
- 2) izjavu o usaglašenosti sa dobrom laboratorijskom praksom, gdje je potrebno,
- 3) opis korišćenih metoda, opreme i materijala,
- 4) opis dobijenih rezultata, dovoljno detaljan da bi se rezultati mogli kritički procjenjivati, nezavisno od njihovog tumačenja od strane autora,
- 5) statističku analizu rezultata, gdje je to potrebno,
- 6) raspravu o rezultatima,
- 7) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima, predlog karence koji je potreban da osigura da nema prisutnih rezidua u hrani dobijenoj od liječenih životinja, koje bi mogle da predstavljaju opasnost za potrošače.

DIO 4 PRETKLINIČKA I KLINIČKA ISPITIVANJA

Podaci i dokumentacija koji se prilažu zahtjevu za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet podnose se u skladu sa zahtjevima u nastavku:

POGLAVLJE I PRETKLINIČKI ZAHITJEVI

Pretklinička ispitivanja su potrebna da bi se ustanovila farmakološka aktivnost i podnošljivost proizvoda.

A. Farmakologija

A.1. Farmakodinamika

Opisuje se farmakodinamsko dejstvo aktivnih supstanci u veterinarskom lijeku.

Prije svega se na odgovarajući način opisuje mehanizam dejstva i farmakološko dejstvo na kojima se zasniva preporučena primjena u praksi. Rezultati se izražavaju kvantitativno (npr, korišćenjem krive doza-dejstvo, krive vrijeme-dejstvo itd.) i gdje je moguće, u poređenju sa supstancom čije je dejstvo dobro poznato. Ukoliko se za neku aktivnu supstancu tvrdi da je efikasnija, treba dokazati razliku i pokazati da je ona statistički značajna.

Drugo, treba obezbijediti ukupnu farmakološku procjenu aktivne supstance, sa posebnim osvrtom na mogućnost sekundarnih farmakoloških dejstava. Generalno, istražuju se dejstva na glavne tjelesne funkcije.

Ispituje se dejstvo ostalih karakteristika proizvoda (kao što su put primjene ili formulacija) na farmakološku aktivnost aktivne supstance.

Ispitivanja se intenziviraju ako preporučena doza prilazi dozi koja može da dovede do neželjenog dejstva.

Eksperimentalne tehnike, osim ako su u pitanju standardne procedure, se opisuju tako detaljno da je omogućeno njihovo reprodukovanje, a ispitivač uspostavlja njihovu validnost. Eksperimentalni rezultati se iznose jasno, a za određene vrste ispitivanja se navodi i njihov statistički značaj.

Istražuju se sve kvantitativne modifikacije odgovora do kojih dolazi zbog ponovljene primjene supstanci, osim ako ne postoje opravdani razlozi da se one ne istražuju.

Fiksne kombinacije mogu da budu navedene bilo na farmakološkim osnovama ili kliničkim indikacijama. U prvom slučaju, ispitivanja farmakodinamike i/ili farmakokinetike treba da pokažu interakcije zbog kojih bi sama kombinacija bila vrijedna za kliničku upotrebu. U drugom slučaju, kada se naučno opravdanje za kombinaciju u lijeku traži kroz klinička ispitivanja, istraživanjem se utvrđuje da li očekivano dejstvo u kombinaciji može da se pokaže kod životinja, najmanje, provjerom značaja neželjenih dejstava. Ukoliko kombinacija uključuje novu aktivnu supstancu, ona se prethodno mora temeljno ispitati.

A.2. Razvoj rezistencije

Kada je to relevantno, za veterinarski lijek su potrebni podaci o mogućem nastanku klinički značajnih rezistentnih organizama. Posebno je važan mehanizam razvoja takve rezistencije. Podnosilac zahtjeva predlaže mjere za smanjenje razvoja rezistencije od namjeravane upotrebe veterinarskog lijeka.

Kada je to značajno, upućuje se na podatke iz Dijela 3 ove Glave.

A.3. Farmakokinetika

Osnovni farmakokinetički podaci koji se odnose na novu aktivnu supstancu, su potrebni u kontekstu procjene kliničke bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka.

Ciljevi farmakokinetičkih ispitivanja na ciljnim vrstama životinja mogu se podijeliti na tri glavna područja:

- 1) deskriptivna farmakokinetika koja omogućuje određivanje osnovnih parametara;
- 2) upotreba tih parametara za ispitivanje odnosa između režima doziranja, koncentracije u plazmi i tkivu tokom vremena i farmakoloških, terapijskih ili toksičnih dejstava;
- 3) poređenje kinetike između različitih ciljnih vrsta i ispitivanje mogućih razlika među vrstama koje utiču na bezbjednost ciljne vrste životinja i efikasnost veterinarskog lijeka, gdje je potrebno.

Kod ciljnih vrsta životinja, farmakokinetička ispitivanja su, po pravilu, potrebna kao dopuna farmakodinamskih ispitivanja kao pomoć za uspostavljanje efikasnih režima doziranja (put i mjesto primjene, doza, vremenski razmak između doza, broj primjena itd.). Mogu se zahtijevati dodatna farmakokinetička ispitivanja kako bi se ustanovio režim doziranja u skladu sa određenim parametrima populacije.

Ako su farmakokinetička ispitivanja dostavljena u okviru Dijela 3 ove Glave, može se napraviti upućivanje na ta ispitivanja.

Ako se radi o novim kombinacijama dobro poznatih supstanci koje su ispitane u skladu sa odredbama ovog pravilnika, nisu potrebna farmakokinetička ispitivanja fiksne kombinacije ako se može dokazati da primjena aktivnih supstanci u obliku fiksne kombinacije ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva.

Preduzimaju se odgovarajuća ispitivanja biološke raspoloživosti kako bi se utvrdila bioekvivalencija:

- 1) kod poređenja nove formulacije veterinarskog lijeka sa postojećom,
- 2) ukoliko je potrebno, kod poređenja novog načina ili puta primjene sa postojećim.

B. Podnošljivost kod ciljnih vrsta životinja

Kod ciljnih vrsta životinja istražuje se lokalna i opšta podnošljivost. Svrha ovih ispitivanja je da karakteriše znake intolerancije i da uspostavi odgovarajuću granicu bezbjednosti koristeći preporučeni put primjene. Ovo se može postići povećanjem terapijske doze i/ili trajanjem

liječenja. Izvještaj o ispitivanjima sadrži podatke o svim očekivanim farmakološkim dejstvima i svim neželjenim dejstvima.

POGLAVLJE II KLINIČKI ZAHTJEVI

1. Opšti principi

Svrha kliničkog ispitivanja je da pokaže ili potvrdi dejstvo veterinarskog lijeka nakon primjene u predloženom režimu doziranja, putem predloženog načina primjene, i utvrdi indikacije i kontraindikacije u odnosu na vrstu, starost, rasu i pol životinje, uputstvo za upotrebu kao i bilo koje neželjeno dejstvo koje može da ima.

Eksperimentalni podaci se potvrđuju dobijenim podacima u stvarnim terenskim uslovima.

Klinička ispitivanja izvode se na kontrolnim životinjama (kontrolisana klinička ispitivanja), osim kada je to opravdano. Efikasnost dobijenih rezultata se upoređuje sa rezultatima od ciljne vrste životinja koje su dobijale veterinarski lijek koji je odobren u Evropskoj Uniji za iste indikacije, istu ciljnu vrstu, ili placebo ili nisu dobijale terapiju. Prijavljaju se svi dobijeni rezultati, bilo da su pozitivni ili negativni.

Uspostavljeni statistički principi se koriste u osmišljavanju protokola, analizi i procjeni kliničkih ispitivanja, osim ako je opravdano drugačije.

Ako se radi o veterinarskom lijeku koji je u prvom redu namijenjen poboljšanju proizvodnih karakteristika, posebna pažnja se posvećuje:

- 1) prinosu proizvoda životinjskog porijekla,
- 2) kvalitetu proizvoda životinjskog porijekla (organoleptički, nutritivni, higijenski i tehnološki kvalitet),
- 3) efikasnosti ishrane i rastu ciljnih vrsta životinja,
- 4) opštem zdravstvenom stanju ciljnih vrsta životinja.

2. Izvođenje kliničkih ispitivanja

Sva veterinarska klinička ispitivanja se obavljaju u skladu sa detaljnim protokolom ispitivanja.

Terenska klinička ispitivanja izvode se u skladu sa ustanovljenim načelima dobre kliničke prakse, osim ako je opravdano drugačije.

Prije početka svakog terenskog ispitivanja pribavlja se i dokumentuje informisani pristanak vlasnika životinja koje će se koristiti za ispitivanja. Vlasnik životinja posebno treba da bude obaviješten pisanim putem o posljedicama učestvovanja u ispitivanju na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili na hranu dobijenu od liječenih životinja. Kopija obavještenja koju je potpisao i datirao vlasnik životinja, se prilaže dokumentaciji o ispitivanju.

Odredbe posebnog propisa kojim je regulisan sadržaj i način obilježavanja pakovanja veterinarskih lijekova koje se odnose na obilježavanje veterinarskih lijekova analogno se primjenjuju na obilježavanje formulacija namijenjenih za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima, osim ako je u pitanju slijepo ispitivanje. U svim slučajevima, na naljepnici moraju da budu vidljive i neizbrisive riječi "samo za veterinarska klinička ispitivanja".

POGLAVLJE III PODACI I DOKUMENTACIJA

Dokumentacija o efikasnosti uključuje svu pretkliničku i kliničku dokumentaciju i/ili rezultate ispitivanja, bilo da su oni povoljni ili nepovoljni za veterinarski lijek, kako bi se omogućila objektivna ukupna ocjena odnosa rizik/korist.

1. Rezultati pretkliničkih ispitivanja

Kada je to moguće, dostavljaju se podaci o rezultatima:

- 1) ispitivanja kojima se dokazuje farmakološko dejstvo;
- 2) ispitivanja kojima se dokazuju farmakodinamski mehanizmi na kojima se temelji terapijsko dejstvo;
- 3) ispitivanja kojima se dokazuje glavni farmakokinetički profil;
- 4) ispitivanja kojima se dokazuje bezbjednost za ciljne vrste životinja,
- 5) ispitivanja kojima se istražuje rezistencija.

Ako se u toku ispitivanja pojave neočekivani rezultati, oni se detaljno opisuju.

Pored toga, sva pretklinička ispitivanja treba da sadrže sljedeće podatke:

1) sažetak;

2) detaljni protokol ispitivanja sa opisom korišćenih metoda, opreme i materijala i podacima o vrsti, starosti, težini, polu, broju, rasi ili soju životinja, identifikaciji životinja, dozi, putu primjene i planu davanja proizvoda;

3) statističku analizu rezultata, gdje je potrebno;

4) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima koja dovodi do zaključaka o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka.

Izostavljanje svih ili pojedinih gore navedenih podataka, se opravdava.

2. Rezultati kliničkih ispitivanja

Svaki ispitivač dostavlja sve podatke na pojedinačnim evidencionim kartonima, u slučaju individualnog liječenja ili zbirnim evidencionim kartonima ako se radi o kolektivnom liječenju.

Dostavljeni podaci treba da budu u sljedećem obliku:

1) ime, adresa, funkcija i kvalifikacije odgovornog ispitivača;

2) mjesto i datum liječenja; ime i adresa vlasnika životinja;

3) podaci o protokolu kliničkog ispitivanja sa opisom korišćenih metoda, uključujući i metode slučajnog odabira i "slijepog" ispitivanja, podacima o putu primjene, planu primjene, dozi, identifikaciji ispitivanih životinja, vrstama, rasama ili sojevima, starosti, težini, polu, fiziološkom stanju životinja;

4) način uzgoja i ishrane, navodeći sastav hrane za životinje i vrstu i količinu dodatka hrani za životinje;

5) anamneza (što potpunija), uključujući pojavu i tok drugih bolesti u ispitivanom periodu;

6) dijagnoza i sredstva koja su korišćena za postavljanje dijagnoze;

7) klinički znaci, po mogućnosti prema konvencionalnim kriterijumima;

8) precizna identifikacija formulacije veterinarskog lijeka koja je bila upotrebljena u kliničkom ispitivanju i rezultati fizičkih i hemijskih ispitivanja za odgovarajuću seriju;

9) doziranje veterinarskog lijeka, metoda, put i učestalost primjene i mjere opreza, ako ih je bilo, preduzetim tokom primjene (trajanje injiciranja itd.);

10) trajanje liječenja i period naknadnog posmatranja;

11) svi detalji koji se odnose na druge veterinarske lijekove koji su bili primjenjivani tokom ispitivanja, bilo prije ili istovremeno kad i ispitivani proizvod, pri čemu se dostavljaju podaci o uočenim interakcijama.

12) svi rezultati kliničkih ispitivanja, koji u potpunosti opisuju rezultate zasnovane na načelu efikasnosti i zaključke navedene u protokolu kliničkog ispitivanja, i uključene rezultate statističkih analiza, ako je prikladno;

13) svi podaci o neočekivanim događajima, bez obzira da li su štetni ili ne, i o mjerama koje su posljedično preduzete; po mogućnosti je potrebno je ispitati vezu između uzroka i efekta;

14) uticaj na proizvodnu sposobnost životinja, ako je primjereno;

15) dejstvo na kvalitet hrane dobijene od liječenih životinja, posebno ako se radi o veterinarskim lijekovima koji su namijenjeni za poboljšanje proizvodnih karakteristika.

16) zaključak o bezbjednosti i efikasnosti kod svakog pojedinačnog slučaja, ili sažeto u smislu učestalosti ili drugih odgovarajućih varijabli ako se radi o posebnoj masovnoj primjeni.

Izostavljanje jednog ili više podataka navedenih u tačkama 1 do 16 ovog odjeljka se obrazlaže.

Nositelj dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet preuzima sve potrebne mjere kako bi obezbijedio da se originalni dokumenti, koji su bili osnov za dostavljene podatke, čuvaju najmanje pet godina nakon isteka dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet.

Kod svakog kliničkog ispitivanja, klinička zapažanja se sumiraju u pregledu ispitivanja i rezultata, navodeći posebno sljedeće:

- 1) broj životinja u kontroli i ispitivanju tretiranih pojedinačno ili zajedno, sa podacima o vrsti, rasi ili soju, starosti i polu;
- 2) broj životinja koje su ranije povučene iz ispitivanja i razlozi isključenja;
- 3) za kontrolne životinje navodi se da li:
 - nisu primile nikakav tretman, ili
 - su primile placebo, ili
 - su dobile neki drugi veterinarski lijek koji ima dozvolu u Evropskoj Uniji za istu indikaciju, za primjenu na istoj ciljnoj vrsti životinja, ili
 - dobile istu aktivnu supstancu koja se ispituje, u različitoj formulaciji ili drugim putem primjene;
- 4) učestalost zapaženih neželjenih dejstava;
- 5) zapažanja o dejstvu na proizvodne sposobnosti životinja, ako je potrebno;
- 6) detalje o ispitivanim životinjama koje bi mogle sa budu pod povećanim rizikom zbog starosti, načina uzgoja ili hranjenja, ili namjene, ili o životinjama čije fiziološko ili patološko stanje zahtijeva posebnu pažnju;
- 7) statističku procjenu rezultata.

Ispitivač na kraju, izvlači opšte zaključke o efikasnosti i bezbjednosti veterinarskog lijeka pod predloženim uslovima upotrebe, a naročito sve podatke koje se odnose na indikacije i kontraindikacije, doziranje i prosječno trajanje liječenja i po potrebi, uočenim interakcijama sa drugim veterinarskim lijekovima ili dodacima hrani za životinje kao i sve posebne mjere opreza koje treba preduzeti tokom liječenja i kliničke znake predoziranja, kada se posmatraju. U slučaju fiksne kombinacije lijekova, ispitivač izvodi i zaključke koji se odnose na bezbjednost i efikasnost proizvoda u poređenju sa pojedinačnom primjenom prisutnih aktivnih supstanci.

GLAVA II

ZAHTJEVI ZA IMUNOLOŠKE VETERINARSKJE LJEKOVE

Ne dovodeći u pitanje posebne zahtjeve kojima je regulisana kontrola i iskorjenjivanje pojedinih zaraznih bolesti životinja, na imunološke veterinarske lijekove se primjenjuju zahtjevi iz ove glave, osim kada su proizvodi namijenjeni za upotrebu kod vrsta ili sa posebnim indikacijama definisanim u Glavi III ovog Priloga i odgovarajućim smjernicama.

DIO 1: SAŽETAK DOSIJEJA

A. ADMINISTRATIVNI PODACI

Imunološki veterinarski lijek za koji se podnosi zahtjev, identifikuje se po nazivu i nazivu aktivne supstance sa biološkom aktivnosti, potentnosti ili titru, farmaceutskom obliku, putu i načinu primjene i opisu konačnog izgleda proizvoda, uključujući pakovanje, obilježavanje i uputstvo. Rastvarači mogu da se pakuju zajedno sa vakcinom ili odvojeno.

U dokumentaciju treba da bude uključen podatak o potrebnim rastvaračima koji se koriste za konačnu pripremu vakcine. Imunološki veterinarski lijek se smatra jednim lijekom čak i kada je potrebno više od jednog rastvarača za pripremu različitih preparata od gotovog proizvoda, koji može da bude namijenjen za primjeni različitim putem ili načinima primjene.

Potrebno je navesti naziv i adresu podnosioca zahtjeva, zajedno sa nazivom i adresom proizvođača i mjesta koja su uključena u različite faze proizvodnje i kontrole (uključujući proizvođača gotovog proizvoda i proizvođača aktivne/ih supstance/i) i, gdje je potrebno, naziv i adresa uvoznika.

Podnosilac zahtjeva treba da navede broj i naslove volumena dostavljene dokumentacije koju prilaže uz zahtjev i, ako dostavlja i uzorke, navodi koji su to uzorci.

Uz administrativne podatke prilažu se i kopije dokumenata koji pokazuju da je proizvođač ovlašten za proizvodnju imunoloških veterinarskih lijekova. Pored toga se dostavlja lista organizama koji se koriste na mjestu proizvodnje.

Podnosilac zahtjeva dostavlja listu zemalja u kojima je izdata dozvola za stavljanje u promet, i listu zemalja u kojima je zahtjev podnešen ili odbijen.

B. SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA, OBILJEŽAVANJE I UPUTSTVO ZA LIJEK

Podnosilac zahtjeva predlaže sažetak karakteristika lijeka, u skladu sa Prilogom 1 tačka B) ovog pravilnika.

Predloženi tekst unutrašnjeg i spoljašnjeg pakovanja se priprema u skladu sa posebnim propisom kojim je kojim je regulisan sadržaj i način obilježavanja pakovanja veterinarskih lijekova, zajedno s uputstvom za lijek ako je ono obavezno u skladu sa propisom kojim je regulisan sadržaj i način obilježavanja pakovanja veterinarskog lijeka. Podnosilac zahtjeva dodatno dostavlja jedan ili više uzoraka ili grafičkih prikaza konačnog izgleda veterinarskog lijeka na crnogorskom jeziku. Grafički prikaz se može dostaviti u crno-bijeloj tehnici i u elektronskom obliku, uz saglasnost Agencije.

C. DETALJNI EKSPERTSKI SAŽECI

Svaki detaljni ekspertski sažetak izrađuje se u skladu sa naučnim saznanjima u vrijeme podnošenja zahtjeva. On sadrži procjenu raznih testova i ispitivanja, koja sačinjavaju dosije za izdavanje dozvole i ukazuju na sve značajne tačke za procjenu kvaliteta, bezbjednosti i efikasnosti imunološkog veterinarskog lijeka. Ona treba da pruže detaljne rezultate dostavljenih testova i ispitivanja i precizne bibliografske reference.

Svi važni podaci objedinjuju se u prilogu detaljnog ekspertskog sažetka (izvještaja), po mogućnosti u tabelarnom ili grafičkom obliku. Detaljni ekspertski sažeci (izvještaji) sadrže precizna upućivanja na podatke u glavnoj dokumentaciji.

Detaljni ekspertski sažeci treba da budu potpisani i datirani, i da sadrže podatak o stručnoj kvalifikaciji, obuci i radnom iskustvu autora izvještaja. Mora se jasno naznačiti profesionalni odnos autora i podnosioca zahtjeva. Potrebno je jasno naznačiti profesionalni odnos autora i podnosioca zahtjeva.

DIO 2: HEMIJSKI, FARMACEUTSKI I BIOLOŠKI/MIKROBIOLOŠKI PODACI (KVALITET)

Svi postupci ispitivanja treba da ispunjavaju potrebne kriterijume za analizu i kontrolu kvaliteta polaznih materijala i gotovog proizvoda, a postupci treba da budu validirani. Dostavljaju se rezultati validacije. Specijalna oprema i pribor koji bi mogli da budu korišćeni se opisuje u adekvatnim detaljima, po mogućnosti praćeno dijagramom. Dodaju se formule laboratorijskih reagensa, koje se koriste u metodama, ako je potrebno.

U slučaju postupaka ispitivanja koji su uključeni u evropsku farmakopeju ili farmakopeju važeću u nekoj od zemalja Evropske unije, ovaj opis se može zamijeniti detaljnim upućivanjem na odgovarajuću farmakopeju.

Koristi se hemijski i biološki referentni materijal evropske farmakopeje, kada je dostupan. Ukoliko se koriste drugi referentni preparati i standardi, oni se detaljno identifikuju i opisuju.

A. PODACI O KVALITATIVNOM I KVANTITATIVNOM SASTAVU

1. Kvalitativni sastav

“Kvalitativni sastav” svih sastojaka imunološkog veterinarskog lijeka podrazumijeva navođenje ili opis:

- 1) aktivne/ih supstanci,
- 2) sastava adjuvansa,
- 3) sastojaka pomoćnih supstanci (ekscipijenasa), bez obzira na vrstu ili upotreblijenu količinu, uključujući i konzervanse, stabilizatore, emulgatore, boje, pojačivače ukusa, aromatične supstance, markere itd,
- 4) sastojaka farmaceutskog oblika koji se daje životinjama.

Ovi podaci se dopunjuju bitnim podacima o pakovanju i po potrebi, o načinu zatvaranja, zajedno sa podacima o opremi pomoću koje će se imunološki veterinarski lijek primjenjivati ili davati i koji se isporučuje zajedno sa lijekom. Ako se oprema ne isporučuje zajedno sa imunološkim veterinarskim lijekom, obezbjeđuju se odgovarajući podaci o opremi, ukoliko je to potrebno za procjenu lijeka.

2. Uobičajena terminologija

Uobičajena terminologija koja se koristi prilikom opisivanja sastojaka imunološkog veterinarskog lijeka podrazumijeva:

1) kod supstanci koje se nalaze u evropskoj farmakopeji ili farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije, glavni naslov odgovarajuće monografije, koja je obvezna za sve takve supstance, sa pozivom na navedenu farmakopeju,

2) kod ostalih supstanci, međunarodni nezaštićeni naziv (INN) koje je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija, koji može biti povezan sa drugim nezaštićenim nazivom ili u nedostatku istog, tačnu naučnu oznaku; supstance koje nemaju međunarodni nezaštićeni naziv niti tačnu naučnu oznaku opisuju se izjavom kako i od čega su pripremljene, dopunjenom, po potrebi i drugim relevantnim podacima,

3) kod boja, oznaku „E“ u skladu sa posebnom propisom kojim su regulisani aditivi koji se mogu koristiti u hrani.

3. Kvantitativni sastav

Za “Kvantitativni sastav” aktivnih supstanci imunološkog veterinarskog lijeka, potrebno je kad god je moguće, navesti broj organizama, sastav specifičnih proteina, masu, broj internacionalnih jedinica (IJ) (engl. International Units) ili jedinica biološke aktivnosti, bilo po jedinici doze ili zapremine, a kod adjuvansa i pomoćnih supstanci, masu ili zapreminu svakog od njih, uzimajući u obzir podatke iz Odjeljka B. ovoga dijela.

Upotrebljava se internacionalna jedinica biološke aktivnosti, ako je definisana.

Jedinice biološke aktivnosti za koje ne postoje objavljeni podaci izražavaju se na način da daju nedvosmislene podatke o aktivnosti sastojaka, npr. navodeći imunološko dejstvo na kojem se zasniva metoda određivanja doze.

4. Razvoj lijeka

Daje se objašnjenje za odabir sastava, supstanci i pakovanja, koje se podupire naučnim podacima o razvoju proizvoda. Navodi se višak (engl. *overage*) uz obrazloženje.

B. OPIS PROIZVODNOG PROCESA

Opis proizvodnog procesa koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet se izrađuje na način da daje odgovarajući opis o prirodi primijenjenih postupaka.

Opis proizvodnog procesa uključuje najmanje:

1) različite faze proizvodnje (uključujući proizvodnju antigena i postupke prečišćavanja (purifikacije)) kako bi se mogla ocijeniti ponovljivost (engl. *reproducibility*) proizvodnog procesa i opasnost od neželjenih dejstava na gotov proizvod, kao što je mikrobiološka kontaminacija; prikazuje se validacija ključnih faza u proizvodnom procesu a validacija proizvodnog procesa kao cjeline se prikazuje sa obazbjeđivanjem rezultata tri uzastopne serije koje su proizvedene opisanim postupkom;

2) ako se radi o neprekidnoj proizvodnji navode se puni detalji o preduzetim mjerama opreza kako bi se osigurala homogenost i konzistentnost svake serije gotovog proizvoda;

3) listu svih supstanci sa odgovarajućim fazama u kojima se koriste, uključujući one koje se tokom proizvodnje ne mogu otkriti ili detektovati;

4) podatke o miješanju, sa kvantitativnim podacima svih upotrebljenih supstanci;

5) izjavu o fazama proizvodnje u kojima se vrši uzorkovanje u svrhu kontrolnih ispitivanja.

C. PROIZVODNJA I KONTROLA POLAZNIH SUPSTANCI

U smislu ovog stava, “polazne supstance” su sve supstance koje se upotrebljavaju za proizvodnju imunološkog veterinarskog lijeka. Medijum za uzgoj koji se sastoji od više

supstanci koje se koriste u proizvodnji aktivne supstance, smatra se jednim polaznim materijalom. Pored toga se dostavlja kvalitativni i kvantitativni sastav medijuma za uzgoj ako Agencija smatra da je taj podatak relevantan za kvalitet gotovog proizvoda i rizike koji se mogu javiti. Ukoliko se za pripremu medijuma za uzgoj koriste materijali životinjskoga porijekla, uključuje se i vrsta životinja i upotrebjeno tkivo.

Dokumentacija uključuje specifikacije i podatke o ispitivanjima koja se obavljaju radi kontrole kvaliteta svih serija polaznih materijala i rezultate za seriju za sve korišćene supstance, i dostavlja se u skladu sa odredbama u produžetku.

1. Polazne supstance opisane u farmakopejama

Monografije Evropske farmakopeje primjenjuju su na sve polazne materijale koji su u njima navedeni.

Za ostale supstance, Agencija može da zahtijeva poštovanje farmakopeje važeće u nekoj od zemalja članica Evropske unije za proizvode koji su proizvedeni na teritoriji Crne Gore.

Za supstance koje ispunjavaju zahtjeve Evropske farmakopeje ili farmakopeje važeće u nekoj od zemalja članica Evropske unije, nije potrebno dostavljati opis analitičkih metoda ispitivanja. U ovom slučaju, opis analitičkih metoda može se zamijeniti odgovarajućim upućivanjem na navedenu farmakopeju.

Boje treba uvijek da ispunjavaju zahtjeve posebnog propisa kojim su regulisani aditivi koji se mogu koristiti u hrani.

Rutinska ispitivanja koje se sprovode na svakoj seriji polaznih materijala se navode u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet. Ako su ispitivanja drugačija od pomenutih u korišćenoj farmakopeji, dostavlja se dokaz da polazni materijali ispunjavaju zahtjeve kvaliteta iz te farmakopeje.

Ako specifikacija ili druge odredbe iz monografije evropske farmakopeje ili farmakopeje važeće u nekoj od zemalja Evropske unije nisu dovoljni da obezbijede kvalitet supstance, Agencija može da traži od podnosioca zahtjeva da dostavi druge odgovarajuće specifikacije. Navodni nedostatak se prijavljuje nadležnom organu odgovornom za datu farmakopeju.

Ako polazni materijal nije opisan ni u Evropskoj niti u farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije, može se prihvatiti usaglašenost sa monografijom farmakopeje neke zemlje van Evropske unije ako se dokaže njena podobnost; u ovom slučaju podnosilac zahtjeva dostavlja kopiju monografije, i po potrebi prilaže validaciju procedura ispitivanja sadržanih u toj monografiji, po potrebi sa prevodom.

Ukoliko se koriste polazni materijali životinjskog porijekla, oni treba da budu u skladu sa relevantnim monografijama uključujući opšte monografije i opšta poglavlja evropske farmakopeje. Ispitivanja i sprovedene kontrole treba da budu odgovarajuće za polazni materijal.

Podnosilac zahtjeva dostavlja dokumentaciju kako bi dokazao da polazni materijali i proizvodnja veterinarskog lijeka ispunjavaju zahtjeve iz Smjernica Evropske Komisije o smanjenju rizika od prenosa uzročnika spongiformne encefalopatije životinja putem humanih i veterinarskih lijekova kao i sa odgovarajuće monografije evropske farmakopeje. Za dokazivanje usaglašenosti se može koristiti CEP izdat od EDQM, sa upućivanjem na odgovarajuću monografiju evropske farmakopeje.

2. Polazni supstance koje nisu opisane u farmakopeji

2.1. Polazne supstance biološkog porijekla

Opis se dostavlja u obliku monografije.

Kada god je moguće, proizvodnja vakcina treba da se zasniva na sistemu sistema serija vakcinalnog soja i provjerenim bankama ćelija. Za proizvodnju imunoloških veterinarskih lijekova koji se sastoje od seruma, treba da se navede porijeklo, opšte zdravstveno stanje i imunološki status životinje od koje je dobijen i treba da se upotrebljavaju definisani "pulove" izvornih materijala.

Opisuje se i dokumentuje porijeklo, geografska regija i istorija polaznih materijala. Za genetski izmijenjene polazne materijale, informacija treba da sadrži i podatke kao što su opis polaznih ćelija ili sojeva, konstrukcija ekspresionog vektora (naziv, porijeklo, funkcija replikona, simulator promotora i drugi regulatorni elementi), kontrola sekvence efikasno umetnute DNK ili RNK, oligonukleotidna sekvenca plazmidnog vektora u ćelijama, plazmid upotrebljen za kotransfekciju, dodati ili izbrisani geni, biološka svojstva konačnog konstrukta i izraženih gena, broj kopija i genetska stabilnost.

Kod vakcinalnih sjemenskih sojeva, uključujući banke ćelija i sirovi serum za proizvodnju antiseruma ispituje se identitet i prisustvo slučajnih agenasa.

Dostavljaju se podaci o svim supstancama biološkog porijekla koje se koriste u svim fazama proizvodnog procesa. Ti podaci uključuju podatke o:

1) porijeklu materijala;

2) svakom primjenjenom postupku prerade, purifikacije i inaktivacije, sa podacima o validaciji tih postupaka i kontroli tokom proizvodnje;

3) svim sprovedenim ispitivanjima radi određivanja kontaminacije, na svakoj seriji supstanci.

Ukoliko se utvrdi ili posumnja na prisustvo stranih agenasa, odgovarajući materijal se odbacuje ili se koristi u vrlo izuzetnim okolnostima, samo kada dalja prerada proizvoda obezbjeđuje njihovu eliminaciju i/ili inaktivaciju, a eliminacija i/ili inaktivacija takvih stranih agenasa se dokazuje.

Ako se koriste banke ćelija, treba da se pokaže da su karakteristike ćelija ostale nepromijenjene do najvišeg nivoa pasaže tokom proizvodnje.

Za žive atenuisane vakcine se dostavlja dokaz o stabilnosti karakteristika atenuacije vakcinalnog soja.

Dostavlja se dokumentacija kojom se dokazuje da sjemenski materijali, sjemenske ćelijske kulture, serije seruma i ostalih materijala porijeklom od životinjskih vrsta relevantnih za prenos TSE ispunjavaju zahtjeve iz Smjernica za smanjenje rizika od prenosa uzročnika spongiformne encefalopatije životinja preko humanih i veterinarskih lijekova koje je objavila Evropska Komisija i odgovarajuće monografije Evropske farmakopeje. Za dokazivanje usaglašenosti se može koristiti CEP izdat od EDQM, sa upućivanjem na odgovarajuću monografiju evropske farmakopeje.

Ukoliko se zahtijeva, dostavljaju se uzorci biološkog polaznog materijala ili korišćenih reagensa u postupcima ispitivanja kako bi Agencija mogla da organizuje sprovođenje kontrolnih ispitivanja.

2.2. Polazne supstance koje nisu biološkog porijekla

Dostavlja se opis u obliku monografije, po sljedećim poglavljima:

1) naziv polaznog materijala koji ispunjava zahtjeve iz tačke 2 Odjeljka A ovoga Dijela, se dopunjuje trgovačkim ili naučnim sinonimima;

2) opis polaznog materijala u obliku koji je sličan onom koji koristi evropska farmakopeja za opis supstanci;

3) funkcija polaznog materijala;

4) metoda identifikacije;

5) posebne mjera opreza koje mogu da budu potrebne tokom čuvanja polaznoga materijala i ako je potrebno njegov rok upotrebe.

D. KONTROLA U TOKU PROIZVODNOG PROCESA (PROCESNA KONTROLA)

1. Dokumentacija uključuje podatke koji se odnose na kontrolna ispitivanja, koja se sprovede na međuproizvodima radi provjere konzistencije proizvodnog procesa i gotovog proizvoda.

2. Za inaktivisane ili detoksikovane vakcine, inaktivacija ili detoksikacija se provjerava tokom svake proizvodne operacije odmah nakon procesa inaktivacije ili detoksikacije i nakon neutralizacije, ako se obavlja, ali prije sljedeće faze proizvodnje.

E. KONTROLA GOTOVOG PROIZVODA

Opis tehnika analize gotovog proizvoda je potrebno odrediti za sva ispitivanja, dovoljno detaljno za procjenu kvaliteta.

Dokumentacija uključuje podatke o kontrolnim ispitivanjima gotovog proizvoda. Ako postoje odgovarajuće monografije, a primjenjuju se procedure i granične vrijednosti drugačije od navedenih u monografijama evropske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije, dostavlja se dokaz da gotov proizvod, ako se ispituje u skladu sa tim monografijama, ispunjava zahtjeve kvaliteta te farmakopeje za dati farmaceutski oblik. Zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet treba da sadrži listu sprovedenih ispitivanja na reprezentativnim uzorcima svake serije gotovog proizvoda. Navodi se učestalost ispitivanja koja se ne sprovode na svakoj seriji i dozvoljene granice za puštanje serije u promet.

Gdje je dostupno, koristi se hemijski i biološki referentni materijal evropske farmakopeje. Ako se koriste drugi referentni preparati i standardi, oni treba da se detaljno identifikuju i opišu.

1. Opšte karakteristike gotovog proizvoda

Ispitivanje opštih karakteristika, kada je primjenjivo, odnose se na kontrolu prosječnih masa i maksimalnih odstupanja (devijacija), na mehanička, fizička ili hemijska ispitivanja, fizičke osobine kao što su gustina, pH, viskoznost itd. Za svaku od ovih karakteristika, u svakom pojedinačnom slučaju, podnosilac zahtjeva navodi specifikacije i odgovarajuće nivoe pouzdanosti (engl. confidence limits).

2. Identifikacija aktivne/ih supstanci

Ako je potrebno, izvode se posebni testovi identifikacije aktivne supstance.

3. Titar ili potentnost

Na svakoj seriji se sprovodi kvantifikacija aktivne supstance kako bi se pokazalo da svaka serija sadrži odgovarajuću potentnost ili titar koji obezbjeđuju njenu bezbjednosti i efikasnosti.

4. Identifikacija i sadržaj adjuvansa

Ako su dostupne metode ispitivanja, provjerava se količina i vrsta adjuvansa i njihovih supstanci u gotovom proizvodu.

5. Identifikacija i sadržaj ekscipijenasa

Ukoliko je potrebno, za pomoćne supstance se sprovode barem identifikaciona ispitivanja.

Za konzervanse se obvezno određuje gornja i donja granica. Ispitivanje gornje granice je obvezno za sve druge komponente pomoćnih supstanci koje bi mogle da izazovu neželjeno dejstvo.

6. Ispitivanje bezbjednosti

Osim rezultata ispitivanja koji su dostavljeni u skladu sa Dijelom 3 ove glave (ispitivanje bezbjednosti), dostavljaju se podaci o ispitivanjima bezbjednosti serije. Ova ispitivanja treba da budu po mogućnosti, studije o predoziranju koje se sprovode na najmanje jednoj od najosjetljivijih ciljnih vrsta, i koristeći preporučeni put primjene koji predstavlja najveću opasnost. Rutinsko ispitivanje bezbjednosti serije može se izostaviti u interesu dobrobiti životinja kada je proizveden dovoljan broj uzastopnih proizvodnih serija za koje je ustanovljeno da su u skladu sa ispitivanjima.

7. Ispitivanje sterilnosti i čistoće

Sprovode se odgovarajuća ispitivanja da bi se dokazalo odsustvo kontaminacije spoljnim agensima ili drugim supstancima, u odnosu na vrstu imunološkog veterinarskog lijeka i metod i uslove proizvodnje. Ukoliko se za svaku seriju rutinski primjenjuje manje ispitivanja nego što se traži relevantnom evropskom farmakopejom, sprovedena ispitivanja će biti ključna za usaglašenost sa monografijom. Potrebno je priložiti dokaz da bi imunološki veterinarski lijek ispunjavao zahtjeve, ako bi se u potpunosti ispitivao u skladu sa monografijom.

8. Rezidualna vlažnost

Svaka serija liofilizovanog proizvoda ispituje se na rezidualnu vlagu.

9. Inaktivacija

Za inaktivisane vaccine se sprovodi ispitivanje kako bi se provjerila inaktivacija, na proizvodu u konačnom pakovanju, osim ukoliko je već sprovedeno u kasnoj fazi proizvodnje.

F. KONZISTENTNOST PROIZVODNIH SERIJA

Da bi se obezbijedilo da je kvalitet proizvoda ujednačen od serije do serije i dokazala usaglašenost sa specifikacijama, treba da se sastavi puni protokol tri uzastopne serije sa rezultatima svih sprovedenih ispitivanja u toku proizvodnje, i na gotovom proizvodu.

G. ISPITIVANJA STABILNOSTI

Podaci i dokumentacija o doziranju za različite vrste životinja za koje je veterinarski lijek namijenjen, njegov farmaceutski oblik, način i put primjene i očekivanom roku upotrebe, i o opisu metoda ispitivanja koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, podnose se u skladu sa zahtjevima navedenim u produžetku ove tačke.

Dostavlja se opis sprovedenih ispitivanja na osnovu kojih je podnositelj zahtjeva predložio rok upotrebe. Ova ispitivanja treba izvoditi u u realnom (stvarnom) vremenu (engl. real-time studies), i na dovoljnom broju serija koje su proizvedene u skladu sa opisanim procesom proizvodnje i i čuvane u finalnom pakovanju namijenjom za tržište; ispitivanja uključuju i testove biološke i fizičko-hemijske stabilnosti.

Zaključci treba da sadrže rezultate analiza koji opravdavaju predloženi rok upotrebe u svim predloženim uslovima čuvanja.

Za proizvode koji se primjenjuju pomiješani sa hranom za životinje, po potrebi se daju podaci o roku upotrebe proizvoda, u različitim fazama miješanja, kada se proizvod miješa sa hranom u skladu sa preporučenim uputstvom.

Ako je gotovi proizvod potrebno rekonstituirati prije primjene, ili se primjenjuje u vodi za piće, prilažu se podaci o predloženom roku upotrebe rekonstituisanog proizvoda kako je preporučeno. Dostavljaju se podaci koji opravdavaju predloženi rok upotrebe za rekonstituisani proizvod.

Podaci o stabilnosti, koji su dobijeni iz kombinovanih proizvoda mogu da se koriste kao preliminarni podaci za derivate kod proizvoda koji sadrže jednu ili više istih komponenti.

Predloženi rok upotrebe treba da se obrazloži.

Efikasnost bilo kog sistema konzerviranja se dokazuje.

Mogu da budu dovoljni podaci o efikasnosti konzervansa u drugim sličnim imunološkim veterinarskim lijekovima istog proizvođača.

H. OSTALI PODACI

U dokumentaciju se mogu uključiti podaci koji se odnose na kvalitet imunološkog veterinarskog lijeka koji nije obuhvaćen prethodnim poglavljima.

DIO 3: ISPITIVANJA BEZBJEDNOSTI

A. UVOD I OPŠTI ZAHTEJEVI

Ispitivanje bezbjednosti treba da ukaže na moguće rizike od imunološkog veterinarskog lijeka pod predloženim uslovima upotrebe kod životinja; koji se procjenjuju u odnosu na potencijalnu korist proizvoda.

Ako se imunološki veterinarski lijek sastoji od živih organizama, posebno onih koje bi vakcinisana životinja mogla da širi, treba da se procijeni potencijalni rizik za nevakcinisane životinje iste vrste ili druge vrste koja bi mogla da bude izložena.

Ispitivanja bezbjednosti se sprovode na ciljnim vrstama životinja. Korišćena doza mora da odgovara količini proizvoda preporučenoj za upotrebu, a serija koja se koristi za ispitivanje bezbjednosti uzima se iz serije ili serija koje se proizvode u skladu sa procesom proizvodnje opisanim u dijelu 2 zahtjeva.

U slučaju imunološkog veterinarskog lijeka koji sadrži živi organizam, doza koja se koristi u laboratorijskim ispitivanjima opisanim u Odjeljcima B.1. i B.2. ovog Dijela je količina

proizvoda koji sadrži maksimalni titar. Po potrebi koncentracija antigena može da se prilagoditi na način da se postigne tražena doza. Za inaktivisane vakcine, doza koja se koristi je ona količina preporučena za primjenu koja sadrži maksimalni sadržaj antigena, osim ukoliko je drugačije opravdano.

Dokumentacija o bezbjednosti se koristi za procjenu potencijalnih rizika koji mogu da nastanu od izloženosti ljudi veterinarskom lijeku, na primjer tokom primjene na životinji.

B. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

1. Bezbjednost primjene pojedinačne doze

Imunološki veterinarski lijek se primjenjuje u preporučenoj dozi, i svakim preporučenim putem primjene, kod životinja svih vrsta i kategorija za koje je proizvod namijenjen, uključujući životinje najmlađe starosti za primjenu. Životinje treba posmatrati i ispitati na znake sistemskih ili lokalnih reakcija. Ova ispitivanja po potrebi uključuju detaljna postmortalna makroskopska i mikroskopska ispitivanja mjesta ubrizgavanja. Bilježe se i druga objektivna mjerenja kao što su rektalna temperatura i mjerenja proizvodne sposobnosti. Životinje treba da se posmatraju i ispituju dok se reakcije ne mogu više očekivati, ali u svim slučajevima, vrijeme posmatranja i ispitivanja treba da traje najmanje 14 dana nakon primjene proizvoda.

Ovo ispitivanje može da bude dio ispitivanja ponovljene doze koje se zahtijeva u tački 3 ovog Odjeljka ili može da se izostavi, ako rezultati ispitivanja primjene prekomjerne doze koja se zahtijevaju u tački 2 ovog Odjeljka nisu pokazali nikakve znake sistemske ili lokalne reakcije.

2. Bezbjednost primjene prekomjerne doze

Ispitivanje primjene prekomjerne doze sprovodi se samo kod živih imunoloških veterinarskih lijekova.

Prekomjerna doza imunološkog veterinarskog lijeka primjenjuje se svakim preporučenim putem primjene, na životinjama koje spadaju u najosjetljiviju kategoriju ciljne vrste, osim ako nije opravdan izbor najosjetljivijih od nekoliko sličnih puteva primjene. Kod imunološkog veterinarskog lijeka koji se primjenjuje putem injekcije, doza i put primjene se odabiru na način da se uzme obzir maksimalna zapremina koji se može dati na jednom mjestu injekcije. Životinje se posmatraju i ispituju na znake sistemskih i lokalnih reakcija barem 14 dana nakon primjene. Bilježe se i drugi objektivni kriterijumi kao što su rektalna temperatura i mjerenja proizvodne sposobnosti.

Gdje je potrebno, ispitivanja uključuju detaljna postmortalna makroskopska i mikroskopska ispitivanja mjesta injekcije, u slučaju da nisu sprovedena u okviru tačke 1 ovog Odjeljka.

3. Bezbjednost primjene ponovljenih doza

U slučaju imunoloških veterinarskih lijekova koji se primijenjuju više od jednog puta, kao dio osnovnog programa vakcinacije, zahtijeva se ispitivanje primjene ponovljenih doza, kako bi se otkrila neželjena dejstva koja bi takva primjena mogla da izazove. Ova ispitivanja treba da se obavljaju na najosjetljivijim kategorijama ciljnih vrsta životinja (kao što su određene rase, starosne grupe), koristeći svaki preporučeni put primjene.

Životinje se posmatraju i ispituju na znake sistemskih i lokalnih reakcija barem 14 dana nakon primjene. Bilježe se i sva ostala objektivna mjerenja kao što su rektalna temperatura i mjerenja proizvodne sposobnosti.

4. Ispitivanje reproduktivnosti

Ispitivanje reproduktivnosti uzima se u obzir kada podaci ukazuju da polazni materijal iz kojeg je dobijen proizvod mogu da budu potencijalni faktor rizika. Reproductivne performanse mužjaka i negravidnih i gravidnih ženki ispituju se sa preporučenom dozom i najosjetljivijim putem primjene. Pored toga, potrebno je ispitati štetna dejstva na potomstvo, kao i teratogenost ili mogućnost pobačaja.

Ova ispitivanja mogu da budu dio ispitivanja bezbjednosti koji je opisan u tač. 1 do 3 ovog Odjeljka ili terenskih ispitivanja predviđenih Odjeljkom C ovog dijela.

5. Ispitivanje imunoloških funkcija

Ukoliko imunološki veterinarski lijek može negativno uticati na imuni odgovor vakcinisane životinje ili njeno potomstvo, sprovode se odgovarajuća ispitivanja imunoloških funkcija.

6. Posebni zahtjevi za žive vakcine

6.1. Širenje vakcinalnog soja

Prenošenje vakcinalnog soja sa vakcinisanih na nevakcinisane ciljne životinje se istražuje korišćenjem preporučenog puta primjene koji bi najvjerojatnije mogao da dovede do prenošenja. Pored toga, može biti potrebno da se ispita prenošenje na vrste životinja koje ne pripadaju ciljnoj grupi, a koje bi mogle biti izuzetno osjetljive na živi soj vakcine.

6.2. Diseminacija vakcinalnog soja u organizmu imunizovanih jedinki

Izmet, mokraća, mlijeko, jaja oralne, nazalne i drugih izlučevina treba da se ispituju na prisustvo vakcinalnog soja. Pored toga, mogu biti potrebna ispitivanja o širenju vakcinalnog soja u organizmu, u kojima se posebna pažnja mora obratiti na predilekciona mjesta za replikaciju. Ako se radi o živim vakcinama protiv zoonoza, u smislu posebnog propisa kojim je regulisan o način praćenja zoonoza i uzročnika zoonoza, namijenjenim za upotrebu kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane, ova ispitivanja naročito moraju uzeti u obzir prisustvo na injekcionom mjestu.

6.3. Reverzija virulencije atenuisane vakcine

Reverzija virulencije se ispituje sa najmanje atenuiranim materijalom iz onog stupnja pasaže između sjemenskog soja koji je i gotovog proizvoda. Svaka druga pasaža treba da se opravda. Inicijalna vakcinacija se obavlja onim putem primjene kod kojeg postoji najveća vjerovatnoća reverzije virulencije. Treba da se izvede najmanje pet serijskih pasaža na životinjama ciljne vrste. Ako to nije tehnički moguće zbog nesposobnosti vakcinalnog soja da se na odgovarajući način replicira, na ciljnoj vrsti životinja mora izvesti onoliko pasaža koliko je moguće.

6.4. Biološke karakteristike vakcinalnog soja

Za što preciznije određivanje važnih bioloških osobina vakcinalnog soja (npr. neurotropizam) mogu da se sprovedu i druga ispitivanja.

6.5. Rekombinacija ili genomska preraspodjela sojeva

Razmatra se vjerovatnoća rekombinacije ili genomske preraspodjele sa terenskim ili drugim sojevima.

7. Bezbjednost po korisnika

Ovaj odjeljak uključuje raspravu o ustanovljenim dejstavima u prethodnim odjeljcima, koja povezuje ta dejstva sa vrstom i trajanjem izloženosti ljudi proizvodu, u cilju formulisanja odgovarajućih upozorenja za korisnika i drugih mjera upravljanja rizicima.

8. Ispitivanje rezidua

Za imunološke veterinarske lijekove po pravilu nije potrebno sprovođenje ispitivanja rezidua. Međutim, ako se u proizvodnji imunološkog veterinarskog lijeka upotrebljavaju adjuvansi i/ili konzervansi, potrebno je razmotriti mogućnost zaostajanja rezidua u hrani. Ako je potrebno, dejstva tih rezidua se ispituju.

Predlaže se period karence, a njena primjerenost obrazlaže u odnosu na ostala obavljena ispitivanja rezidua.

9. Interakcije

Ako u sažetku karakteristika lijeka postoji navod o kompatibilnosti sa drugim imunološkim veterinarskim lijekom, treba da se ispita bezbjednost kombinacije. Opisuju se sve poznate interakcije sa veterinarskim lijekovima.

C. TERENSKA ISPITIVANJA

Osim u opravdanim slučajevima, rezultati laboratorijskih ispitivanja se dopunjuju podacima terenskih ispitivanja, korišćenjem serija u skladu sa procesom proizvodnje koji je opisan u

zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet. U istim terenskim ispitivanjima mogu se ispitati bezbjednost i efikasnost.

D. PROCJENA RIZIKA PO ŽIVOTNU SREDINU

Svrha procjene rizika za životnu sredinu je da se procijene moguća štetna dejstva na životnu sredinu do kojih može doći zbog primjene proizvoda i utvrde mjere opreza koje mogu biti potrebne za smanjenje tih rizika.

Procjena se obično obavlja u dvije faze. Prva faza procjene je obavezna. Detalji o procjeni se dostavljaju u skladu sa prihvaćenim smjernicama. Procjenjuje se potencijalna izloženost životne sredine proizvodu i nivo opasnosti, uzimajući u obzir:

- 1) ciljnu vrstu životinja, i predloženi način upotrebe;
- 2) način primjene, a naročito stepen mogućeg direktnog ulaska proizvoda u sistem životne sredine;
- 3) mogućnost da proizvod, njegove aktivne supstance dospiju u životnu sredinu preko izlučevina liječenih životinja i njihova postojanost u tim izlučevinama;
- 4) zbrinjavanje (odlaganje) neiskorišćenog veterinarskog lijeka ili drugog otpadnog proizvoda.

U slučaju živih vakcinalnih sojeva koji mogu da budu zoonoze, procjenjuje se opasnost za ljude.

Ukoliko zaključci prve faze ukazuju na potencijalno izlaganje životne sredine proizvodu, podnosilac zahtjeva nastavlja sa drugom fazom i procjenjuje potencijalne rizike koje bi veterinarski lijek mogao da predstavlja za životnu sredinu. Po potrebi se sprovode dalja ispitivanja o uticaju proizvoda (na zemljište, vodu, vazduh, vodene sisteme i organizme koji ne pripadaju ciljnoj grupi).

E. POTREBNI ZAHTJEVI ZA VETERINARSKE IMUNOLOŠKE LJEKOVE KOJI SADRŽE GMO

Za veterinarski lijek koji sadrži ili se sastoji od genetski modifikovanih organizama, uz zahtjev se prilože dokumentacija u skladu sa posebnim propisom kojim su regulisani genetski modifikovani organizmi.

DIO 4 ISPITIVANJE EFIKASNOSTI

POGLAVLJE I

1. Opšti zahtjevi

Svrha opisanih ispitivanja u ovom dijelu Glave je da pokažu ili potvrde efikasnost imunološkog veterinarskog lijeka. Sve tvrdnje podnosioca zahtjeva koje se odnose na svojstva, dejstva i upotrebu proizvoda treba da budu u potpunosti podržana rezultatima specifičnih ispitivanja sadržanih u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje u promet.

2. Izvođenje ispitivanja

Sva ispitivanja efikasnosti treba da se sprovode u skladu sa potpuno razmotrenim detaljnim pisanim protokolom, prije početka ispitivanja. Dobrobit ispitivanih životinja podliježe veterinarskom nadzoru i o njoj se mora voditi računa kako pri izradi svakog protokola tako i tokom sprovođenja ispitivanja.

Potrebno je da postoje unaprijed utvrđene pisane systemske procedure za organizaciju, sprovođenje, prikupljanje podataka, dokumentovanje i provjeru efikasnosti ispitivanja.

Terenska ispitivanja se sprovode u skladu sa uspostavljenim načelima dobre kliničke prakse, osim ako je drugačije opravdano.

Prije početka svakog terenskog ispitivanja pribavlja se i dokumentuje informisani pristanak vlasnika životinja koje će se koristiti za ispitivanja. Vlasnik životinja posebno treba da bude pisano obaviješten o posljedicama učestvovanja u ispitivanju na kasnije uklanjanje liječenih životinja ili na hranu dobijenu od liječenih životinja. Kopija obavještenja koju je potpisao i datirao vlasnik životinja, se prilaže dokumentaciji o ispitivanju.

Odredbe posebnog propisa kojim je regulisan sadržaj i način obilježavanja pakovanja veterinarskih lijekova koje se odnose na obilježavanje veterinarskih lijekova analogno se primjenjuju na obilježavanje formulacija namijenjenih za upotrebu u veterinarskim kliničkim ispitivanjima, osim ako je u pitanju slijepo ispitivanje. U svim slučajevima, na naljepnici moraju da budu vidljive i neizbrisive riječi “samo za veterinarska klinička ispitivanja”.

POGLAVLJE II

A. Opšti zahtjevi

1. Izbor antigena ili vakcinalnih sojeva se opravdava na osnovu epizootioloških podataka.
2. Ispitivanja efikasnosti koja se sprovode u laboratoriji treba da budu kontrolisana ispitivanja, neliječnim kontrolnim životinjama, osim ako to nije opravdano zbog dobrobiti životinja, a efikasnost se može dokazati na neki drugi način.

Uopšteno, laboratorijska ispitivanja treba da budu potkrijepljena terenskim ispitivanjima sa neliječnim kontrolnim životinjama.

Sva ispitivanja treba da se detaljno opišu kako bi se mogla ponoviti u kontrolnim ispitivanjima koja se sprovode na zahtjev Agencije. Ispitivač treba da dokaže valjanost svih primijenjenih tehnika.

Svi dobijeni rezultati se prijavljuju, bez obzira da li su povoljni ili nepovoljni.

3. Efikasnost imunološkog veterinarskog lijeka se dokazuje za svaku kategoriju ciljne vrste životinja za koju se preporučuje vakcinacija, i to za svaki predloženi put primjene, i korišćenjem predloženog načina primjene. Na odgovarajući način se ocjenjuje uticaj pasivno stečenih i maternalnih antitijela na efikasnost vakcine, ako je potrebno. Uspostavlja se početak i trajanje imuniteta i potkrepljuje podacima ispitivanja, osim ako je drugačije opravdano.

4. Dokazuje se efikasnost svakog sastojka polivalentnog i kombinovanog imunološkog veterinarskog lijeka. Ukoliko se preporučuje primjena proizvoda u kombinaciji ili istovremeno sa drugim veterinarskim lijekom, dokazuje se njihova kompatibilnost.

5. Kada proizvod čini dio programa vakcinacije koji preporučuje podnosilac zahtjeva, treba da se dokaže njegovo pojačavajuće dejstvo (engl. *booster effect*), ili doprinos imunološkog veterinarskog lijeka efikasnosti programa kao cjeline.

6. Korišćena doza treba da odgovara količini proizvoda koji se preporučuje za primjenu, a serija koja se koristi za ispitivanje efikasnosti uzima se iz serije ili serija koje su proizvedene u skladu sa procesom proizvodnje opisanim u Dijelu 2 zahtjeva.

7. Ako u sažetku karakteristika lijeka postoji navod o kompatibilnosti sa drugim imunološkim lijekovima, treba da se ispita efikasnost kombinacije. Opisuju se sve poznate interakcije sa drugim veterinarskim lijekovima. Dopuštena je konkurentna ili simultana upotreba ako je potkrijepljena odgovarajućim ispitivanjima.

8. Za dijagnostičke imunološke veterinarske lijekove koji se primjenjuju na životinjama, podnosilac zahtjeva treba da navede tumačenje reakcije na proizvod.

9. Za vakcine namijenjene razlikovanju između vakcinisanih i zaraženih životinja (marker vakcine), ako se tvrdnja efikasnosti oslanja na in vitro dijagnostičke testove, treba obezbijediti dovoljno podataka o dijagnostičkim ispitivanjima da se omogući odgovarajuća procjena tvrdnji koje se odnose na osobine markera.

B. Laboratorijska ispitivanja

1. Dokazivanje efikasnosti se uopšteno sprovodi u dobro kontrolisanim laboratorijskim uslovima istraživačkom infekcijom (engl. *the challenge*) primjenom imunološkog veterinarskog lijeka na ciljnoj životinji pod preporučenim uslovima upotrebe. Koliko god je to moguće, uslovi pod kojima se sprovodi eksperimentalna infekcija treba da budu što je moguće više slični prirodnim uslovima infekcije. Dostavljaju se podaci o soju koji se koristi za eksperimentalnu infekciju i njegovoj relevantnosti.

Za žive vakcine se koriste serije koje sadrže najmanji titar ili potentnost, osim u opravdanim slučajevima. Za druge proizvode se koriste se serije koje sadrže najmanju količinu aktivnog sastojka, osim u opravdanim slučajevima.

2. Potrebno je, ako je moguće, navesti i dokumentovati imunološki mehanizam (ćelijski/humoralni, lokalne/opšte klase imunoglobulina), koji sa pokreće nakon primjene imunološkog veterinarskog lijeka na ciljnim životinjama, preporučenim putem primjene.

C. Terenska ispitivanja

1. Osim u opravdanim slučajevima, rezultati laboratorijskih ispitivanja treba da budu dopunjeni podacima iz terenskih ispitivanja, primjenom reprezentativnih proizvodnih serija iz proizvodnog procesa koji je opisan u zahtjevu za izdavanje dozvole za stavljanje veterinarskog lijeka u promet. Bezbjednost i efikasnost moguće je ispitivati u istom terenskom ispitivanju.

2. Ako se laboratorijskim ispitivanjima ne može dokazati efikasnost, može se prihvatiti izvođenje samo terenskih ispitivanja.

DIO 5 PODACI I DOKUMENTACIJA

A. UVOD

Dokumentacija o ispitivanjima bezbjednosti i efikasnosti sadrži uvod, koji definiše predmet i navodi ispitivanja koja su sprovedena u skladu sa Dijelovima 3 i 4 ove Glave, kao i sažetak, sa detaljnim referencama na objavljenu literaturu. Sažetak treba da sadrži objektivnu raspravu o svim dobijenim rezultatima i dovede do zaključka o bezbjednosti i efikasnosti imunološkog veterinarskog lijeka. Izostavljanje bilo kojih ispitivanja ili eksperimenata treba da se navede i obrazloži.

B. LABORATORIJSKA ISPITIVANJA

Za sva se ispitivanja treba da se dostavi:

- 1) sažetak;
- 2) ime tijela koje je obavilo ispitivanje;
- 3) detaljni protokol ispitivanja koji sadrži opis korišćenih metoda, aparata i materijala, podatke kao što su vrsta ili rasa životinja, kategorija životinja, njihova identifikacija i broj, uslovi njihovog smještaja i ishrane (navodeći između ostalog da li su bile slobodne od specifičnih patogena i/ili specifičnih antitijela, vrstu i količinu dodataka u hrani za životinje), doza, put primjene, program i datumi primjene, opis i obrazloženje korišćenih statističkih metoda;
- 4) za kontrolne životinje se navodi da li su primile placebo ili nisu bile liječene;
- 5) za tretirane životinje, gdje je potrebno, da li su primile ispitivani proizvod ili neki drugi proizvod odobren u Evropskoj uniji;
- 6) sva opšta i pojedinačna opažanja i dobijene rezultate (sa prosjecima i standardnim devijacijama), bez obzira da li su povoljni ili nepovoljni. Podaci se detaljno opisuju kako bi se omogućila kritička procjena rezultata nezavisno od tumačenja autora. Neobrađeni podaci treba da se prikažu tabelarno. Radi pojašnjenja i ilustracije, rezultate mogu da prate reprodukcije zapisa, fotografije, itd.;
- 7) vrsta, učestalost i trajanje uočenih neželjenih dejstava;
- 8) broj životinja koje su bile prije vremena isključene iz ispitivanja i razlozi isključenja;
- 9) statistička analiza rezultata, ako se zahtijeva program ispitivanja i varijansa unutar podataka;
- 10) pojava i tok svih bolesti do kojih je došlo tokom ispitivanja;
- 11) sve podatke o veterinarskim lijekovima (osim lijeka koji se ispituje) čija je primjena bila neophodna tokom ispitivanja;
- 12) objektivnu diskusiju o dobijenim rezultatima iz koje slijede zaključci o bezbjednosti i efikasnosti proizvoda.

C. TERENSKA ISPITIVANJA

Podaci o terenskim ispitivanjima treba da budu dovoljno detaljni da omoguće donošenje objektivne ocjene. Oni treba da uključuju sljedeće:

- 1) sažetak;
- 2) ime, adresa, funkcija i kvalifikacije odgovornog ispitivača;
- 3) mjesto i datum primjene; identifikacioni kod koji se može povezati se imenom i adresom vlasnika životinja;
- 4) podaci o protokolu ispitivanja sa opisom korišćenih metoda, aparata i materijala, podatke kao što su put primjene, program primjene, doza, kategorija životinja, trajanje observacije, serološki odgovor i ostala ispitivanja koja su sprovedena na životinjama nakon primjene;
- 5) u slučaju kontrolnih životinja, da li su primile placebo ili nisu bile liječene;
- 6) identifikacija liječenih i kontrolnih životinja (grupna ili individualna, po potrebi), kao što je vrsta, rasa ili soj, starost, težina, pol, fiziološko stanje;
- 7) kratki opis načina uzgoja i ishrane, navodeći vrstu i količinu svih dodataka sadržanih u hrani za životinje;
- 8) sve podatke o opažanjima, proizvodnosti životinja i rezultatima (sa srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom); ako su ispitivanja i mjerenja sprovedena na pojedinačnim životinjama navode se pojedinačni podaci;
- 9) sva opažanja i rezultati ispitivanja, bez obzira da li su povoljni ili nepovoljni, sa punim izvještajem o opažanjima i rezultatima objektivnih ispitivanja djelovanja koji su potrebni za ocjenu proizvoda; treba da se opišu korišćene tehnike i objasni značaj svih odstupanja u rezultatima;
- 10) dejstvo na proizvodnost životinja;
- 11) broj životinja koje su bile prije vremena isključene iz ispitivanja i razlozi isključivanja;
- 12) vrsta, učestalost i trajanje uočenih neželjenih dejstava;
- 13) pojava i tok bolesti do kojih je došlo tokom ispitivanja;
- 14) sve podatke o veterinarskim lijekovima (osim lijeka koji se ispituje) koji su bili primjenjeni prije ili istovremeno kada i ispitivani proizvod ili tokom perioda opservacije, i podatke o uočenim interakcijama;
- 15) objektivnu raspravu o dobijenim rezultatima koja vodi do zaključaka o bezbjednosti i efikasnosti proizvoda.

DIO 6 BIBLIOGRAFSKI PODACI

Treba da se navedu bibliografski podaci na koje se upućuje u sažetku iz Dijela 1 i prilože njihove kopije.

GLAVA II

POSEBNE VRSTE ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE VETERINARSKOG LIJEKA U PROMET

1. Generički veterinarski lijekovi

Zahtjevi za generički veterinarski lijek treba da sadrži podatke navedene u Glavi 1, Dio 1 i 2 ovog Priloga zajedno sa procjenom rizika po životnu sredinu i podacima koji dokazuju da lijek ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih supstanci i isti farmaceutski oblik kao i referentni lijek, a podaci pokazuju bioekvivalenciju sa referentnim lijekom. Ukoliko je referentni veterinarski lijek biološki proizvod, treba da budu ispunjeni zahtjevi za dokumentaciju iz Odjeljka 2 ove Glave za biološki slične veterinarske lijekove.

Za generičke veterinarske lijekove detaljni ekspertski sažeci (izvještaji) o bezbjednosti i efikasnosti naročito se usmjeravaju na sljedeće elemente:

- 1) osnovu za izjavu o esencijalnoj sličnosti,
- 2) sažetak o nečistoćama koje se nalaze u serijama aktivnih supstanci kao i onih u gotovom lijeku (i gdje je potrebno, produkte raspadanja koji se javljaju u toku čuvanja) kako je predložen za primjenu u proizvodu koji se stavlja u promet, sa procjenom tih nečistoća,

3) procjenu ispitivanja bioekvivalencije ili opravdanje zbog čega ispitivanja nisu sprovedena u skladu sa uspostavljenim smjernicama,

4) podnositelj zahtjeva, ako je potrebno radi dokazivanja da su karakteristike bezbjednosti i efikasnosti različitih soli, estara ili derivata odobrene aktivne supstance ekvivalentne treba da dostavi dodatne podatke; ovi podaci treba da sadrže dokaz da nema promjena u farmakokinetičkim ili farmakodinamskim osobinama ljekovitosti i/ili toksičnosti, koje bi mogle da utiču na odnos bezbjednost/efikasnost.

Svaka tvrdnja u sažetku karakteristika lijeka koja nije poznata iz ili izvedena iz osobina lijeka i/ili njegove terapijske grupe treba da se razmotri u nekliničkim/kliničkim pregledima/sažecima i potkrijepe objavljenom literaturom i/ili dodatnim ispitivanjima.

Za generičke veterinarske lijekove namijenjene za intramuskularnu, supkutanu ili transdermalnu primjenu, treba da se dostave dodatni podaci:

1) dokaz kojim se potvrđuje ekvivalentnost ili različitost eliminacije rezidua sa mjesta primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim ispitivanjima eliminacije rezidua,

2) dokaz kojim se prikazuje podnošljivost kod ciljne životinje na mjestu primjene, što može biti potkrijepljeno odgovarajućim ispitivanjima o podnošljivosti ciljne životinje.

2. Biološki slični veterinarski lijekovi

Ako biološki veterinarski lijek koji je sličan referentnom biološkom veterinarskom lijeku ne ispunjava uslove za generički lijek, podaci koji se dostavljaju se ne ograničavaju na Dio 1 i Dio 2 (farmaceutske, hemijske i biološke podatke), dopunjene podacima o bioekvivalenciji i biološkoj raspoloživosti. U tim slučajevima se dostavljaju dodatni podaci, naročito o bezbjednosti i efikasnosti lijeka.

1) Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikološka i ostala ispitivanja bezbjednosti i odgovarajuća klinička ispitivanja) određuju se od slučaja do slučaja u skladu sa relevantnim naučnim smjernicama.

2) Zbog različitosti bioloških veterinarskih lijekova, Agencija određuje obvezna ispitivanja koja su predviđena Djelovima 3 i 4, uzimajući u obzir specifične karakteristike svakog pojedinačnog biološkog veterinarskog lijeka.

Opšti principi koji se primjenjuje navedeni su u smjernicama koje je donijela EMA, uzimajući u obzir karakteristike datog biološkog veterinarskog lijeka. Ako referentni biološki veterinarski lijek ima više od jedne indikacije, efikasnost i bezbjednost biološkog veterinarskog lijeka za koji se tvrdi da je sličan treba da se opravda ili kada je potrebno, posebno dokaže za svaku od tvrđenih indikacija.

3. Lijekovi sa dobro poznatom upotrebom u veterinarskoj medicini

Za veterinarske lijekove čije aktivne supstance imaju "provjerenu upotrebu u veterinarskoj medicini", sa poznatom efikasnošću i prihvatljivu sigurnost primjene (bibliografski zahtjev), primjenjuju se sljedeća specifična pravila.

Podnositelj zahtjeva podnosi Dio 1 i Dio 2 kako je opisano u Glavi I ovog Priloga.

Za Djelove 3 i 4, detaljna naučna bibliografija treba da uputi na sve aspekte bezbjednosti i efikasnosti.

Posebna pravila koja se primjenjuju kako bi se prikazala provjerena upotreba u veterinarskoj medicini su:

3.1. Uzimaju se u obzir sljedeći faktori kako bi se uspostavila provjerena upotreba sastojaka veterinarskog lijeka u veterinarskoj medicini:

1) vrijeme tokom kojeg je aktivna supstanca korišćena;

2) kvantitativni aspekti upotrebe aktivne supstance;

3) stepen naučnog interesovanja za upotrebu aktivne supstance (ogleda se u objavljenoj naučnoj literaturi);

4) ujednačenost naučnih procjena.

Za različite supstance može da bude potrebno različito vrijeme da se uspostavi provjerena upotrebe u veterinarskoj medicini. Vrijeme koje je potrebno da se uspostavi provjerena upotreba sastojaka lijeka ne smije da bude kraće od deset godina od prve sistematske i dokumentovane upotrebe te supstance kao veterinarskog lijeka, u Evropskoj uniji.

3.2. Dokumentacija koju dostavlja podnosilac zahtjeva treba da obuhvati sve aspekte procjene bezbjednosti i/ili efikasnosti lijeka za predloženu indikaciju kod ciljne vrste životinja primjenom predloženog puta primjene i režima doziranja. Dokumentacija treba da sadrži ili da upućuje na relevantnu literaturu, uzimajući u obzir ispitivanja prije i nakon stavljanja u promet i objavljenu naučnu literaturu o iskustvima u vidu epidemioloških ispitivanja, a posebno komparativnih epidemioloških ispitivanja. Dostavlja se sva dokumentacija bilo da je povoljna ili nepovoljna. Uzimajući u obzir odredbe provjerene upotrebe u veterinarskoj medicini, posebno je važno da se razjasni da bibliografske reference na ostale izvore dokaza (ispitivanja nakon stavljanja u promet, epidemiološka ispitivanja itd.), a ne samo podaci koji ukazuju na ispitivanja, mogu da služe kao validni dokaz bezbjednosti i efikasnosti lijeka, ako zahtjev na zadovoljavajući način objašnjava i opravdava uporabu tih izvora podatka.

3.3. Posebnu pažnju treba posvetiti svim podacima koji nedostaju i daje se obrazloženje zašto se može podržati pokazan prihvatljivi nivo bezbjednosti i/ili efikasnosti iako neka ispitivanja nedostaju.

3.4. Detaljni ekspertske sažeci o bezbjednosti i efikasnosti treba da objasne važnost dostavljenih podataka koji se odnose na proizvod koji je drugačiji od proizvoda namijenjenog stavljanju u promet. Procjenjuje se da li se ispitivani lijek može ili ne može smatrati sličnim lijeku za koji je podniet zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet, bez obzira na postojeće razlike.

3.5. Posebno su važna iskustva nakon stavljanja u promet drugih lijekova koji sadrže iste supstance, i podnosilac zahtjeva treba da ovoj temi posveti posebnu pažnju.

4. Veterinarski lijek koji sadrži kombinaciju aktivnih supstanci

Za kombinaciju veterinarskog lijeka, dokumentacija treba da sadrži Dio 1, 2, 3 i 4. Nije potrebno dostaviti ispitivanja o bezbjednosti i efikasnosti za svaku aktivnu supstancu. Ipak, moguće je uključiti podatke o pojedinačnim supstancama u zahtjevu za fiksnu kombinaciju. Podnošenje podataka o svakoj pojedinačnoj aktivnoj supstanci, u skladu sa traženim ispitivanjima o bezbjednosti za lice koje primjenjuje veterinarski lijek, ispitivanjima eliminacije rezidua i kliničkim ispitivanjima proizvoda sa fiksnom kombinacijom, mogu se smatrati odgovarajućim opravdanjem za izostavljanje podataka o kombiniranom lijeku, zasnovanom na dobrobiti životinja i nepotrebnom ispitivanju na životinjama, osim ako se sumnja da će interakcija dovesti do povećane toksičnosti. Gdje je potrebno, dostavljaju se podaci o mjestu proizvodnje i procjeni bezbjednosti slučajnih supstanci.

5. Zahtjevi za lijek sa informacijom o pristanku

Zahtjev sa dozvolom korišćenja dokumentacije uz saglasnost nosioca dozvole treba da sadrži podatke koji su opisani u Dijelu 1 Glava 1 ovog Priloga, pod uslovom da je nosilac dozvole za promet originalnog veterinarskog lijeka dao pristanak za upućivanje na sadržaj Dijelova 2, 3. i 4. dokumentacije tog lijeka. U tom slučaju nije potrebno podnošenje detaljnih kritičkih sažetaka (izvještaja) o kvalitetu, bezbjednosti i efikasnosti.

6. Dokumentacija za zahtjeve za dozvolu pod posebnim okolnostima

Dozvola za stavljanje u promet može se dati pod uslovom da podnosioc zahtjeva uvede posebne procedure, posebno u vezi bezbjednosti i efikasnosti veterinarskog lijeka, samo za lijek od posebnog interesa za zdravlje životinja, ako podnosilac zahtjeva može da dokaže da nije u mogućnosti da obezbijedi sveobuhvatne podatke o efikasnosti i bezbjednosti pod normalnim uslovima upotrebe.

Identifikovanje suštinskih zahtjeva za sve zahtjeve za dobijanje dozvole za stavljanje u promet iz ovog Odjeljka treba da bude u skladu sa smjernicama koje je donijela EMA.

7. Mješoviti tip zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet

Mješoviti zahtjevi za izdavanje dozvole za stavljanje u promet su zahtjevi u kojima se Dio 3 i/ili 4 dokumentacije sastoje od ispitivanja bezbjednosti i efikasnosti koja sprovodi podnosilac zahtjeva kao i od bibliografskih referenci. Svi ostali dijelovi su u skladu sa strukturom opisanom u Dijelu I Glave I ovog Priloga. Agencija pojedinačno donosi odluku o prihvatnju za svaki predloženi format koji je podnosioc zahtjeva dostavio.

GLAVA IV

ZAHTJEVI ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET ZA ODREĐENE VETERINARSKJE LJEKOVE

Ovom glavom su uređeni specifični uslovi za određene veterinarske lijekove koji se odnose na prirodu aktivnih supstanci koje su u njima sadržane.

1. IMUNOLOŠKI VETERINARSKI LJEKOVI

A. GLAVNA DOKUMENTACIJA ZA VAKCINALNI ANTIGEN (engl. *VACCINE ANTIGEN MASTER FILE*)

Za pojedine imunološke veterinarske lijekove i izuzetno od odredbi Glave II Dijela 2 Odjeljka C ovog Priloga o aktivnim supstancima, uvodi se pojam Glavne dokumentacije za vakcinalni antigen.

U smislu ovoga Priloga, glavna dokumentacija za vakcinalni antigen je samostalni dio dokumentacije koja se podnosi uz zahtjev za izdavanje dozvole za stavljanje u promet vakcine, i sadrži sve relevantne podatke o kvalitetu svake aktivne supstance koja je dio veterinarskog lijeka. Samostalni dio može da bude zajednički za jednu ili više monovalentnih i/ili kombinovanih vakcina koje podnosi isti podnosilac zahtjeva ili nosilac dozvole za stavljanje u promet.

Poštujte se naučne smjernice za podnošenje i evaluaciju Glavne dokumentacije za vakcinalni antigen koje donosi EMA. Postupak za podnošenje i evaluaciju Glavne dokumentacije za vakcinalni antigen treba da slijedi smjernice koje Komisija objavljuje u "Pravilima koja uređuju medicinske proizvode u Evropskoj uniji", Volumen 6B, "Obavještenje podnosiocima zahtjeva" (engl. Volume 6B, Notice to Applicants).

B. DOKUMENTACIJA ZA VIŠE SOJEVA

Za određene imunološke veterinarske lijekove (slinavka i šap, avijarna influenza i bolest plavog jezika) i izuzetno od odredbi Glave II Dijela 2 Odjeljka C ovog Priloga o aktivnim supstancima, uvodi se pojam upotrebe dokumentacije za više sojeva.

Dokumentacija za više sojeva je jedinstveni dokument koji sadrži relevantne podatke za jedinstvenu i temeljnu naučnu procjenu različitih opcija sojeva/ kombinacija sojeva dopuštajući registraciju vakcina protiv antigeno varijabilnih virusa.

Poštujte se naučne smjernice za podnošenje i evaluaciju dokumentacije za više sojeva koje donosi EMA. Procedura za podnošenje i evaluaciju dokumentacije za više sojeva treba da slijedi smjernice koje objavljuje Evropska Komisija u "Pravilima koja uređuju lijekove u Evropskoj uniji", Volumen 6B, "Obavještenje podnosiocima zahtjeva".

2. HOMEOPATSKI VETERINARSKI LJEKOVI

Ovaj odjeljak utvrđuje primjenu odredbi Glave I Djelova 2 i 3 ovog Priloga na homeopatske veterinarske lijekove definisane Zakonom o lijekovima.

Primjena odredbi Glave I Dijela 2 ovog Priloga

Odredbe Glave I Dijela 2 ovog Priloga primjenjuju se na pojednostavljeni postupak za izdavanje dozvole za stavljanje u promet homeopatskih veterinarskih lijekova, kao i na dokumentaciju za izdavanje dozvole za stavljanje u promet ostalih homeopatskih veterinarskih lijekova, sa izmjenama navedenim u produžetku.

1) Terminologija

Latinski naziv za homeopatske sirovine (engl. stock) opisan u dokumentaciji zahtjeva za izdavanje dozvole za stavljanje u promet treba da bude u skladu sa latinskim nazivom u

evropskoj farmakopeji ili farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije. Gdje je potrebno, navodi se tradicionalni naziv koji se koristi u svakoj državi članici Evropske unije.

2) Kontrola polaznih materijala

Podaci i dokumentacija o polaznim materijalima, odnosno materijalima koji se koriste, uključujući sirovine i međuproizvode sve do konačnog razblaženja koji su sastavni dio gotovog homeopatskog veterinarskog lijeka, a koji se dostavljaju uz zahtjev, treba da budu dopunjeni podacima o homeopatskoj sirovini.

Na sve polazne materijale i sirovine kao i na međufaze proizvodnog procesa, do konačnog razblaženja koje je sastavni dio gotovog homeopatskog proizvoda primjenjuju se opšti zahtjevi kvaliteta. Ako je prisutna toksična komponenta, ona treba da se kontroliše, po mogućnosti u konačnom razblaženju. Ako to nije moguće zbog velikog razblaženja, toksična komponenta treba da se kontroliše u ranijoj fazi. Svaka faza proizvodnog procesa treba da bude u potpunosti opisana, počevši od polaznih materijala pa do konačnog razrjeđenja koje je sastavni dio gotovog proizvoda.

U slučaju razblaženja, faze razblaženja treba da se sprovede u skladu sa homeopatskim proizvodnim metodama predviđenim u relevantnoj monografiji evropske farmakopeje ili ukoliko ona nije dostupna, u farmakopeji važećoj u nekoj od zemalja Evropske unije.

3) Kontrolna ispitivanja gotovog lijeka

Na gotove homeopatske veterinarske lijekove se primjenjuju opšti zahtjevi kvaliteta. Svaki izuzetak, podnosilac zahtjeva treba da u potpunosti opravda.

Svi toksikološki značajni sastojci treba da se identificiraju i analiziraju. Ako, iz opravdanih razloga, nije moguća identifikacija i/ili analiza svih toksikološki značajnih sastojaka, npr. zbog njihovog razblaženja u gotovom lijeku, kvalitet se dokazuje potpunom validacijom proizvodnog procesa i procesa razblaženja.

4) Ispitivanje stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog proizvoda. Podaci o stabilnosti homeopatskih sirovina su uopšteno primjenjivi na od njih dobijena razblaženja/ potencijacije. Ako zbog stepena razblaženja nije moguća identifikacija ili analiza aktivne supstance, uzimaju se u obzir podaci o stabilnosti farmaceutskog oblika.

Primjena odredbi Glave I Dijela 3 ovog Priloga

Odredbe Glave I Dijela 3 ovog Priloga primjenjuju se na pojednostavljeni postupak za izdavanje dozvole za stavljanje u promet homeopatskih veterinarskih lijekova koji se upisuju u Registar homeopatskih lijekova sa sljedećim specifikacijama, ne dovodeći u pitanje odredbe Evropske Unije o uspostavljanju maksimalnih dozvoljenih količina rezidua veterinarskih lijekova u hrani životinjskog porijekla, za supstance koje su sastavni dio homeopatske sirovine namijenjene za upotrebu kod životinja koje se koriste za proizvodnju hrane.

Svako izostavljanje podataka treba da se opravda, npr. zbog čega se može odobriti obrazloženje prihvatljivog nivoa bezbjednosti iako neke studije nedostaju.