

## Структура и садржај Брошуре за истраживача

Брошура за истраживача (у даљем тексту брошура) је збир клиничких и претклиничких података о леку/лековима који се испитује/у, а који су од значаја за клиничко испитивање на људима.

Брошура за истраживача треба да садржи насловну страну и изјаву о тајности података.

На насловној страни треба навести име предлагача, идентификацију лека који се испитује (идентификациони број, хемијско име, INN или генерички назив, заштићено име, ако постоји), као и датум издавања брошуре. Наводи се број до тада важеће брошуре, као и датум и број издавања брошуре која се замењује.

Предлагач може по жељи да укључи изјаву којом упућује истраживача да брошуру за истраживача сматра поверљивим документом, и да је користи само за информисање искључиво истраживачког тима као и за достављање Етичком одбору и Агенцији.

Брошура треба да садржи и следећа поглавља, документована доступним литературним подацима:

- 1. Садржај**
- 2. Сажетак**

Треба дати кратак сажетак (по могућству до две стране), наводећи доступне значајне физичко - хемијске, фармацеутске, фармаколошке, токсиколошке, фармакокинетичке и клиничке особине лека који се испитује.

- 3. Увод**

Кратко уводно поглавље треба да садржи хемијско име (INN или генерички назив, заштићено име, ако постоји) лека/ова који се испитује/у, све активне супстанце, фармаколошку групу и класификацију у оквиру групе, рационалну основу за спровођење испитивања и предвиђену профилактичку, терапијску или дијагностичку ефикасност. Уводно поглавље треба да постави начела по којима ће се вршити процена резултата испитивања лека који се испитује.

- 4. Физичко-хемијске, фармацеутске особине и формулација**

Треба навести активну супстанцу испитиваног лека (укључујући хемијску и/или структурну формулу) и кратак сажетак о значајним физичко-хемијским и фармацеутским особинама. Да би се омогућило предузимање одговарајућих мера безбедности током клиничких испитивања, треба образложити дату формулацију лека који ће се користити, укључујући све ексципијенсе, уколико је то клинички значајно. Треба да постоји упутство за чување и руковање одређеним фармацеутским облицима лека.

Треба навести сваку структурну сличност са другим познатим лековима.

## **5. Претклиничка испитивања**

Треба навести резултате у виду сажетка свих значајних претклиничких фармаколошких, токсиколошких, фармакокинетичких студија лека који се испитује. У сажетку треба објаснити коришћену методологију, резултате и разматрање значајних налаза о леку који се испитује и могуће нежељене и неочекиване реакције на лек код људи.

Уколико су познате и доступне, ове информације могу да укључују и следеће:

- Врсте огледних животиња на којима је спроведено претклиничко испитивање;
- Број и пол животиња у свакој групи;
- Јединицу дозе (нпр. мг/кг);
- Режим дозирања;
- Начин примене;
- Дужину примене, односно употребе лека;
- Информације о системској расподели;
- Дужину периода праћења после терапије;
- Резултате, укључујући следеће аспекте:
  - природу и фреквенцију фармаколошких или токсиколошких реакција,
  - степен или интензитет фармаколошких или токсиколошких реакција,
  - време повлачења реакције,
  - трајање реакција,
  - однос дозе и реакције.

У циљу боље прегледности пожељно је да се подаци прикажу табеларно.

У следећим поглављима треба размотрити најважније налазе из претклиничких студија, укључујући уочене реакције при примењеним дозама, могућу екстраполацију на људе и сваки други аспект који ће се проучавати на људима. Уколико је могуће, треба упоредити налазе ефикасних и нетоксичних доза код исте животињске врсте (размотрити терапијски индекс). Треба истаћи значај ових информација при планирању дозирања код људи. Увек када је могуће, поређења треба вршити на бази нивоа лека у крви односно ткиву, а не на бази јединице дозирања (нпр. мг/кг).

### **5.1. Претклиничка фармакологија**

Наводи се сажетак фармаколошких особина лека који се испитује, а ако постоје, и особине метаболита откривених након студија на животињама. Овакав сажетак треба да садржи студије на основу којих се може проценити потенцијално терапијско дејство (нпр. начин деловања лека, везивање за рецепторе и селектованост везивања) као и оне којима се може проценити безбедност (нпр. посебне студије за процену фармаколошког деловања осим оних у којима се испитује постизање терапијске ефикасности).

## **5.2. Фармакокинетика и метаболизам производа код животиња**

Треба дати сажетак фармакокинетике и биолошке трансформације и диспозиције испитиваног лека код свих испитиваних врста. При разматрању резултата треба узети у обзир ресорпцију и локалну и системску биорасположивост лека који се испитује и његових метаболита, као и њихову везу са фармаколошким и токсиколошким подацима добијеним из огледа на животињским врстама.

## **5.3. Токсикологија**

У сажетку треба описати токсично деловање лека из значајних студија спроведених на различитим животињским врстама и треба да садржи следеће елементе:

- појединачна доза;
- поновљена доза;
- канцерогеност;
- посебна испитивања као што су изазивање иритација и алергијски потенцијал;
- репродуктивна токсикологија;
- генотоксичност (мутагеност);

## **6. Деловање испитиваног лека на човека**

Треба детаљно навести познате реакције на лек, укључујући информације о фармакокинезици, метаболизму, фармакодинамици, односно дозе и ефикасности, безбедности и осталим фармаколошким дејствима. Где је могуће треба навести сажетак сваког клиничког испитивања, као и информације о резултатима другачије употребе лека од оне предвиђене у клиничким испитивањима, као што су искуства са тржишта из земље где се лек налази у промету.

### **6.1. Фармакокинетика и метаболизам лека код људи**

Уколико су доступне, треба дати сажетак података о фармакокинезици испитиваног лека, укључујући следеће:

- фармакокинетика (укључујући, ако је могуће, метаболизам, ресорпцију, везивање за протеине плазме, расподелу и елиминацију);
- биорасположивост испитиваног лека (апсолутну и/или релативну, уколико је могуће) за различите фармацеутске облике;
- посебне групе у оквиру популације (нпр. пол, старост, оштећење функције одређених органа);
- интеракције (нпр. интеракције лек-лек и утицаји хране);
- остале фармакокинетичке податке (нпр. резултате испитивања спроведених у оквиру различитих група популације током клиничких испитивања).

## **6.2. Безбедност и ефикасност**

Треба навести сажетак информација о безбедности, фармакодинамским особинама, ефикасности (и метаболизму, уколико је потребно) лекова који се испитују, као и информације о дозној зависности реакције, добијене у претходним испитивањима код људи (здрави добровољци и/или пацијенти). Треба анализирати значај свих ових података. Када су комплетирана бројна клиничка испитивања, јасна презентација података из неколико испитивања се може постићи употребом сажетка о безбедности и ефикасности по индикацијама. Збирни табеларни приказ нежељених реакција на лек из свих клиничких испитивања (укључујући она за све испитиване индикације) може бити врло значајан. Треба размотрити важне разлике које се јављају у вези узрока и инциденце нежељене реакције на лек, код различитих индикација или подгрупа.

Брошура за истраживача треба да обезбеди опис могућих разлика и нежељених реакција на лек, који се могу предвидети на основу ранијих искустава са леком који се испитује и са лековима из исте АТС групе. Треба навести упозорења или посебне мере које се морају предузети као део испитиване употребе лека.

## **6.3. Искуство са тржишта**

Треба навести земље у којима је лек који се испитује добио дозволу за стављање у промет, земље где је добијање дозволе одбијено, где је лек повучен са тржишта или где је дозвола укинута. Било коју значајну информацију добијену са тржишта треба појаснити (нпр. формулације, дозирање, начин примене, нежељене реакције на лек).

## **7. Сажетак података и упутства истраживача**

Наводи се свеобухватна анализа претклиничких и клиничких података и информације из различитих извора о леку који се испитује, уколико је могуће. Истраживачу се тако обезбеђује најинформативнија презентација доступних података, уз процену утицаја ових информација на будућа клиничка испитивања.

Када постоје, треба размотрити објављене податке о лековима из исте АТС групе. То може да помогне истраживачу да предвиди нежељене реакције на лек или друге проблеме у клиничком испитивању.

Подацима из овог поглавља се морају јасно презентовати могући ризици и нежељене реакције на лек, као и посебни тестови, запажања и мере опреза које могу бити потребне током клиничког испитивања. Подаци треба да буду засновани на постојећим физичко-хемијским, фармацеутским, фармаколошким, токсиколошким и клиничким појединостима о испитиваном леку. Треба обезбедити упутство истраживачу како да препозна и лечи могуће случајеве предозирања и нежељене реакције на лек, на бази ранијих искустава код људи и фармакологији испитиваног лека.