

Brošura za istraživača (u daljem tekstu: Brošura) je zbir kliničkih i pretkliničkih podataka o lijeku koji se klinički ispituje, a koji su značajni za kliničko ispitivanje na ljudima.

Brošura treba da sadrži naslovnu stranu i izjavu o povjerljivosti podataka.

### **1. Naslovna strana**

Na naslovnoj strani treba navesti ime sponzora, ime lijeka koji se ispituje (identifikacioni broj, hemijsko ime, INN ili generički naziv, zaštićeno ime, ako postoji), kao i datum izdavanja Brošure. Navodi se broj važeće Brošure, kao i datum i broj izdavanja Brošure koja se zamjenjuje.

### **2. Izjava o povjerljivosti**

Sponzor može da uključi izjavu kojom se od istraživača traži da Brošuru za istraživača smatra povjerljivim dokumentom koji može dati na uvid i korišćenje za informisanje isključivo istraživačkom timu, kao i za dostavljanje Etičkom komitetu i nadležnim organima.

Brošura treba da sadrži i sljedeća poglavlja, dokumentovana dostupnim podacima iz literature:

#### **1. Sadržaj**

#### **2. Sažetak**

Treba dati kratak sažetak (po mogućnosti ne duži od dvije stranice) u kojem su navedeni najvažniji dostupni podaci o fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim, farmakokinetičkim, metaboličkim osobinama i dostupni klinički podaci relevantni za određenu fazu kliničkog razvoja ispitivanog lijeka.

#### **3. Uvod**

Kratko uvodno poglavlje treba da sadrži hemijsko ime ispitivanog (generički naziv – INN i zaštićeno ime, ako postoji), sve aktivne sastojke, farmakološku grupu ispitivanog lijeka i očekivan položaj u okviru grupe (npr. prednosti), racionalnu osnovu za sprovođenje istraživanja sa ispitivanim lijekom i predviđenu profilaktičku, terapijsku ili dijagnostičku indicaciju. Konačno, uvodno poglavlje treba da postavi opšti pristup koji treba slijediti pri procjeni ispitivanog lijeka.

#### **4. Fizičko-hemijska i farmaceutska svojstva farmaceutskog oblika lijeka**

Potrebno je dostaviti opis supstanci od kojih se sastoji ispitivani lijek (uključujući hemijsku, odnosno strukturnu formulu) i kratak sažetak o značajnim fizičko-hemijskim i farmaceutskim osobinama.

Da bi se omogućilo preduzimanje odgovarajućih mjera bezbjednosti tokom kliničkog ispitivanja, potrebno je navesti formulacije, uključujući ekscipijense i obrazložiti njihovu primjenu ukoliko je to klinički značajno. Takođe, treba dostaviti uputstvo za čuvanje i rukovanje određenim farmaceutskim oblicima. Treba da se navede svaka strukturna sličnost sa drugim poznatim preparatima.

#### **5. Pretklinička ispitivanja**

*Uvod:*

U vidu sažetka treba da se navedu rezultati svih značajnih pretkliničkih ispitivanja farmakologije, toksikologije, farmakokinetike i metabolizma ispitivanog lijeka. U sažetku treba da se objasni korišćena metodologija, rezultati i razmatranje značaja rezultata za ispitane povoljne, odnosno eventualne nepovoljne i nenamjerne učinke kod ljudi.

Informacije mogu da, po potrebi i ukoliko su dostupne/poznate, uključe i sljedeće:

- Vrste eksperimentalnih životinja;
- Broj i pol životinja u svakoj grupi;
- Jedinicu doze (npr. mg/kg);
- Dozni interval;
- Način primjene;
- Dužinu primjene;
- Informacije o sistemske raspodjeli;
- Dužinu perioda praćenja po završetku terapije;
- Rezultate, uključujući sljedeće aspekte:
  - Prirodu i frekvenciju farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
  - Ozbiljnost i intenzitet farmakoloških ili toksikoloških reakcija,
  - Vrijeme početka reakcija,
  - Reverzibilnost reakcija,
  - Trajanje reakcija,
  - Odnos doze i efekta.

U cilju bolje preglednosti, poželjno je da se podaci prikažu tabelarno, kada je to moguće.

U sljedećim poglavljima treba da se razmotre najvažniji rezultati studija, uključujući uočene efekte pri primijenjenim dozama, značaj za primjenu kod ljudi i ostale aspekte koji će se proučavati na ljudima. Ukoliko je moguće, treba da se uporede rezultati primjene efikasnih i netoksičnih doza kod iste životinjske vrste (tj. treba da se razmotri terapijski indeks). Treba da se razmotri značaj svih informacija pri planiranju doziranja kod ljudi. Uvijek kada je to moguće, upoređivanje treba da se vrši na bazi nivoa u krvi/tkivu, a ne na bazi mg/kg.

### (a) *Preklinička farmakologija*

Treba da se uključi sažetak farmakoloških aspekata ispitivanog lijeka, a gdje postoji, značajnih metaboličkih studija na životinjama. Ovakav sažetak treba da sadrži ispitivanja na osnovu kojih može da se procijeni potencijalno terapijsko dejstvo (npr. način djelovanja, vezivanje za receptore i specifičnost), kao i njegova bezbjednost (npr. posebna ispitivanja ostalih farmakoloških dejstava, osim terapijskih).

### (b) *Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog lijeka kod životinja*

Treba da se da sažetak farmakokinetike, biološke transformacije i distribucije ispitivanog lijeka kod svih ispitivanih vrsta. Pri razmatranju rezultata treba da se uzme u obzir resorpcija i lokalna i sistemska bioraspoloživost ispitivanog lijeka i njegovih metabolita, kao i njihova veza sa farmakološkim i toksikološkim nalazima dobijenim iz eksperimenata na životinjskim vrstama.

### (c) *Toksikologija*

U sažetku treba da se opišu toksični efekti iz značajnih studija sprovedenih na različitim životinjskim vrstama i to tako da sadrži sljedeće:

- pojedinačnu dozu;
- ponovljenu dozu;
- kancerogenost;
- posebna ispitivanja (npr. iritacija i senzibilizacija);
- reproduktivna toksikologija;
- genotoksičnost (mutagenost).

## **6. Djelovanje kod ljudi**

### *Uvod:*

Treba da se detaljno navedu poznati efekti ispitivanog lijeka kod ljudi, uključujući informacije o farmakokinetici, metabolizmu, farmakodinamici, odnosu doze i efekta, bezbjednosti, efikasnosti i ostalim farmakološkim dejstvima. Kad je moguće, treba da se navede sažetak svakog završenog kliničkog ispitivanja. Takođe, treba navesti podatke koji se odnose na primjenu ispitivanog lijeka izvan kliničkih ispitivanja, kao što su iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

(a) *Farmakokinetika i metabolizam ispitivanog lijeka kod ljudi*

- Treba da se sažeto prikaže farmakokinetika ispitivanog lijeka, uključujući sljedeće dostupne podatke:
- Farmakokinetiku (uključujući, metabolizam i resorpciju, vezivanje za proteine plazme, distribuciju i eliminaciju);
- Bioraspoloživost ispitivanog lijeka (apsolutnu i relativnu, ukoliko je moguće) za različite dozne oblike;
- Populacione podgrupe (npr. prema polu, starosti, oštećenoj funkciji određenih organa);
- Interakcije (npr. interakcije lijekova, kao i uticaji hrane);
- Ostale farmakokinetičke podatke (npr. rezultate ispitivanja sprovedenih u okviru kliničkih ispitivanja za različite populacione grupe).

(b) *Bezbjednost i efikasnost*

Treba da se navede sažetak informacija o bezbjednosti, farmakodinamskim efektima i efikasnosti (i metabolizmu, ukoliko je potrebno) ispitivanog lijeka, kao i informacije o doznoj zavisnosti efekta, dobijene u prethodnim ispitivanjima kod ljudi (zdravi dobrovoljci i/ili pacijenti). Treba razmotriti značenje ovih podataka. U slučaju kada su kompletirana brojna klinička ispitivanja, jasna prezentacija podataka iz nekoliko ispitivanja se može postići upotrebom sažetka o bezbjednosti i efikasnosti prema indikacijama i podgrupama ispitanika. Zajednički tabelarni prikaz neželjenih reakcija na ispitivani lijek iz svih kliničkih ispitivanja (uključujući i ona za sve ispitivane indikacije) može biti vrlo značajan. Treba razmotriti značajne razlike u neželjenim reakcijama prema indikacijama i podgrupama ispitanika.

Brošura za istraživača treba da obezbijedi opis mogućih rizika i neželjenih reakcija na ispitivani lijek koji se mogu predvidjeti na osnovu ranijih iskustava sa ispitivanim lijekom i srodnim lijekovima. Takođe, treba da se navedu upozorenja ili posebne mjere koje treba da se preduzmu kao dio ispitivane upotrebe lijeka.

(c) *Iskustvo sa tržišta*

Treba da se navedu zemlje u kojima je ispitivani lijek dobio dozvolu za stavljanje u promet. Bilo koja značajna informacija dobijena sa tržišta treba da se rezimira (npr. formulacije, doziranje, način primjene i neželjena reakcija na lijek). U Brošuri za istraživača takođe treba da se navedu sve zemlje u kojima ispitivani lijek nije dobio dozvolu za stavljanje u promet, ili je povučen sa tržišta, odnosno dozvola je prestala da važi.

### **7. Sažetak podataka i uputstva za istraživača**

Ovo poglavlje treba da sadrži sveobuhvatno razmatranje pretkliničkih i kliničkih podataka kao i sažetak različitih aspekata ispitivanog lijeka na osnovu podataka iz različitih izvora. Istraživaču se tako



**CALIMS**

Agencija za lijekove  
i medicinska sredstva Crne Gore  
Agency for Medicines and  
Medical Devices of Montenegro

## SADRŽAJ BROŠURE ZA ISTRAŽIVAČA

---

obezbjeđuje najrelevantnija prezentacija dostupnih podataka, uz procjenu uticaja ovih informacija na buduća klinička ispitivanja.

Kada postoje, treba da se razmotre objavljeni podaci o srodnim lijekovima. To može da pomogne istraživaču da predvidi neželjene reakcije na ispitivani lijek ili druge probleme u kliničkom ispitivanju.

Cilj ovog poglavlja je da istraživaču pruži jasan uvid u moguće rizike i neželjene reakcije, kao i u posebne testove, zapažanja i mjere opreza koje mogu biti potrebne tokom kliničkog ispitivanja. Uvid treba da bude zasnovan na dostupnim fizičkim, hemijskim, farmaceutskim, farmakološkim, toksikološkim i kliničkim informacijama o ispitivanom lijeku. Istraživaču takođe treba da se obezbijede smjernice za prepoznavane i liječenje mogućih slučajeva predoziranja i neželjenih reakcija na osnovu ranijih iskustava kod ljudi i farmakologiji ispitivanog lijeka.