

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

SADRŽAJ

Uvod i opšti principi

Dio I Zahtjevi za standardizovani dosije 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. Nacrti pakovanja (mock-up) 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 eksperta o kvalitetu
- 2.4. Izvještaj eksperta o pretkliničkoj dokumentaciji
- 2.5. Izvještaj eksperta o kliničkoj dokumentaciji
- 2.6. Sažetak dokumentacije o pretkliničkim ispitivanjima
- 2.7. Sažetak dokumentacije o kliničkim ispitivanjima

3. Modul 3: Hemijski, farmaceutski, 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. Primarno pakovanje 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. Farmaceutski razvoj
 - 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. Pakovanje 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 Posebne vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek i dokumentacija

- 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. Ljekovi za gensku terapiju
 - 2.2. Ljekovi 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 modifikovani mikroorganizam(-me) ili virus(-e)
- 3.2.1.2. Ljekovi za gensku terapiju koji sadrže genetski modifikovane 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 propisano u članu 7 Regulative (EC) broj 1394/2007 Evropskog parlamenta i Savjeta o lijekovima za naprednu terapiju¹
 - 3.4.2. Kombinovani lijekovi za naprednu terapiju kako je definisano u članu 2 stav 1 tačka (d) Regulative (EC) broj 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

¹ OJ L 324, 10.12.2007, p. 121–137

Uvod i opšti principi

- 1) Podaci i dokumentacija koji se prilažu uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u skladu sa članom 34 Zakona, podnose se u skladu sa zahtjevima koji su propisani ovim pravilnikom i smjernicama koje je objavila Evropska Komisija u Pravilima za lijekove u Evropskoj uniji, volumenu 2 B, Obavještenje za podnosiocima zahtjeva, Ljekovi 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 se podnose u pet modula: Modul 1 koji sadrži posebne administrativne podatke koje zahtijeva Evropska unija; Modul 2 sadrži sažetak o kvalitetu, sažetak dokumentacije o pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, Modul 3 sadrži hemijske, farmaceutske i biološke podatke, Modul 4 sadrži pretkliničke izvještaje, dok Modul 5 sadrži izvještaje kliničkih studija. Ova dokumentacija prilaže se u jednakom formatu za sve ICH² regije (Evropska unije, Sjedinjene Američke Države, Japan). Ovih pet Modula podnose se strogo u skladu sa formatom, sadržajem i sistemom broječanog označavanja detaljno opisanom u volumenu 2 B naprijed navedenog obavještenja podnosiocima zahtjeva.
- 3) Izgled CTD-a primjenljiv je na sve vrste zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek bez obzira na postupak koji se primjenjuje (tj. centralizovani, međusobno priznavanje ili nacionalni) i da li se bazira na potpunom ili skraćenom postupku. Takođe je primjenljiv na sve vrste lijekova, uključujući nove hemijske supstance (*new chemical entities, 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 upotrebu u humanoj medicini 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 kojima se uređuju lijekovi 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 usaglašen sa zahtjevima propisanim Direktivom (EU) 2017/1572 o utvrđivanju načela i smjernica Dobre proizvođačke prakse za lijekove namijenjene za humanu upotrebu (*GMP*)³ 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 povoljni ili nepovoljni 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.

² Internacionalna konferencija za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za upotrebu u humanoj medicini (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*).

³ OJ L 238, 16/09/2017, p. 44–50

- 8) Sva klinička ispitivanja, koja se sprovode u Evropskoj uniji, treba da budu u skladu sa propisanim uslovima Regulative (EU) No 536/2014 Evropskog parlamenta i Savjeta o sprovođenju kliničkih ispitivanja lijekova namijenjenih za humanu upotrebu⁴. Vodeći računa o tome prilikom procjene dokumentacije, klinička ispitivanja sprovedena izvan Evropske unije, a koja se odnose na lijekove namijenjene za upotrebu u Evropskoj zajednici, moraju se dizajnirati, sprovoditi i iz njih izvještavati u skladu sa etičkim principima i principima dobre kliničke prakse, bazirano na principima jednakim odredbama Regulative (EU) No 536/2014. Treba da se sprovode u skladu sa 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 Evropskog parlamenta i Savjeta 2004/10/EC o usklađivanju zakona i drugih propisa koji se odnose na primjenu principa Dobre laboratorijske prakse i procjene njihove primjene u ispitivanju hemijskih supstanci⁵ i 2004/9/EC o inspekciji i provjeri Dobre laboratorijske prakse (GLP)⁶.
- 10) Države članice takođe su dužne da osiguraju da se svi testovi na životinjama sprovode u skladu sa Direktivom Evropskog parlamenta i Savjeta 2010/63/EU o zaštiti životinja za eksperimentalne i druge naučne svrhe⁷.
- 11) Sa ciljem praćenja procjene koristi i rizika, sve nove informacije koje nijesu sadržane u inicijalnom zahtjevu za izdavanje dozvole za lijek i sve informacije o farmakovigilanci treba dostaviti Institutu. Po izdavanju dozvole za stavljanje lijeka u promet, svaka promjena podataka u dokumentaciji dostavlja se nadležnim tijelima u skladu sa propisanim uslovima Regulative Evropske Komisije broj 1234/2008⁸ o procjeni varijacija dozvole za lijek za humane lijekove, ako je primjenjivo, u skladu sa 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 zahtjeva sa mješovitim podacima (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.

⁴ OJ L 158, 27.5.2014, p. 1–76

⁵ OJ L 50, 20.2.2004, p. 44–59

⁶ OJ L 50, 20.2.2004, p. 28–43

⁷ OJ L 276, 20.10.2010, p. 33–79

⁸ OJ L 334, 12/12/2008, p. 7–24

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

DIO I

ZAHTJEVI ZA STANDARDIZOVANI DOSIJE ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK

MODUL 1: ADMINISTRATIVNI PODACI

1.1. Sadržaj

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

1.2. Obrazac zahtjeva

Navodi se naziv lijeka za koji se podnosi zahtjev za izdavanje dozvole i naziv(i) aktivne/ih supstance(i), zajedno sa farmaceutskim oblikom, putom primjene, jačinom i konačnom vrstom i veličinom pakovanja.

Navodi se naziv i adresa podnosioca zahtjeva zajedno sa nazivom i adresom proizvođača i mjesta proizvodnje uključenih u različite faze proizvodnje (uključujući proizvođača gotovog lijeka i proizvođača/e aktivne/ih supstance) i, gdje je primjenljivo, naziv i adresu uvoznika.

Podnosilac zahtjeva navodi vrstu zahtjeva i koji su uzorci priloženi, ukoliko jesu.

U Prilogu administrativnih podataka prilažu se kopije dozvole za proizvodnju u skladu sa Zakonom, zajedno sa listom država u kojima je izdata dozvola za lijek, kopijama svih sažetaka karakteristika lijeka koje su odobrile države članice Evropske unije i listom država u kojima je podnjet zahtjev za izdavanje dozvole za lijek.

Prema obrascu zahtjeva, podnosioci su dužni navesti, između ostalog, pojedinosti o lijeku za koji se podnosi zahtjev, zakonski osnov zahtjeva, predloženog nosioca dozvole za lijek i proizvođača/e, podatke o *orphan* dezignaciji lijeka, 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 Zakonom i ovim pravilnikom.

1.3.3. Nacrti pakovanja (*mock-up*) i uzorci

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

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

1.3.5. Kao prilog administrativnim podacima zahtjeva prilažu se kopije svih sažetaka karakteristika lijeka koji su odobreni u državama članicama, gdje je to primjenljivo, i spisak zemalja u kojima je zahtjev za izdavanje dozvole za lijek podnjet.

1.4. Podaci o ekspertima

Eksperti treba da daju iscrpne izvještaje o svojim zapažanjima u vezi sa dokumentacijom i podacima koji čine dosije 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, pretkliničkim ispitivanjima (podataka iz ispitivanja sprovedenih na životinjama) i kliničkim ispitivanjima, koji će biti dio Modula 2 dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek. Modul 1 uključuje izjavu potpisanu od strane eksperta, zajedno sa 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 životnu sredinu

Gdje je to primjenljivo, dokumentacija za izdavanje dozvole za lijek uključuje procjenu rizika za životnu sredinu koja sadrži pregled mogućih rizika koje bi korišćenje i/ili odlaganje određenog lijeka moglo predstavljati za životnu sredinu i prijedloge za odgovarajući način obilježavanja. Potrebno je voditi računa o rizicima za životnu sredinu koji su vezani za puštanje određenih lijekova koji sadrže, ili se sastoje od GMO-a (genetski modifikovani organizmi) uzimajući u obzir član 2 Direktive 2001/18/EC Evropskog parlamenta i Savjeta Evropske unije od 12 marta 2001. godine o namjernom puštanju genetski modifikovanih organizama u životnu sredinu i o stavljanju van snage Direktive Vijeća 90/220/EEC⁹.

Podaci koji se odnose na rizik za životnu sredinu 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) kopije pisanog pristanka/aka za namjerno puštanje GMO u životnu sredinu u istraživačke i razvojne svrhe u skladu sa Dijelom B Direktive 2001/18/EC;
- 3) informacija koje propisuju Prilozi II do IV Direktive 2001/18/EC, uključujući metode detekcije i identifikacije kao i jedinstvenu oznaku GMO, te sve dodatne podatke o GMO ili proizvodu bitnom za procjenu rizika za životnu sredinu;
- 4) izvještaja o procjeni rizika za životnu sredinu (*Environment risk assessment* - ERA) pripremljenog na osnovu podataka navedenih u Prilozima III i IV Direktive 2001/18/EC i u skladu sa Prilogom II Direktive 2001/18/EC;

⁹ OJ L 106, 17.4.2001, p. 1–39

- 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 sa 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 dosijea za izdavanje dozvole za lijek, i sažete ekspertske izvještaje/preglede iz člana 9 ovog pravilnika.

Sažeci obrađuju i analiziraju kritične tačke. Navode se činjenični sažeci uključujući tabelarne prikaze. Ti izvještaji sadrže vezu sa tabelarnim prikazima ili sa podacima sadržanim u glavnoj 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 brojevanog označavanja opisanim u Volumenu 2 Obavještenja podnosiocima zahtjeva. Pregledi i sažeci treba da budu u skladu sa sljedećim osnovnim principima i zahtjevima:

2.1. Cjeloviti pregled 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 dozvola 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 u vezi se kvalitetom i dati obrazloženja u slučajevima nepridržavanja odgovarajućih smjernica. Ovaj dokument slijedi sadržaj i koncepciju odgovarajućih opširnih podataka iz Modula 3.

2.4. Izvještaj eksperta o pretkliničkoj dokumentaciji

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.

Potrebno je priložiti procjenu nečistoća i razgradnih proizvoda, zajedno sa njihovim mogućim farmakološkim i toksikološkim efektima, osim u slučaju bioloških lijekova. 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.

Karakteristike lijeka se definišu u skladu sa rezultatima pretkliničkih ispitivanja i razmatraju moguće posljedice nalaza na bezbjednost primjene lijeka u namijenjenoj kliničkoj upotrebi kod ljudi.

2.5. Izvještaj eksperta o kliničkoj dokumentaciji

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

- 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,

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,

Dodaci:

- 1) prostori i oprema (samo za biološke lijekove),
- 2) evaluacija bezbjednosti lijeka u vezi sa sporednim produktima,
- 3) pomoćne supstance,

Dodatne informacije Evropske zajednice:

- 1) shema procesa validacije proizvodnog postupka lijeka,
- 2) medicinska sredstva,
- 3) sertifikat/i o usaglašenosti sa Evropskom farmakopejom,
- 4) lijekovi koji sadrže ili u proizvodnom postupku koriste supstance životinjskog i/ili ljudskog porijekla (TSE procedura),

Literaturni podaci.

3.2. Sadržaj: osnovna načela i zahtjevi

- 1) Hemijski, farmaceutski i biološki podaci koji se navode uključuju za aktivne supstance i za gotov lijek sve bitne podatke o: razvoju, postupku proizvodnje, 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) Dodatno, ovaj Modul 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 sa dovoljno pojedinosti potrebnih za ponovno sprovođenje istih postupaka, koji se sprovode na zahtjev nadležnog tijela. Svi postupci ispitivanja moraju biti u skladu sa trenutnim naučnim dostignućima i trebaju biti validirani. Dostavljaju se i rezultati validacije. U slučaju analitičkih metoda uključenih u Evropsku farmakopeju, ovaj opis zamjenjuje se odgovarajućim detaljnim upućivanjem na monografiju/e i opšte/a poglavlje/a.
- 5) Monografije Evropske farmakopeje primjenljive 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 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 tu farmakopeju. Nosilac dozvole za stavljanje u promet dostavlja tijelima nadležnim za tu farmakopeju 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/c 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 sa monografijom farmakopeje neke treće zemlje. U takvim slučajevima, podnosilac zahtjeva prilaže kopiju monografije zajedno sa podacima o validaciji analitičkih metoda sadržanih u monografiji i prevodom, gdje je to primjenljivo.

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 (EDQM), 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 mogu da mu 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 podnosioca zahtjeva. Dokumenti i podaci o takvoj izmjeni dostavljaju se Institutu; isti dokumenti i podaci takođe se dostavljaju podnosiocu zahtjeva ako se odnose na otvoreni dio Dosijea o aktivnoj supstanci.

9) Posebne mjere vezane za sprječavanje prenosa životinjske spongiformne encefalopatije (supstance porijeklom od preživara): u svakoj fazi procesa proizvodnje, podnosilac zahtjeva mora dokazati usaglašenost korišćenih materijala sa Uputstvima o smanjivanju rizika prenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i sa njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Komisija u Službenom listu Evropske unije. Usaglašenost sa 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 (EDQM) ili dostavljanjem naučnih podataka koji služe kao dokaz te usaglašenosti.

10) Za sporedne agense, navode se informacije o procjeni rizika s obzirom na moguću kontaminaciju sa stranim agensima, 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 procesa proizvodnje i kontrole kvaliteta lijeka koristi posebna aparatura ili oprema, ona treba da bude detaljno opisana.

12) Ako je u skladu sa članom 1 stav 8 drugi podstav ili članom 1 stav 9 drugi podstav Regulative (EU) 2017/745 Evropskog parlamenta i Vijeća¹⁰ proizvod regulisan u skladu sa Zakonom i ovim pravilnikom, dokumentacija za izdavanje dozvole za lijek uključuje, po potrebi, rezultate ocjenjivanja usaglašenosti dijela proizvoda sa relevantnim opštim zahtjevima za sigurnost i performanse propisanim Aneksom I te Regulative (koji je prenet u Pravilnik o osnovnim zahtjevima za medicinska sredstva („Službeni list CG“, broj 8/24), koji su sadržani u proizvođačevoj EU izjavi o usaglašenosti ili relevantnom sertifikatu koji je izdalo tijelo za ocjenjivanje usaglašenosti, a koja je omogućila proizvođaču da stavi CE znak na medicinsko sredstvo.

Ako dokumentacija ne obuhvata rezultate ocjenjivanja usaglašenosti i ako je za ocjenjivanje usaglašenosti medicinskog sredstva, ako se ono upotrebljava posebno, potrebno učestvovanje tijela za ocjenjivanje usaglašenosti u skladu sa Regulativom (EU) 2017/745, tijelo zahtijeva od podnosioca zahtjeva da iznese svoje mišljenje o usaglašenosti dijela medicinskog sredstva sa relevantnim opštim zahtjevima za sigurnosti i performanse koji su propisani Aneksom I te Regulative, a koje izdaje tijelo za ocjenjivanje usaglašenosti određeno u skladu sa tom Regulativom za predmetni tip medicinskog sredstva.

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 preporučeni internacionalni nezaštićeni naziv (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. Za biotehnološke lijekove, navodi se shematski slijed aminokiselina i relativna molekulska masa.

Obezbjeduje se spisak 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 biotehnološke 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 utvrđivanje svog kvaliteta zahtijeva kombinaciju fizičko-hemijsko-bioloških ispitivanja, zajedno sa procesom proizvodnje i njegovom kontrolom. Sljedeći lijekovi smatraju se biološkim lijekovima: imunološki lijekovi i lijekovi dobijeni iz ljudske krvi i ljudske plazme, u skladu sa članom 1 stav 4 i 10 Direktive 2001/83; lijekovi obuhvaćeni dijelom A Priloga Regulative (EEC) broj 2309/93; lijekovi za naprednu terapiju definisani Dijelom IV ovog Priloga.

¹⁰ OJL 117, 5.5.2017, p. 1–175

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

3.2.1.2. **Proces proizvodnje aktivne/ih supstance/i**

1) Opis postupka proizvodnje aktivne supstance obavezuje podnosioca zahtjeva na proizvodnju aktivne supstance. Da bi se na odgovarajući način opisao proces proizvodnje i procesna kontrola, potrebno je dostaviti odgovarajuće podatke u skladu sa smjernicama koje je objavila EMA.

2) Treba da se dostavi spisak svih supstanci potrebnih za proizvodnju aktivne supstance, navodeći gdje se u procesu koristi koja supstanca. Navode se i podaci o kvalitetu i provjeri kvaliteta tih supstanci. Dostavljaju se informacije kojima se dokazuje da supstance ispunjavaju standarde za njihovu predviđenu upotrebu.

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

Treba da se navede naziv, adresa i odgovornosti svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, kao i svako predloženo mjesto proizvodnje ili pogon uključen u proizvodnju i kontrolu kvaliteta.

3) Na biološke lijekove primjenjuju se sljedeći dodatni zahtjevi:

Opisuje se i dokumentuje porijeklo i istorijat polaznih materijala.

Što se tiče posebnih mjera za sprječavanje prenosa životinjske spongiformne encefalopatije, podnosilac zahtjeva mora dokazati da je aktivna supstanca u skladu sa uputstvima o smanjivanju rizika prenosa agensa životinjske spongiformne encefalopatije putem lijekova, i sa njihovim naknadnim izmjenama, koje je objavila Evropska 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 i, kada god je moguće, supstance iz kojih su ove dobijene, ispituju se na prisutnost sporednih agenasa.

Ako je prisutnost potencijalno patogenih sporednih agenasa neizbježna, odgovarajući materijali mogu se koristiti samo ako dalja obrada obezbjeđuje njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što treba validirati.

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

Opisuju se proizvodni pogoni i oprema.

4) Na odgovarajući način se obezbjeđuju ispitivanja i kriterijumi prihvatljivosti koji se primjenjuju na svakom kritičnom koraku proizvodnje, kao i podaci o kvalitetu i kontroli intermedijera te validaciji i/ili evaluaciji procesa proizvodnje.

5) Ako je prisutnost potencijalno patogenih sporednih agenasa neizbježna, odgovarajući materijali se koriste samo ako dalja obrada obezbjeđuje njihovo uklanjanje i/ili inaktivaciju, što se validira i prilaže u dijelu dokumentacije o procjeni bezbjednosti od kontaminacije virusima.

6) Navodi se opis i obrazloženje značajnih izmjena procesa proizvodnje 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**

Navode se detaljni podaci o specifikacijama koje se koriste u rutinskoj kontroli aktivne/ih supstance/i, obrazlaže odabir specifikacija i opis analitičkih metoda i podaci o validaciji analitičkih metoda.

Prilažu se rezultati analize pojedinih serija proizvedenih tokom razvoja.

3.2.1.5. **Referentni standardi ili materijali**

Referentni standardi i materijali se identifikuju i detaljno opisuju. Ako je primjenjivo, treba koristiti hemijske i biološke referentne standarde iz Evropske farmakopeje.

3.2.1.6. **Primarno pakovanje aktivne supstance**

Prilaže se 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 prikazuju se u odgovarajućem formatu.

3) Prilaže se 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**

Prilaže se opis gotovog lijeka i njegovog sastava. 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 namijenjenog da se proguta ili na drugi način primijeni kod pacijenta (tvrde kapsule, meke kapsule, rektalne kapsule, obložene tablete, film tablete, itd.),
- 4) ovi podaci se dopunjavaju svim relevantnim podacima vezanim za vrstu pakovanja i, gdje je to primjenljivo, načinu zatvaranja, uključujući podatke o medicinskim sredstvima pomoću kojih će se lijek koristiti ili primjenjivati i koji će se isporučivati sa lijekom.

„Uobičajena terminologija“ koja se koristi pri opisivanju sastojaka lijekova predstavlja:

- 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 2009/35/EC Evropskog parlamenta i Savjeta o bojama koja se mogu dodavati lijekovima¹¹ i/ili Regulative (EC) broj 1333/2008 Evropskog parlamenta i Savjeta o aditivima u hrani¹².

Prilikom navođenja kvantitativnog sastava aktivne(ih) supstance u gotovom lijeku, neophodno je navesti, u zavisnosti od farmaceutskog oblika, 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 koji sadrže aktivnu supstancu, koja je predmet zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek po prvi put, kvantitativni sastav aktivne supstance koja dolazi u obliku soli ili hidrata, treba da se izražava sistemski kao masa aktivnog dijela molekule. Za sve naknadno odobrene lijekove, sa istom aktivnom supstancom, kvantitativni sastav treba da se izražava na isti način.

Za supstance koje se ne mogu molekularno definisati, koriste se jedinice biološke aktivnosti. Ako je internacionalna jedinica biološke aktivnosti definisana od strane Svjetske zdravstvene organizacije, potrebno je koristiti. Ako za tu supstancu nisu definisane internacionalne jedinice, biološka aktivnost se izražava na način da nedvosmisleno iskazuje aktivnost, uz upotrebu jedinica Evropske farmakopeje gdje je to primjenljivo.

3.2.2.2. Farmaceutski razvoj lijeka

Ovo poglavlje treba da bude posvećeno podacima o ispitivanjima tokom razvoja sprovedenim da se utvrdi da li su farmaceutski oblik, formulacija, proces proizvodnje, sistem zatvaranja pakovanja, mikrobiološka svojstva i uputstva za korišćenje lijeka odgovarajući za namijenjenu upotrebu lijeka, navedenu u dokumentaciji za izdavanje dozvole za lijek.

Ova ispitivanja odvojena su od rutinskih kontrola kvaliteta u skladu sa specifikacijom. Identifikuju se i opisuju kritični parametri formulacije i osobine procesa, koji mogu da utiču na reproduktivnost

¹¹ OJ L 109, 30/04/2009, p. 10–13

¹² OJ L 354, 31/12/2008, p. 16–33

proizvedenih serija, efikasnost lijeka i njegov kvalitet. Dodatni prateći podaci, po potrebi, upućuju na odgovarajuće djelove Modula 4 (izvještaji o pretkliničkim ispitivanjima) i Modula 5 (izvještaji o kliničkim ispitivanjima) dokumentacije za izdavanje dozvole za lijek

- 1) Dokumentuje se kompatibilnost aktivne i pomoćnih supstanci, kao i ključne fizičko-hemijske karakteristike aktivne supstance koje mogu da utiču i na efikasnost gotovog lijeka ili na međusobnu kompatibilnost različitih aktivnih supstanci u slučaju lijekova sa kombinacijom aktivnih supstanci.
- 2) Dokumentuje se izbor pomoćnih supstanci, posebno u odnosu na njihovu predviđenu funkciju i koncentraciju.
- 3) Prilažu se podaci o razvoju gotovog lijeka, uzimajući u obzir predloženi put primjene i upotrebe.
- 4) Dodavanje aktivne supstance u višku u formulaciji lijeka treba da bude opravdano.
- 5) Potrebno je obratiti pažnju i dokumentovati sve fizičko-hemijske i biološke parametre bitne za efikasnost 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) Dokumentuje se o prikladnost primarnog pakovanja za čuvanje, transport i upotrebu lijeka. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju između lijeka i kontejnera.
- 8) Mikrobiološke osobine farmaceutskog oblika sa aspekta sterilnih i nesterilnih proizvoda i usaglašavaju se i dokumentuju na način propisan Evropskom farmakopejom.
- 9) Za potrebe prilaganja odgovarajućih podataka za obilježavanje lijeka, potrebno je dokumentovati kompatibilnosti gotovog lijeka sa rastvaračem za rekonstituciju ili sredstvima za doziranje.

3.2.2.3. Proces proizvodnje gotovog lijeka

- 1) Opis metoda proizvodnje koji se prilaže uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek u skladu sa članom 8 stav 3 tačka (d) Direktive 2001/83 priprema se na način koji će dati odgovarajući sinopsis prirode korišćenih postupaka.

U tu svrhu, opis obuhvata najmanje sljedeće:

- navode različitih faza proizvodnje, uključujući procesnu kontrolu i odgovarajuće kriterijume prihvatljivosti, tako da se može procijeniti da li bi korišćeni procesi proizvodnje mogli dovesti do neželjenih promjena sastojaka farmaceutskog oblika,
- u slučaju kontinuirane proizvodnje, sve detalje koji se odnose na mjere za obezbjeđivanje homogenosti gotovog lijeka,
- rezultate sprovedenih eksperimentalnih ispitivanja validacije procesa proizvodnje ako se koristi nestandardni proizvodni postupak ili je on kritičan za lijek,
- za sterilne lijekove, podatke o korišćenim postupcima sterilizacije i/ili aseptičnom postupku,
- detaljnu proizvodnu formulu.

Takođe je potrebno navesti naziv, adresu i ulogu u proizvodnji za sve proizvođače, uključujući ugovorne proizvođače, kao i spisak svih mjesta/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 usaglašenosti 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 validacionih studija za kritične faze ili kritične testove korišćene u procesu proizvodnje.

3.2.2.4. **Kontrola kvaliteta pomoćnih supstanci**

1) Potrebno je navesti sve materijale koje se koriste za proizvodnju pomoćne/ih supstance/i, uz navođenje gdje se koji materijal koristi u procesu 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 2009/35/EC i/ili Regulativom 1333/2008. Uz to, boje moraju zadovoljavati kriterijume čistoće utvrđene u Regulativi broj 231/2012.

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

Usaglašenost sa navedenim uputstvima može se dokazati ili dostavljanjem, po mogućnosti, sertifikata o usaglašenosti sa odgovarajućom monografijom o prenosu spongiformne encefalopatije Evropske farmakopeje, ili dostavljanjem naučnih podataka koji dokazuju tu usaglašenost.

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 sa 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 Institutu.

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 ako je obrazloženo na odgovarajući način, najveće dozvoljeno odstupanje sadržaja aktivne supstance u gotovom lijeku može da bude $\pm 5\%$ 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. Pakovanje gotovog lijeka

Potrebno je dostaviti opis unutrašnjeg pakovanja i načina 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 spoljašnjeg pakovanja potrebno je priložiti samo kratak opis. Za funkcionalne materijale spoljašnjeg 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 vakcine 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 PRETKLINIČKIM 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 trebaju da pokažu:
 - 1) potencijalnu toksičnost lijeka i bilo koje opasne ili neželjene toksične efekte koji mogu nastati u predloženim uslovima primjene kod ljudi; to se procjenjuje u odnosu na predmetna patološka stanja;
 - 2) farmakološka svojstva lijeka, odnosno kvalitativni i kvantitativni aspekt predložene primjene kod ljudi. Svi rezultati ispitivanja trebaju da budu vjerodostojni i primjenljivi. Ako je odgovarajuće, treba upotrebiti matematičke i statističke postupke u planu eksperimentalnih metoda i u procjeni rezultata.

Pored toga, kliničarima je potrebno dati informacije 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 zahtjeva.

Pri uspostavljanju programa ispitivanja treba uzeti u obzir sljedeće:

- 1) sva ispitivanja koja zahtijevaju ponovljenu primjenu lijeka dizajniraju se na način koji uzima u obzir moguću indukciju i interferenciju antitijela,
- 2) treba voditi računa o ispitivanju reproduktivne funkcije, embriofetalne i perinatalne toksičnosti, 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. Ispituje se toksikologija i farmakokinetika pomoćne supstance koja se prvi put primjenjuje u farmaceutici.
4. Kada postoji mogućnost značajne razgradnje tokom čuvanja lijeka, razmatra se 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, izvode se priznata i validirana in vivo i in vitro određivanja sadržaja. Nove eksperimentalne tehnike treba da budu opisane do takvih pojedinosti da omogućavaju njihovo ponavljanje. Rezultate treba izraziti kvantitativno, koristeći npr. kriva doza-dejstvo, kriva vrijeme-dejstvo itd. Dobijene rezultate, kad god je to moguće, potrebno je uporediti sa podacima koji se odnose na supstance ili supstance sa sličnim terapijskom djelovanjem.
- 2) Drugo, podnosilac zahtjeva treba da ispita 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 ispitivač mora da utvrdi njihovu validnost. Svaku sumnju na promijenjeni odgovor koji rezultira iz ponovljene primjene supstance treba ispitati.

Za farmakodinamske interakciju lijekova, ispitivanja kombinacija aktivnih supstance mogu da budu 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.

Informacije o distribuciji i izlučivanju neophodne su u svim slučajevima kada su takvi podaci prijeko neophodni 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 sa davanjem prednosti upotrebi humanog materijala u poređenju sa materijalom životinjskog porijekla (tj. vezanje proteina, metabolizam, interakcija lijek-lijek).

Neophodno je sprovesti farmakokinetička ispitivanja svih farmakološki aktivnih supstanci. U slučaju novih kombinacija poznatih supstanci, koje su ispitane u skladu sa odredbama ovog pravilnika, farmakokinetička ispitivanja možda nijesu potrebna ako ispitivanja toksičnosti i terapijskih dejstava opravdavaju njihovo izostavljanje.

Farmakokinetički program se dizajnira 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 se sprovodi u skladu sa 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 sa doziranjem.

Generalno poželjno je sprovesti dva ispitivanja: jedno kratkotrajno, koje traje dvije do četiri nedjelje, i drugo dugotrajno. Trajanje dugotrajnog ispitivanja zavisiće od uslova kliničke primjene. Njegova svrha je da opiše 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 da predstavljaju opasnost za zdravlje jer izlaganje mutagenu može izazvati germinativne mutacije, sa mogućnošću nasljednih poremećaja, i sa rizikom pojave somatskih mutacija uključujući one koje dovode do karcinoma. Ova ispitivanja su obavezna za svaku novu supstancu.

4) Kancerogenost

Ispitivanja za otkrivanje kancerogenih dejstava po pravilu su obavezna:

- Ta ispitivanja obavljaju se za svaki lijek čija medicinska primjena očekivano traje u dužem periodu života pacijenta, bilo neprekidno ili s povremenim prekidima.

- Ova ispitivanja preporučuju se za neke lijekove ako postoje razlozi za zabrinutost u vezi sa njihovom mogućom kancerogenošću, npr. zbog lijekova iz iste kategorije ili slične strukture, ili na bazi dokaza iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.
- Ispitivanja supstanci kojima je dokazana genotoksičnost nijesu 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 da budu potrebna za otkrivanje ranog tumorogenog dejstva.

5) Reproktivna i razvojna toksičnost

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

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

Izostavljanje ovih ispitivanja mora da bude odgovarajuće obrazloženo.

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 sa lijekom kao rezultat njegove primjene u kliničkoj upotrebi. Strategija ispitivanja treba da bude takva 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 sprovesti sa lijekom koji je razvijen za upotrebu kod ljudi, primjenjujući iste sastojke i/ili pomoćnih supstanci u kontrolnoj/kontrolnim grupi/grupama. Ako je potrebno uključuju se kontrolne grupe sa pozitivnom kontrolom.

Dizajn ispitivanja lokalne podnošljivosti (izbor vrste životinja, trajanje, učestalost i put primjene, doze) zavisi od predmeta ispitivanja i predloženih uslova primjene u kliničkoj upotrebi. Ispitivanje reverzibilnosti lokalnih oštećenja sprovodi se ako je relevantno.

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), senzibilizirajući potencijal se procjenjuje najmanje jednim od dostupnih 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

5.3. Posebnu pažnju treba obratiti na sljedeće:

- 1) Klinički podaci koji se navode u čl. 8 stav 3 i 10 stav 1 Direktive 2001/83 treba da omoguće 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. Ispitivač treba da se upozna sa zaključcima proizašlim iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja i zbog toga podnosilac zahtjeva obezbjeđuje najmanje brošuru za ispitivača 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 obezbijedilo da se ne dogodi prenos infektivnih agensa.

3) Nosioći 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 Evropskoj uniji i kada u Evropskoj uniji 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 sa 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 sponzorom kliničkog ispitivanja. Sponzor kliničkog ispitivanja obavještava bolnicu, ustanovu, odnosno privatnu praksu da dokumente više nije potrebno čuvati.

Sponzor kliničkog ispitivanja ili drugi vlasnik podataka treba da čuva i svu ostalu dokumentaciju koja pripada ispitivanju tokom važenja dozvole za lijek. Ta dokumentacija uključuje: Protokol kliničkog ispitivanja sa razlozima, ciljeve, statistički dizajn i metodologiju kliničkog ispitivanja, sa uslovima pod kojima je sprovedeno i upravljano, kao i pojedinosti o ispitivanom lijeku, korišćenom referentnom lijeku i/ili placebo; standardne operative procedure; sva pisana mišljenja o Protokolu i procedurama; brošuru za ispitivača; test liste za svakog ispitanika; završni izvještaj; potvrde o nadzoru, ako postoje. Završni izvještaj zadržava sponzor kliničkog ispitivanja ili naknadni vlasnik pet godina nakon isteka važenja dozvole za taj lijek.

Dodatno, za ispitivanja koja se sprovode unutar Evropske unije, nosilac dozvole za lijek dužan je pobrinuti se za arhiviranje dokumentacije u skladu sa odredbama Regulative (EU) broj 536/2014 i primjenom detaljnih smjernica.

Svaka promjena vlasništva nad podacima se dokumentuje.

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

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

- Protokolu kliničkog ispitivanja, uključujući glavne razloge, ciljeve i statistički dizajn i metodologiju kliničkog ispitivanja, sa uslovima pod kojima je isto sprovedeno i upravljano, pojedinostima o primijenjenom ispitivanom lijeku,
- sertifikat/e o kontroli, ako postoje,
- spisku ispitivača, 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 ispitivača, a za multicentrična ispitivanja, potpise svih ispitivača ili koordinatora (glavnog) ispitivača.

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

Ispitivač 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 u vezi sa za indikacijama i kontraindikacijama, 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 ispitivač 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 zahtijeva 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, ispitivač 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 da se započnu pretklinička toksikološka i farmakološka ispitivanja i postojeća revidirati.

10) Ako je lijek namijenjen dugotrajnoj primjeni, prilažu se detaljni podaci o bilo kakvoj promjeni farmakološkog djelovanja nakon ponovljenog davanja, kao i utemeljenje dugotrajnog doziranja.

5.3.1. Izvještaji o biofarmaceutskim ispitivanjima

Potrebno je 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, procjena bioraspoloživosti se sprovodi kada je neophodno prikazati bioekvivalenciju lijeka u skladu sa članom 10 stav 1 tačka (a) Direktive 2001/83.

5.3.2. 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.

5.3.3. 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 prekliničkim 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. Prilažu se i 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.

2) Ako se lijek uobičajeno primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima, navode se podaci 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.

5.3.4. 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.

Opisuje se 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, navode se podaci 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.

5.3.5. Izvještaji o ispitivanjima efikasnosti i bezbjednosti

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

Generalno, klinička ispitivanja treba sprovesti kao „kontrolisana klinička ispitivanja“ ako je moguće, randomizovana i ako je odgovarajuće u poređenju sa placeboom 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, zavisi 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 randomizacije i maskiranja.

2. Protokol ispitivanja 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 randomizacije, 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 uzimajući u obzir smjernice 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 se identifikuju, a posebna pažnja se posvećuje potencijalno osjetljivim pacijentima koji mogu biti prisutni u malom broju, npr. djeca, trudnice, krhke starije osobe, populacijama sa poznatim abnormalnostima metabolizma ili izlučivanja itd. Implikacija evaluacije bezbjednosti primjene za moguću primjenu lijeka treba da se opiše.

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

Treba priložiti ove izvještaje.

5.3.6. Izvještaji o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet

Ako lijek već ima dozvolu u trećim zemljama, prilažu se podaci vezani za neželjena dejstva tog lijeka i lijekova koji sadrže istu aktivnu/e supstancu(e), ako je moguće u odnosu na potrošnju lijeka.

5.3.7. Izvještaji o slučajevima i spisak pojedinačnih pacijenata

Pri podnošenju zahtjeva u skladu sa odgovarajućim smjernicama koje objavljuje EMA, izvještaji o slučajevima i pojedinačne liste podataka o pacijentima obezbjeđuju se i prikazuju prema istom redoslijedu kao i izvještaji iz kliničkih ispitivanja, i označavaju se prema ispitivanju.

DIO II

POSEBNE VRSTE ZAHTJEVA ZA IZDAVANJE DOZVOLE ZA LIJEK I DOKUMENTACIJA

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. LJEKOVI SA DOBRO POZNATOM MEDICINSKOM UPOTREBOM

Na lijekove čija(-e) aktivna(-e) supstanca(i) ima(ju) „dobro poznatu medicinsku upotrebu u skladu sa članom 10 stav 1 tačka a) podtačka ii Direktive 2001/83, poznatu efikasnost i prihvatljiv nivo bezbjednosti primjene, primjenjuju se sljedeća posebna pravila.

Podnosilac zahtjeva prilaže Module 1, 2 i 3 kako je opisano u Dijelu I ovog Priloga.

Za Module 4 i 5 detaljni naučni literaturni podaci obuhvataju pretkliničke i kliničke karakteristike.

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,
- kvantitativni aspekti upotrebe supstance,
- stepen naučnog zanimanja za primjenu supstance (koji se odražava u objavljenoj naučnoj literaturi), i
- usaglašenost naučnih procjena.

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

2) Dokumentacija koju dostavlja podnosilac zahtjeva treba da obuhvati sve aspekte procjene 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. Prilaže se sva dokumentacija, i povoljna i nepovoljna za lijek. 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 i 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 treba da objasne važnost svih priloženih podataka koji se odnose na lijek drugačiji od onog za koji se traži dozvola za lijek. Procjenjuje se da li se ispitivani lijek može smatrati sličnim lijeku za koji je izdata dozvola za lijek 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 10 stav 1 tačka a) podtačka i. Direktive 2001/83 sadrže podatke opisane u Modulima 1, 2 i 3 Dijela I ovog Priloga, pod uslovom da je podnosilac zahtjeva dobio saglasnost nosioca dozvole za originalni lijek za pozivanje na sadržaj njegovih Modula 4 i 5.
- 2) Zahtjevi koji se baziraju na članu 10 stav 1 tačka a) podtačka iii. Direktive 2001/83 (suštinski slični, tj. generički lijekovi) sadrže podatke opisane u modulima 1, 2 i 3 Dijela I ovog Priloga zajedno sa 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 relevantno i razgradne produkte koji nastaju tokom čuvanja) predloženih za upotrebu u lijeku koji bi se stavljao u promet, zajedno sa procjenom tih nečistoća,
- procjenu ispitivanja bioekvivalencije ili obrazloženje o izostavljanju ispitivanja u skladu sa smjernicom o „ispitivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije“,
- najnoviji pregled objavljene literature relevantne 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 objavljenom literaturom 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 10 stav 1 tačka a) podtačka iii. Direktive 2001/83 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 definisan u Dijelu I stav 3.2. ovog Priloga, koji referiše na originalni lijek koji je dobio dozvolu za lijek u Evropskoj uniji, podnese drugi podnosilac 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), i dopunjeni su podacima o bioekvivalenciji i bioraspoloživosti. Vrsta i količina dodatnih podataka (tj. toksikoloških i ostalih prekliničkih i odgovarajućih kliničkih podataka) određuje se od slučaja do slučaja u skladu s odgovarajućim naučnim smjernicama.

2) Zbog različitosti bioloških lijekova, Institut određuje 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 10 stav 1 tačka b) Direktive 2001/83 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 procjeni bezbjednosti kontaminacije sporednim agensima.

6. DOKUMENTACIJA ZA IZDAVANJE DOZVOLE POD POSEBNIM OKOLNOSTIMA

Ako, u skladu sa članom 22 Direktive 2001/83, podnosilac zahtjeva može da dokaže da nije u mogućnosti da dostavi sveobuhvatne podatke o efikasnosti i bezbjednosti primjene u uobičajenim uslovima upotrebe, dozvole za lijek može da se izda, uz određivanje nekih posebnih obaveza jer:

- 1) su indikacije kojima je namijenjen taj lijek tako rijetke da se od podnosioca ne može razumno očekivati prikupljanje sveobuhvatnih dokaza, ili
- 2) uz sadašnji nivo naučnih saznanja, nije moguće obezbijediti sveobuhvatne podatke, ili
- 3) je prikupljanje takvih podataka suprotno uopšteno prihvaćenim načelima medicinske etike.

Te obaveze mogu da obuhvate 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 je zahtjev gdje se dokumentacija Modula 4 i/ili 5 sastoji od kombinacije izvještaja ograničenih prekliničkih 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.

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) Načela

Za potrebe ovog Priloga:

- Plasma Master File predstavlja 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 dijelova pomoćnih supstanci i aktivne/ih supstance/i, koji su sastavni dio lijeka ili medicinskih proizvoda koji se navode u Regulativi (EU) 2020/561 Evropskog parlamenta i Savjeta o izmjeni Regulative (EU) 2017/745 o medicinskim sredstvima u pogledu datuma primjene određenih odredaba¹³.
- Svaki centar ili ustanova za fracionisanje/obradu krvne plazme priprema i obnavlja detaljne bitne podatke iz Plasma Master File.
- Podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek ili nosilac dozvole predaje Plasma Master File EMA ili Institutu. Ako podnosilac zahtjeva ili nosilac dozvole nije i vlasnik dokumentacije o plazmi, Plasma Master File treba da bude dostupan podnosiocu zahtjeva odnosno nosiocu dozvole, kako bi isti predao nadležnom tijelu. U svakom slučaju, podnosilac zahtjeva odnosno nosilac dozvole preuzima odgovornost za lijek.
- Institut ne procjenjuje dokumentaciju za izdavanje dozvole za lijek i 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 davanje i ispitivanje doniranog materijala, Plasma Master File 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;

¹³ OJ L 130, 24/04/2020, p. 18–22

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 sa 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 rastvorima antikoagulansa,
- 4) uslovi skladištenja i transporta plazme,
- 5) postupci za inventarizaciju i/ili razdoblje držanja u karantinu,
- 6) karakterizacija *pool*-ova plazme.

Postojanje sistema između proizvođača lijekova dobijenih iz plazme i/ili ustanova za fracionisanje/obradu plazme sa jedne strane, i centara ili ustanova za prikupljanje i ispitivanje krvi/plazme sa druge strane koji određuje uslove njihove saradnje i njihovih dogovorenih zahtjeva.

Dodatno, Plasma Master File sadrži spisak lijekova za koje je taj dokument validan, bilo da su lijekovi dobili dozvole za stavljanje u promet ili su u postupku dobijanja takve dozvole, uključujući lijekove koji se klinički ispituju.

3) Procjena i sertifikacija

- Što se tiče lijekova koji još nijesu odobreni, podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek predaje potpunu dokumentaciju nadležnom tijelu, uz koju prilaže posebni Plasma Master File, ako isti još ne postoji.

- Plasma Master File podliježe naučnoj i tehničkoj procjeni, koju obavlja EMA. Pozitivna procjena rezultiraće sertifikatom o usaglašenosti sa zakonodavstvom Evropske unije za Plasma Master File, uz koju se izdaje izvještaj o procjeni. Izdati sertifikat je validan na čitavom području EU.

- Dokumentacija o plazmi dopunjuje se i resertifikuje jednom godišnje

- Naknadno uvedene promjene Plasma Master file (varijacije) moraju slijediti postupak procjene propisan Regulativom Komisije (EC) broj 1234/2008 o procjeni varijacija uslova iz dozvole za lijek za humanu upotrebu¹⁴ koje su obuhvaćene područjem primjene Regulative (EC) Evropskog parlamenta i Savjeta o procedurama Zajednice za odobravanje i nadzor nad lijekovima za humanu i veterinarsku upotrebu i o osnivanju Evropske agencije za lijekove¹⁵.

- Kao drugi korak u odnosu na odredbe iz alineje 1 – 4, nadležno tijelo koje izdaje ili je izdalo dozvolu za lijek uzima u obzir potvrdu, obnovljenu potvrdu ili izmjene dokumentacije o plazmi za predmetni lijek(ove).

- Izuzetno od odredbi alineje 2 ove tačke (procjena i sertifikacija), ako Plasma Master File 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

¹⁴ OJ L 334, 12/12/2008, p. 7–24

¹⁵ OJ L 136, 30/04/2004, p. 1–33

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) **Načela**

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 tog 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 supstanci i antigena.

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

- Monovalentna vakcina je vakcina koje sadrži jedan antigen namijenjen sprječavanju 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 usaglašenost sa 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 procjenu bezbjednosti kontaminacije stranim supstancama, prostore i opremu
3. Karakterizacija aktivne supstance
4. Kontrola kvaliteta aktivne supstance
5. Referentni standardi i materijali
6. Primarno pakovanje aktivne supstance
7. Stabilnost aktivne supstance

3) **Procjena i sertifikacija**

- Za nove vakcine, koja sadrže novu antigensku vakcinu, podnosilac zahtjeva nadležnom tijelu predaje potpuni dosije za izdavanje dozvole za lijek uključujući sve dokumentacije o antigenu vakcine (Vaccine Antigen Master Files) 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 procjenu svake dokumentacije o antigenu vakcine. Pozitivna procjena se potvrđuje sertifikatom o usaglašenosti sa evropskim zakonodavstvom za svaku dokumentaciju o antigenu vakcine, uz koju se izdaje izvještaj o procjeni. Sertifikat je validan na čitavom području Evropske unije.

- Odredbe alineje 1 primjenjuju se i na svaku vakcinu koja se sastoji od nove kombinacije antigenskih vakcina, bez obzira na to da li je jedna ili više ovih antigenskih vakcina dio vakcine koje su već odobrene u Evropskoj uniji ili ne.
- Izmjene sadržaja dokumentacije o antigenu vakcine za vakcinu odobrenu u Evropskoj uniji podliježu naučnoj i tehničkoj procjeni koju obavlja EMA u skladu sa postupkom koji je propisan Regulativom EU broj 1234/2008.

U slučaju pozitivne procjene, EMA izdaje sertifikat o usaglašenosti sa zakonodavstvom Evropske unije za dokumentaciju o antigenu vakcine. Izdati sertifikat je validan na čitavom području Evropske unije.

- Izuzetno od odredbi alineje 1 – 3 ove tačke (procjena i sertifikacija), ako dokumentacija o antigenu vakcine odgovara samo vakcini koja je predmet izdavanja dozvole za lijek koja nije/neće biti izdata u skladu sa postupkom Evropske unije i pod uslovom da odobrena vakcina uključuje antigenske vakcine koje nisu bila ocijenjene prema postupku Evropske unije, naučnu i tehničku procjenu te dokumentacije o antigenu vakcine i njenih naknadnih izmjena obavlja nacionalno nadležno tijelo koje je izdalo dozvolu za lijek.
- Kao drugi korak u odnosu na odredbe alineje 1 – 4, 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 6 stav 2 i članu 9 Direktive 2001/83 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 proizvodn radiofarmaceutskog kita uključuje pojedinosti o proizvodnji kita i o preporučenim završnim postupcima kojima nastaje radioaktivni lijek. Neophodne specifikacije radionuklida opisuju se, gdje je relevantno, u skladu sa opštom monografijom ili posebnim monografijama Evropske farmakopeje. Dodatno, opisuju se i svi sastojci bitni za obilježavanje radiofarmaceutika. Takođe treba opisati i strukturu radioobilježene supstance. Za radionuklide, treba obrazložiti uključene nuklearne reakcije. U generatoru se i „majka“ i „kćerka“ 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 bio- distribuciji.

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

6) Što se tiče generatora, traže se pojedinosti o ispitivanjima za „majku“ i „kćerku“ 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, sa navođenjem vremenske zone. Treba navesti vrstu zračenja.

8) Za kit, specifikacije gotovog lijeka uključuju ispitivanje karakteristika lijeka nakon radioobilježavanja. To uključuje odgovarajuće ispitivanje radiohemijske i radionuklidne čistoće radioobilježene supstance. Treba identifikovati i odrediti sadržaj svake supstance za radioobilježavanje.

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

Modul 4

Smatra se da toksičnost može biti povezana sa 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 sa 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 o kliničkim ispitivanjima opravdati njihovo izostavljanje.

2.2. Radiofarmaceutski prekursori za potrebe radioobilježavanja

U posebnom slučaju radiofarmaceutskih prekursora namijenjenih isključivo za potrebe radioobilježavanja, osnovna je svrha priložiti podatke koji bi upućivali na moguće posljedice zbog nedovoljne efikasnosti obilježavanja ili *in vivo* disocijacije obilježenog konjugata, tj. pitanja vezana za djelovanje nastalo kod pacijenta zbog slobodnog radionuklida. 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 primjenljivo.

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 2004/10/EC i 2004/9/EC, osim ako je obrazloženo drugačije.

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

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 radioobilježavanja.

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 1 stav 5 Direktive 2001/83.

Modul 3

Odredbe Modula 3 odnose se na dokumente podnijete u skladu sa članom 15 Direktive 2001/83 za pojednostavljeni postupak registracije homeopatskih lijekova kao i na dokumente za izdavanje dozvole za ostale homeopatske lijekove, sa sljedećim izmjenama

1) Terminologija

Latinski naziv homeopatske sirovine naveden u dokumentaciji uz zahtjev za izdavanje dozvole za lijek mora biti u skladu sa latinskim nazivom iz Evropske farmakopeje ili, ako takav 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 procesa proizvodnje 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 procesa proizvodnje, od polaznih materijala sve do finalnog razblaženja koje ulazi u sastav gotovog lijeka, mora biti detaljno opisan.

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

3) Kontrola kvaliteta na gotovom lijeku

Opšti zahtjevi za kvalitet se primjenjuju i za homeopatske lijekove, a svaki izuzetak mora biti detaljno obrazložen od strane podnosioca zahtjeva.

Potrebno je identifikovati i odrediti sadržaj svih sastojaka od toksikološkog značaja. Ako identifikacija i određivanje sadržaja sastojaka od toksikološkog značaja nije moguća zbog, npr.

velikog stepena razblaženja u gotovom proizvodu, kvalitet mora biti prikazan kompletnom validacijom procesa proizvodnje i procesa razblaženja.

4) Ispitivanje stabilnosti

Potrebno je dokazati stabilnost gotovog lijeka. Podaci o stabilnosti homeopatskih sirovina su obično prenosivi i na njihova razblaženja/triturate. Ako zbog stepena razblaženja nije 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 14 stav 1 Direktive 2001/83, sa sljedećim posebnostima.

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

4. BILJNI LJEKOVI

Zahtjev za izdavanje dozvole za biljne lijekove treba da sadrži potpunu dokumentaciju sa uključenim sljedećim posebnostima.

Modul 3

Odredbe Modula 3, uključujući usaglašenost sa monografijom/monografijama Evropske farmakopeje, primjenjuju se kod odobravanja biljnih lijekova. Takođe se uzimaju u obzir najnovija naučna saznanja važeća 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.

U odnosu na nomenklaturu biljne supstance, navodi se binarni naučni naziv biljke (rod, vrsta, varijetet i autor) i hemotip (gdje je primjenljivo), djelovi biljaka, definicija biljne supstance, druga imena (sinonimi navedeni u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

U odnosu na nomenklaturu biljnog preparata, navodi se binarni naučni naziv biljke (rod, vrsta, varijetet i autor) i hemotip (gdje je primjenljivo), djelovi biljaka, definicija biljnog preparata, odnos biljne supstance i biljnog preparata, rastvarač/e za ekstrakciju, ostali nazivi (sinonimi navedeni u drugim farmakopejama) i laboratorijska oznaka.

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

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

Za prikaz podataka o proizvodnji bilnog preparata, obezbjeđuje se, gdje je primjenljivo, naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, i svako predloženo mjesto proizvodnje ili objekat uključen u proizvodnju i ispitivanje bilnog preparata.

Što se tiče opisa procesa proizvodnje i procesne kontrole za biljnu supstancu, navode se informacije koji na odgovarajući način opisuju mjesto proizvodnje i sakupljanja biljaka, uključujući geografsko porijeklo ljekovite biljke i uslove uzgoja, skupljanja, sušenja i skladištenja.

Što se tiče opisa procesa proizvodnje i procesne kontrole za biljni preparat, navode se informacije koji na odgovarajući način opisuju proizvodnju bilnog preparata, uključujući opis procesa proizvodnje, rastvarače i reagense, faze prečišćavanja i standardizacije.

Što se tiče razvoja procesa proizvodnje, gdje je primjenljivo, prilaže se sažetak koji opisuje razvoj biljnih supstanci i bilnog/ih preparata, uzimajući u obzir predloženi način i put primjene. Obradiće se rezultati koji upoređuju fito-hemijski sadržaj biljnih supstanci i bilnog/ih preparata, gdje je primjenljivo, korišćenih u potpornim literaturnim podacima, kao i biljne supstance i biljni preparati, gdje je odgovarajuće, sadržani kao aktivna supstanca/supstance u biljnim ljekovima za koje je podnjet zahtjev.

Što se tiče objašnjenja strukture i drugih karakteristika 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 bilnog 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/e supstancu/supstance i biljni preparat/preparate.

Gdje je primjenljivo, navode se analitičke metode koje se upotrebljavaju za ispitivanje biljne/ih supstance/i i bilnog/ih 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 biljne/ih supstance/i i bilnog/ih preparata.

Što se tiče rezultata analize serija, gdje je primjenljivo, navodi se opis serija i rezultati analize serija biljne/ih supstance/i i bilnog/ih preparata, uključujući i farmakopejske supstance.

Gdje je primjenljivo, navodi se obrazloženje specifikacije biljne/ih supstance/i i bilnog/ih preparata.

Gdje je primjenljivo, navode se podaci referentnim standardima ili materijalima koji se koriste u ispitivanju biljne/ih supstance/i i bilnog/ih preparata.

U slučajevima gdje je biljna supstanca ili biljni preparat propisan monografijom, podnosilac zahtjeva može zatražiti sertifikat o usaglašenosti, koji izdaje Evropski direktorat za kvalitet lijekova (EDQM).

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 podniet zahtjev.

5. LJEKOVI ZA LIJEČENJE RIJETKIH BOLESTI (*ORPHAN* LJEKOVI)

- U slučaju lijeka za liječenje rijetkih bolesti, a u smislu Regulative (EC) broj 141/2000 Evropskog parlamenta i Savjeta o *orphan* lijekovima¹⁶, mogu se primijeniti opšte odredbe Dijela II-6 (izuzetne okolnosti). Podnosilac zahtjeva dužan je da u pretkliničkim i kliničkim sažecima navede razloge zbog kojih nije moguće dostaviti potpune podatke i dati obrazloženje odnosa koristi/rizika za te lijekove za liječenje rijetkih bolesti.
- Ako se podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek za liječenje rijetkih bolesti poziva na odredbe člana 10 stav 1 tačka a) podtačka ii. i Dijela II-1 ovog Priloga (dobro poznata medicinska upotreba), sistemska i dokumentovana upotreba te supstance može da se odnosi, izuzetno, na upotrebu te supstance u skladu sa odredbama člana 5 Direktive 2001/83.

DIO IV

LJEKOVI ZA NAPREDNU TERAPIJU

1. UVOD

Zahtjevi za izdavanje dozvole za lijek za naprednu terapiju kako je utvrđeno u članu 2 stava 1 tačka a) Regulative (EC) broj 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 u skladu sa u Dijelom I ovog Priloga. Posebni zahtjevi za lijekove za naprednu terapiju navedeni u Odjeljcima 3, 4 i 5 ovog Dijela objašnjavaju kako se zahtjevi iz Dijela I primjenjuju na lijekove za naprednu terapiju. Dodatno, po potrebi, uzimajući u obzir specifičnosti lijekova za naprednu terapiju propisani su dodatni zahtjevi.

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

Analiza rizika može da se odnosi na cijeli razvoj. Faktori rizika koji se mogu razmatrati uključuju: porijeklo ćelija (autologo, alogeno, ksenogeno), sposobnost proliferacije i/ili diferencijacije i pokretanja imunološke reakcije, nivo manipulacije ćelija, kombinaciju ćelija sa 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

¹⁶ OJ L 18, 22.1.2000, p. 1–5

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 pretklinički i klinički podaci ili iskustvo sa drugim srodnim lijekovima za naprednu terapiju.

Svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga treba da bude naučno opravdano u Modulu 2 dokumentacije koja se prilaže uz zahtjev. Navedenu analizu rizika, kada se primjenjuje, treba uključiti i opisati u Modulu 2. U tom slučaju treba da se razmotri metodologija koje se treba pridržavati, priroda identifikovanih rizika i implikacije koje pristup baziran na riziku ima na razvoj i program procjene, i treba da se opiše svako odstupanje od zahtjeva ovog Priloga koje proizlazi iz analize rizika.

2. DEFINICIJE

Za potrebe ovog Priloga, pored definicija utvrđenih Regulativom (EC) broj 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 primjenjuje na ljudima radi regulisanja, popravljanja, zamjene, dodavanja ili uklanjanje genske sekvence;

2) njegov terapijski, preventivan ili dijagnostički efekat se direktno odnosi na sekvencu rekombinantne nukleinske kiseline koju sadrži ili na proizvod genske ekspresije te sekvence.

Ljekovi 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 dijagnostikovanje bolesti pomoću farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog djelovanja njegovih ćelija ili tkiva. Za potrebe tačke (a), manipulacije navedene u Prilogu I Regulative (EC) broj 1394/2007 ne smatraju se značajnim manipulacijama.

3. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODNOSI NA MODUL 3

3.1. Posebni zahtjevi za sve lijekove za naprednu terapiju

Potrebno je opisati sistem sljedivosti koji nosilac dozvole za lijek namjerava da uspostavi i održava 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, transport i isporuku zdravstvenoj ustanovi u kojoj se lijek koristi.

Sistem sljedivosti treba biti komplementaran sa Direktivom 2004/23/EC Evropskog parlamenta i Savjeta u pogledu ljudskih ćelija i tkiva koje nisu krvne ćelije¹⁷ i u skladu sa zahtjevima utvrđenima u njoj i sa 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 modificirani mikroorganizam (-me) ili virus (-e).

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

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

3.2.1.2. Lijek za gensku terapiju koji sadrži genetski modificirane ćelije

Gotov lijek treba da sadrži genetski modificirane ćelije formulisane u konačno primarno pakovanje za predviđenu medicinsku upotrebu. Gotov lijek se može kombinovati sa medicinskim sredstvom ili s aktivnim implantabilnim medicinskim sredstvom. Aktivna supstanca treba da sadrži ćelije genetski modificirane 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 treba 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.

U slučaju proizvoda koji se sastoje od plazmida, nevirusnih vektora i genetski modificiranog mikroorganizma(-ama) koji nisu virusi ili virusni vektori, polazni materijali treba da budu komponente koje se koriste za dobijanje proizvodne ćelije, tj. plazmida, bakterije domaćina i matične banke ćelija rekombinantnih mikrobnih ćelija.

3.2.1.4. U slučaju genetski modificiranih ćelija, polazni materijali treba da budu komponente koje se koriste za dobijanje genetski modificiranih ćelija, tj. polazni materijali za proizvodnju vektora, vektor i ljudske ili životinjske ćelije. Načela dobre proizvođačke prakse treba da se primjenjuju 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 obezbijediti 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 modificiranih ćelija, uzimajući u obzir moguć izostanak koraka za prečišćavanje;
- 2) za proizvode koji sadrže mikroorganizam ili virus, potrebno je obezbijediti podatke o genetskoj modifikaciji, analizi sekvence, atenuaciji virulencije, tropizmu za posebne tipove tkiva i ćelija,

¹⁷ OJ L 102, 7.4.2004, p. 48–58

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 djelovima 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 sprovodi tokom cijelog roka upotrebe lijeka;

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

Za genetski modificovane 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 da sadrži aktivnu supstancu formulisanu u konačno primarno pakovanje 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 sa manipulisanim ćelijama čiji su sastavni dio, smatraju se polaznim materijalima, čak i ako nisu biološkog porijekla.

Materijali korišćeni 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 sa 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 obezbijedila sljedljivost.

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 specifikacija i stabilnosti.

4) Za ksenogene proizvode koji se temelje na ćelijama potrebno je obezbijediti informacije o porijeklu životinja (kao npr. geografskom porijeklu, brizi o životinjama, starosti), posebne kriterijume odobravanja, mjere za sprječavanje 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 modificovanih životinja treba opisati posebna svojstva ćelija povezana sa 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 sa uzgojenim ćelijama čiji su sastavni dio.

8) Za potporne strukture, matrikse i sredstva koje odgovaraju definiciji medicinskog sredstva ili aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva potrebno je osigurati informacije propisane u odjeljku 3.4. o procjeni kombinovanog lijeka za naprednu terapiju.

3.3.2.2. Proces proizvodnje

1) Potrebno je validirati proces proizvodnje da bi se obezbijedila dosljednost serija i procesa, funkcionalna cjelovitost ćelija tokom proizvodnje i prevoza, sve do trenutka primjene i korišćenja, kao i ispravno stanje diferencijacije.

2) Ako se ćelije uzgajaju direktno u ili na matriksu, potpornoj strukturi ili sredstvu potrebno je obezbijediti informacije o validaciji procesa ćelijske kulture u vezi sa rastom ćelija, funkcijom i cjelovitošću kombinacije.

3.3.2.3. Karakterizacija i strategija za kontrolu

1) Potrebno je obezbijediti 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 da se dokaže.

2) Potrebno je obezbijediti kvalitativne i, ako je moguće, kvantitativne informacije o nečistoćama koje su povezane sa 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 međuproduktima 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 sa drugim komponentama aktivne supstance.

5) Kada je trodimenzionalna struktura dio predviđene funkcije, stanje diferencijacije, strukturna i funkcionalna organizacija ćelija i, po potrebi, generisani vanćelijski matriks, trebaju da budu uključeni u karakterizaciju tih proizvoda koji se temelje na ćelijama. Po potrebi, fizičko-hemijsku karakterizaciju treba dopuniti pretkliničkim istraživanjima.

3.3.2.4. Pomoćne supstance

Za pomoćne supstance korišćene u lijekovima koji se temelje na ćelijama ili tkivu (npr. komponente transportnog medijuma), primjenjuju se zahtjevi vezani za 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 da obuhvati izbor materijala i procese. Posebno treba razmotriti cjelovitost ćelijske populacije kakva je u konačnoj formulaciji.

3.3.2.6. Referentni materijali

Treba da se dokumentuje i izvrši karakterizacija 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 Regulative EU 1394/2007.

Potrebno je opisati fizička svojstva i efikasnost proizvoda i 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 stav 1 tačka d) Regulative 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 modificovanih ćelija primjenjuju se posebni zahtjevi za lijekove za gensku terapiju utvrđeni u Odjeljku 3.2.

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

Potrebno je obezbijediti informacije u vezi sa medicinskim sredstvom ili aktivnim implantabilnim medicinskim sredstvom (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 sredstva ili aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva i dokaz o njihovoj usaglašenosti sa drugim komponentama proizvoda;
- 2) dokaz o usaglašenosti dijela medicinskog sredstva sa osnovnim zahtjevima iz Priloga I Regulative 745/2019 ili o usaglašenosti dijela aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva sa osnovnim zahtjevima navedenim u Prilogu I Regulative 746/2019;
- 3) po potrebi, dokaz o usaglašenosti medicinskog sredstva ili aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva sa zahtjevima u vezi sa BSE/TSE navedenim u Regulativi (EU) No 722/2012 o posebnim

zahtjevima za aktivna implantabilna medicinska sredstva i medicinska sredstva koja se proizvode korišćenjem tkiva životinjskog porijekla¹⁸;

4) ako postoje, rezultate svake procjene dijela medicinskog sredstva ili dijela aktivnog implantabilnog medicinskog sredstva koju je izvršilo notifikovano tijelo, u skladu sa Regulativom 745/2019 ili Regulativom 746/2019.

Na zahtjev nadležnog tijela, notifikovano tijelo koje vrši procjenu iz stava 3 tačka 4 ovog odjeljka treba da mu stavi na raspolaganje sve informacije povezane sa rezultatima procjene u skladu sa Regulativom 745/2019 ili Regulativom 746/2019. To može da uključi informacije i dokumente koji su sadržani u predmetnom zahtjevu za procjenu usaglašenosti kada je to potrebno za ocjenu kombinovanog lijeka za naprednu terapiju u cjelini.

4. POSEBNI ZAHTJEVI KOJI SE ODOSE 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 odgovarajući 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. Po 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 sa 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.

Pored zahtjeva 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 podataka o bezbjednosti, potrebno je uzeti u obzir dizajn i vrstu lijeka za gensku terapiju.

4.2.1. Farmakologija

1) Potrebno je obezbijediti *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.

¹⁸ OJ L 212, 09/08/2012, p. 3–12

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 sredinu potrebno je predvidjeti ispitivanja vezana za rasipanje i rizik prenosa na treće strane, osim ako nije drugačije opravdano u zahtjevu na osnovu tipa predmetnog proizvoda.

4.2.3. Toksikologija

1) Potrebno je ocijeniti toksičnost gotovog lijeka za gensku terapiju. Dodatno, u zavisnosti 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 da dovede do produženja funkcionalnosti sekvence nukleinske kiseline kod ljudi, potrebno je razmotriti ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza. Zavisno od postojanosti lijeka za gensku terapiju i očekivanih potencijalnih rizika, ova ispitivanja mogu trajati duže od standardnih toksikoloških ispitivanja. Potrebno je obrazložiti trajanje.

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

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) Reproaktivna i razvojna toksičnost: Potrebno je sprovesti ispitivanja o efektima na plodnost i opštu reproduktivnu funkciju. Potrebno je sprovesti ispitivanja toksičnosti u embrio-fetalnoj i perinatalnoj fazi kao i ispitivanja transmisije linije zametnih ćelija, ako nije drugačije 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 sa tkivom koje ih okružuje.
- 2) Potrebno je odrediti količinu proizvoda za postizanje željenog efekta/efikasne doze i, zavisno od vrste proizvoda, učestalost doziranja.

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 sa 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 u vezi sa potencijalom 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 bezbjedonosne 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 obezbijediti informacije o standardizaciji i optimizaciji tih postupaka tokom kliničkog razvoja.

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

Potrebno je definisati posebna stručna znanja potrebna za primjenu, implantaciju, davanje ili prpratne aktivnosti. Po potrebi, za zdravstvene radnike treba obezbijediti plan edukacije o postupcima primjene, implantacije 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 da 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 obezbijediti strategiju za procjenjivanje dugoročne bezbjednosti.

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

5.1.8. Za kombinovane lijekove za naprednu terapiju ispitivanja bezbjednosti i efikasnosti treba napraviti za i sprovesti na kombinovanim proizvodima kao 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 obuhvataju izlučivanje lijekova za gensku terapiju;
- 2) studije o biološkoj distribuciji;
- 3) farmakokinetička ispitivanja lijekova i udjela ekspresije gena (npr. eksprimirani 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, odnosno 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 da se dizajniraju i prilagode specifičnostima lijekova dobijenih tkivnim inženjeringom. Treba pružiti dokaz koncepta i kinetiku proizvoda da bi se postigla predviđena regeneracija, popravljavanje ili zamjena. Uzimaju se u obzir odgovarajući farmakodinamski markeri povezani sa predviđenom funkcijom/ama i strukturom.

5.4.3. Studije o bezbjednosti

Primjenjuje se odjeljak 5.3.3.