

САДРЖАЈ БРОШУРЕ ЗА ИСТРАЖИВАЧА

Брошура за истраживача (у даљем тексту: Брошура) је збир клиничких и претклиничких података о леку који се испитује, а који су значајни за клиничко испитивање на људима.

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

На насловној страни треба навести име спонзора, 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 важеће Брошуре, као и датум и број издавања Брошуре која се замењује.

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

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

1. Садржај

2. Сажетак

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 (ИНН или генерички назив, заштићено име, ако постоји) лека који се испитује, све активне супстанце, фармаколошку групу и класификацију у групи, 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

Навести активну супстанцу испитиваног лека (укључујући хемијску, односно 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 ако је то клинички значајно. Сачинити упутство за чување и руковање одређеним фармацеутским облицима лека.

Навести сваку структурну сличност с другим познатим лековима.

5. Претклиничка испитивања

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.

Ако су познате и доступне, те информације могу да укључују:

- Врсте огледних животиња на којима је спроведено претклиничко испитивање;

- Број и пол животиња у свакој групи;
- Јединицу дозе (нпр. mg/kg);
- Режим дозирања;
- Начин примене;
- Дужину примене, односно употребе лека;
- Информације о системској расподели;
- Дужину 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. Ако је могуће, треба упоредити налазе ефикасних и нетоксичних доза на истој животињској врсти (размотрити терапијски индекс). Треба истаћи значај тих информација при планирању дозирања за људе. Кад год је могуће, поређења треба вршити на бази нивоа лека у крви, односно у ткиву, а не на бази јединице дозирања (нпр. mg/kg).

5.1. Претклиничка фармакологија

Наводи се сажетак фармаколошких особина лека који се испитује, а ако постоје, и особине метаболита откривених након студија на животињама. Такав сажетак треба да садржи студије на основу којих се може проценити могуће 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

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 с фармаколошким и токсиколошким подацима добијеним из испитивања на животињским врстама.

5.3. Токсикологија

У сажетку 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

Детаљно навести познате реакције на лек, укључујући информације о фармакокинетици, 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

Ако су доступне, треба дати сажетак података о фармакокинетици испитиваног лека, укључујући следеће:

- фармакокинетика (укључујући, ако је могуће, метаболизам, ресорпцију, везивање за протеине плазме, расподелу и елиминацију);
- биорасположивост испитиваног лека (апсолутну, односно релативну, ако 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 различитим групама популације током клиничких испитивања).

6.2. Безбедност и ефикасност

Навести сажетак информација о безбедности, фармакодинамским особинама, ефикасности лекова који се испитују (и метаболизму, уколико је потребно), као и информације о дозној зависности реакције, добијене у претходним испитивањима на људима (здрави добровољци, односно пацијенти). Анализирати значај свих тих података. Када су комплетирана бројна клиничка испитивања, јасна презентација података из неколико испитивања може се 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 с узроком и инцидентом нежељене реакције на лек, за различите индикације или подгрупе.

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

6.3. Искуство са тржишта

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 објаснити (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, ако је могуће. Истраживачу се тако обезбеђује

најинформативнија презентација доступних података, уз процену утицаја тих информација на будућа клиничка испитивања.

Када постоје, треба размотрити објављене податке о лековима из исте АТЦ 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.