Прилог 1.

ВОДИЧ ЗА ГРАНИЧНЕ ПРОИЗВОДЕ, ПРОИЗВОДЕ ЗА ИСПОРУКУ ЛЕКОВА И МЕДИЦИНСКA СРЕДСТВА КОЈА САДРЖЕ, КАО СВОЈ САСТАВНИ ДЕО, ПОМОЋНУ МЕДИЦИНСКУ СУПСТАНЦУ ИЛИ ПОМОЋНИ ДЕРИВАТ ЉУДСКЕ КРВИ

A. ГРАНИЧНИ ПРОИЗВОДИ: МЕДИЦИНСКО СРЕДСТВО/ЛЕК

Овај водич није потпуна листа медицинских средстава, прибора и лекова. Други детаљни примери дати су у Приручнику о граничним производима и класификацији у регулаторном оквиру ЕУ за медицинска средства који је објављен на интернет страници Европске комисије. Посебна пажња треба да се обрати на производе граничне између медицинских средстава и биљних лекова. Такви случајеви могу бити предмет другог прописа.

Овај документ је ревизија раније објављеног документа у јулу 2001. као MEDDEV 2.1/3 rev 2.

A.1 Увод

Разлика између примене прописа којим се уређују медицинска средства и активна имплантабилна медицинска средства са једне стране и лекови са друге стране, круцијална је за примену и исправно тумачење ових прописа.

A.2 Општи принципи

Гранични случајеви су случајеви када од самог почетка није јасно да ли предметни производ потпада под примену прописа којим се уређују медицинска средства (општа), активна имплантабилна медицинска средства или лекови.

Да би се на производ примењивали прописи којим се уређују медицинска средства, производ мора да испуњава дефиницију медицинског средства и да не буде искључен од примене прописа којим се уређују медицинска средства, у складу са Законом.

Опште је правило да се производ класификује као медицинско средство (опште), активно имплантабилно медицинско средство или лек. Поступак оцењивања усаглашености или издавања дозволе за лек пре стављања предметног производа на тржиште, стога се води у складу са прописима којим се уређују медицинска средства или у складу са прописима којим се уређују лекови. Ови поступци не могу да буду примењени кумулативно.

Ипак, због дефинисаних особина, нека упућивања су направљена унутар једног режима на специфичне одредбе другог режима.

Дефиниције медицинског средства и лека:

A.2.1 Медицинско средство

A.2.1.1 Дефиниција медицинског средства

Члан 2. тачка 1) Закона дефинише медицинско средство као:

,,сваки инструмент, апарат, уређај, софтвер, имплант, реагенс, материјал и други производ који се користи самостално или у комбинацији, укључујући и софтвер који је произвођач наменио за дијагностичке или терапеутске сврхе и који је програмска подршка неопходна за његову правилну примену код људи намењену од произвођача, а користи се ради:

(1) утврђивања дијагнозе, превенције, праћења, предвиђања, прогнозе, лечења или ублажавања болести,

(2) утврђивања дијагнозе, праћења, лечења, ублажавања или надомештања повреде или инвалидитета,

(3) испитивања, замене или модификације анатомских или физиолошких или патолошких функција и стања,

(4) обезбеђивања информација путем *in vitro* испитивања узорака из људске крви, укључујући донације органа, крви и ткива,

(5) контроле или подршке зачећа,

(6) чишћења, дезинфекције или стерилизације медицинских средстава.

Медицинско средство из става 1. ове тачке своју основну намену не испуњава у или на људском организму фармаколошком, имунолошком или метаболичком активношћу, али може у својој функцији бити потпомогнуто таквим средствима.ˮ

Приликом одлучивања да ли се на производ примењује закон којим се уређују лекови или Закон посебна пажња се придаје главном (примарном) начину деловања производа.

По правилу, функција медицинског средства постиже се физичким дејством (укључујући механичко дејство, физичку баријеру, замену или подршку функцији органа или тела итд.).

Примарни намењени начин деловања може да се утврди на основу научних података који се тичу механизама деловања и обележавања и тврдњи произвођача.

Иако су тврдње произвођача важне, није могуће ставити производ у једну или другу категорију супротно важећим научним подацима. Од произвођача се може захтевати да научно оправда разлоге квалификације свог производа.

Следеће дефиниције фармаколошког, имунолошког или метаболичког деловања намењене су да буду водич у значењу ових термина:

,,Фармаколошко деловањеˮ је интеракција између молекула супстанце и ћелијске структуре, уобичајено рецептора, који резултује директним одговором или блокира одговор другом агенсу. Иако није сасвим поуздан критеријум, присуство корелације дозе и одговора индикативно је за фармаколошки ефекат.

,,Имунолошко деловањеˮ је дејство у или на тело које се постиже стимулацијом и/или мобилизацијом ћелија, односно учествовањем производа у специфичној имунолошкој реакцији.

,,Метаболичко деловањеˮ је дејство које укључује измену, укључујући заустављање, покретање или промену брзине нормалних хемијских процеса који учествују и који су доступни за нормалне функције тела.

Напомена: чињеница да се сам производ метаболише или не, не имплицира да он постиже или не постиже своје примарно намењено дејство метаболичким деловањем.

Медицинско средство може да буде допуњено у својој функцији фармаколошким, имунолошким или метаболичким деловањем, али чим ово деловање није помоћно у односу на примарно намењено дејство, производ више не испуњава дефиницију медицинског средства.

Тврдње о производу сачињене у складу са његовим начином, односно механизмом деловања могу, у овом контексту, представљати значајан фактор за његову квалификацију као медицинског средства.

Ови принципи могу бити илустровани нпр. коштаним цементима. Обичан коштани цемент без антибиотика је медицинско средство јер постиже своје примарно намењено деловање (фиксирање протезе) физичким деловањем. Коштани цементи који садрже антибиотике, где примарно намењено деловање остаје фиксирање протезе, су такође медицинска средства. У овом случају деловање антибиотика, које смањује могућност настанка инфекције током операције, јасно је помоћно. Ако је ипак, примарно намењено деловање испорука антибиотика, производ више не испуњава дефиницију медицинског средства.

A.2.1.2 Примери медицинског средства

Следећи примери треба да, у погледу њиховог примарног намењеног деловања, генерално буду сматрани медицинским средствима ако задовољавају релевантне критеријуме; функција неких медицинских средстава назначена у овим примерима може бити допуњена присуством лековите супстанце где таква супстанца има помоћно дејство дејству медицинског средства:

1) коштани цемент;

2) дентални материјали за испун;

3) материјали за затварање, апроксимацију или адхезију ткива (нпр. цијаноакрилати, адхезиви на бази фибрина који није хуманог порекла);

4) ресорптивни материјали који се користе у остео-синтези (нпр. игле или завртњи за кости произведени коришћењем полимлечне киселине);

5) хируршки конци, ресорптивни конц;

6) испуни и потпоре за мека и тврда ткива (нпр. калцијум фосфат, материјали на бази силицијум диоксида);

7) испуни за шупљине кости намењени за поправку дефекта кости где је примарно деловање медицинског средства физичко или као матрица која обезбеђује запремину и потпору за остеокондукцију;

8) интраутерина медицинска средства, осим производа као што су интраутерини контрацептиви чија је примарна сврха ослобађање прогестогена;

9) кесе за крв;

10) системи намењени чувању и третирању крви,

Напомена: системи намењени сакупљању, складиштењу и чувању крви и компонената крви и као помоћна функција, третману крви и компонената крви где се овај ефекат постиже ван људског тела, класификују се као медицинска средства ако обезбеђују да било који резидуални материјал није намењен да свој ефекат постигне када су крв или ћелије поново уведени у тело, нпр. системи који садрже хемикалије које се активирају светлошћу да би смањиле вирусно оптерећење, где није намењено да количина преосталих хемикалија има ефекат приликом трансфузије.

Ова напомена не покрива супстанце уведене у вантелесни крвоток;

11) гасови и течности за очне ендотампонаде;

12) сепаратори ћелија, укључујући оне који садрже фиксна антитела за везивање ћелија;

13) прекривке за ране, које могу бити у облику течности, гелова и паста итд. (нпр. хидроколоиди, хидрогелови);

14) хемостатски производи нпр, фластери и прашкови где је хемостатски ефекат резултат физичких карактеристика производа или површинских својстава материјала. Ово укључује производе као што су калцијум алгинат или оксидисана целулоза где адхезија тромбоцита на површину покреће адхезију и агрегацију тромбоцита;

15) концентрати за хемодијализу;

16) вентили за смањење притиска и регулатори;

17) раствори намењени за механичко испирање (нпр. раствор за испирање бешике, раствор за испирање ока),

Напомена: Ако раствор садржи медицинску супстанцу као што је хлорхексидин, где је главна намена да се обезбеди локални антимикробни ефекат, тај производ је лек. Раствори који садрже супстанце за друге сврхе, нпр. антимикробни агенс као конзерванс раствора, остају медицинска средства;

18) медицинска средства као што су катетери, проводници и стентови који садрже или инкорпорирају радио изотопе где се радиоактивни изотоп као такав не отпушта у тело, који се користи на пример у кардиологији ради спречавања рестенозе.

A.2.1.3 Дефиниција помоћног средства за медицинско средство (прибор)

Члан 2. тачка 2) Закона дефинише прибор:

,,помоћно средство за медицинско средство (прибор)ˮ је производ који није медицинско средство, а које је произвођач изричито наменио да се користи у комбинацији с медицинским средством како би се омогућила употреба тог медицинског средства у складу са његовом наменом одређеном од произвођача.

A.2.1.4 Примери прибора медицинског средства

Следећи производи потпадају под дефиницију ,,прибораˮ:

1) производи за негу контактних сочива (дезинфекција, чишћење, испирање и хидрирајући раствори укључујући и оне који помажу убацивање, односно ношење контактних сочива без терапијских тврдњи);

2) дезинфекциона средства специфично намењена за употребу са медицинским средствима (нпр. са ендоскопима);

Напомена: на вишенаменска дезинфекциона средства или средства за стерилизацију не примењују се прописи којим се уређују медицинска средства; на њих се примењују прописи којима се уређују биоциди;

3) лубриканти специфично намењени за употребу заједно са медицинским средствима (нпр. за рукавице, ендоскопе, кондоме);

4) прашкови и пасте за заштиту коже (кожна баријера) или други производи за негу коже специфично намењени за употребу са стома производима;

5) гасови за покретање криосонди и хируршких инструмената.

A.2.2. Лек

A.2.2.1 Дефиниција лека

У складу са прописима којима се уређују лекови, лек се дефинише као једно од следећег:

,,1) свака супстанца или комбинација супстанци за коју се показало да има својства за лечење или превенцију болести код људи;

2) свака супстанца или комбинација супстанци која може да се користи или примени на људима или да се поново успостави, побољша или измени физиолошка функција путем фармаколошког, имунолошког или метаболичког дејства или да се постави медицинска дијагноза.”

Ова дефиниција садржи два правца, један који се односи на презентацију, а други на функцију. Производ представља лек ако је покривен једним или другим или са оба ова правца.[[1]](#footnote-1)

Због дефиниције лека, супстанце које се користе или примењују на људима да успоставе медицинску дијагнозу, чак и ако испуњавају своју функцију физичким или хемијским деловањем, а не фармаколошким, имунолошким или метаболичким деловањем у смислу напред описаног, сматрају се лековима.

Дефиниција лека мора да се примени од случаја до случаја и мора да буде тумачена у складу са судском праксом држава чланица ЕУ и судском праксом Европског суда правде.

У случају сумње, где узимајући у обзир све његове карактеристике производ потпада под дефиницију лека и под дефиницију производа у складу са посебним прописом примењују се прописи којима се уређују лекови.

Став 5. ове подтачке примењује се само ако на основу процене од случаја до случаја, узимајући у обзир све карактеристике производа, предметни производ може да потпадне и под дефиницију лека и под дефиницију медицинског средства. У том случају примењују се прописи којим се уређују лекови. Прописи којима се уређују лекови и прописи којим се уређују медицинска средства не могу да се примене кумулативно.

Приликом одлучивања да ли производ потпада под дефиницију лека или под дефиницију медицинског средства посебна пажња посвећује се примарном начину деловања.

A.2.2.2 Примери лекова:

Следећи примери генерално се сматрају лековима јер задовољавају релевантне критеријуме:

1) спермицидни препарати;

2) гасови намењени за анестезију и инхалациону терапију (нпр. кисеоник, медицински ваздух који се испоручује у контејнерима) укључујући и њихове примарне контејнере, Напомена: ови гасови се такође користе у операцијама минималног приступа. Међутим, производ намењен искључиво за операцију минималног приступа је медицинско средство;

3) топикални дезинфицијенси (антисептици) за употребу на пацијентима;

4) хемостатици и производи за затварање који узајамно реагују са каскадом коагулације кроз фармаколошки процес тј. примарни начин деловања није механички (нпр. одређени колагени који имају молекуларну структуру способну за површинску независну доказану интеракцију са тромбоцитним рецепторима и стога постижу адхезију тромбоцита кроз фармаколошки процес);

5) вода за ињекције, интра-венске течности и друге течности за убризгавање лекова и плазма-експандери;

6) *in vivo* дијагностичка средства, нпр. рендгенска контрастна средства, агенси за побољшање нуклеарне магнетне резонанце, флуоресцентне офталмолошке траке за дијагностичке сврхе, раствори-носачи за стабилизацију микромехурића за ултразвучно снимање, радиофармацеутици за дијагностичку примену;

7) гасови за in vivo дијагностичке сврхе, укључујући плућну функцију, тестове, нпр. угљен-диоксид за васкуларне дијагностичке сврхе;

8) антациди;

9) флуоридни стоматолошки препарати,

Напомена: стоматолошки препарати са типичним начином деловања медицинског средства, као што су цементи или лакови који садрже флуорид, су медицинска средства, при чему флуорид има помоћно деловање деловању медицинског средства[[2]](#footnote-2);

10) раствори примењени in vivo на локалну циркулацију за хлађење органа током операције.

Б. ПРОИЗВОДИ ЗА ИСПОРУКУ ЛЕКА И МЕДИЦИНСКА СРЕДСТВА КОЈА КАО СВОЈ САСТАВНИ ДЕО САДРЖЕ ПОМОЋНУ ЛЕКОВИТУ СУПСТАНЦУ ИЛИ ПОМОЋНИ ДЕРИВАТ ЉУДСКЕ КРВИ

Б.1 Увод

Термин ,,надлежни органˮ у смислу овог водича користи се да упути на тело надлежно за евалуацију захтева за стављање лека на тржиште (нпр. Агенција, надлежни орган земље чланице ЕУ, Европска агенција за лекове (EMA)).

Циљ овог водича је да обезбеди заинтересованим странама одговарајуће смернице о процедуралним аспектима како би се олакшала консултативна процедура надлежног органа и тела за оцењивање усаглашености о:

1) лековима, у складу са прописима којим се уређују лекови, који чине саставни део медицинског средства и делују на тело помоћним дејством у односу на дејство медицинског средства;

2) лековима који су састојци или деривати људске крви или људске палзме, у складу са прописима којим се уређују лекови, који чине саставни део медицинског средства и делују на тело са дејством које је помоћно дејству медицинског средства.

Ове супстанце у даљем тексту називају се: ,,помоћне лековите супстанцеˮ и ,,помоћни деривати људске крвиˮ.

Б.2 Производи за испоручивање лекова који се сматрају лековима

Ова категорија укључује медицинско средство које је намењено да испоручи лек у случају где медицинско средство и лек чине интегрални производ који је намењен искључиво за употребу у датој комбинацији и који се не може поново употребити.

У складу са прописима којима се уређују медицинска средства, на појединачни производ у односу на сигурност и перформансе примењују се прописи којим се уређују лекови, али се примењују и релевантни основни захтеви Прилога 1. Анекс I подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства.

Б.2.1 Примери производа за испоруку лекова који се сматрају лековима:

1) претходно напуњени шприцеви (напуњени леком);

2) аеросоли који садрже лек;

3) распршивачи претходно напуњени одређеним леком;

4) фластери за трансдермалну испоруку лека;

5) импланти који садрже лек у полимерном матриксу чија је примарна сврха ослобађање лека, на пример пластичне перле које садрже антибиотик за лечење коштаних инфекција или матрикс, односно носач за ослобађање остеоиндуктивних протеина у околну кост;

6) интраутерни контрацептиви чија је примарна сврха ослобађање прогестогена;

7) средства за једнократну употребу за јонторефорезу која садрже лек;

8) производи за третман ране који садрже матрикс, односно носач чија је примарна сврха примена лекова, на пример облоге ране које садрже антимикробни агенс, где је примарно деловање облоге испорука агенса рани у сврху контроле инфекције;

9) привремени испуни за канал корена зуба, који садрже лекове, чија је примарна сврха испорука лека.

Б.3 Производи за испоруку лека регулисани као медицинска средства

Ова категорија односи се на медицинско средство које је намењено за примену лека у складу са прописима којим се уређују лекови.

У том случају, медицинско средство је уређено прописима којима се уређују медицинска средства (општа) или прописима којима се уређују активна имплантабилна медицинска средства и не утичу на одредбе прописа којим се уређују лекови у односу на лек.

Б.3.1 Примери производа за испоруку лека регулисани као медицинска средства:

1) пумпе за испоруку лека;

2) имплантабилне пумпе за инфузију;

3) медицинско средство за јонтофорезу;

4) распршивач;

5) Шприц, млазница за убризгавање;

6) спејсери/усници за употребу са мерно-дозним инхалаторима;

7) отворени приступни системи.

Б.4 Медицинска средства која као саставни део садрже помоћну лековиту супстанцу

Прописи којим се уређују медицинска средства (општа) и којима се уређују активна имплантабилна медицинска средства специфицирају случај медицинског средства које као свој саставни део садржи супстанцу која делује као допуна дејству медицинског средства.

Овај случај односи се на медицинска средства која као саставни део садрже супстанцу која, ако се користи посебно, може да се сматра леком у складу са прописима којим се уређују лекови и која делује на организам као допуна дејству медицинског средства.

Напомена: супстанца инкорпорирана у медицинско средство мора да испуњава следеће услове:

1) ако се користи посебно, може да се сматра леком;

2) делује на људски организам;

3) делује као допуна дејству медицинског средства.

Медицинско средство садржи помоћну лековиту супстанцу као свој интегрални део, у складу са прописима којима се уређују медицинска средства и прописима којима се уређују активна имплантабилна медицинска средства, само ако су медицинско средство и супстанца физички или хемијски комбиновани у време примене (нпр. имплантација, апликација итд.).

Б.4.1 Примери медицинских средстава која као саставни део садрже помоћну лековиту супстанцу

1) катетери обложени хепарином или антибиотским агенсом;

2) коштани цементи који садрже антибиотик;

3) испуни за канал корена зуба који садрже лековите супстанце за помоћним деловањем;

4) испуни меких ткива који садрже локални анестетик;

5) испуни за коштане шупљине намењени поправци коштаних дефеката, где је примарно дејство медицинског средства физичко деловање или матрикс, односно носач, које обезбеђује запремину и потпору за остеокондукцију и где је помоћна лековита супстанца инкорпорирана да помогне и допуни деловање матрикса повећањем раста коштаних ћелија. У таквим случајевима допунска природа одређује се перформансом самог матрикса и обимом повећања раста због присуства супстанце. Узимајући у обзир општу сврху производа, када лековита супстанца има такав ефекат да њена помоћна природа не може да буде јасно утврђена, производ треба да се посматра у складу са концептом система за испоруку лека;

6) кондоми превучени спермицидима;

7) електроде са врхом обложеним стероидом;

8) облоге за ране, хируршке или баријерне прекривке (укључујући прекривке од тила) са антимикробном супстанцом;

9) интраутерини контрацептиви који садрже бакар или сребро;

10) офталмолошки раствор примарно намењен за испирање који садржи компоненте које подржавају метаболизам ендотелних ћелија рожњаче;

11) коронарни стентови са отпуштањем лека.

Треба имати у виду да просто облагање производа хемикалијом не значи да је та хемикалија лековита супстанца. На пример, хидроапатит, који се често користи као облога за ортопедске и стоматолошке импланте, не сматра се лековитом супстанцом. Друге облоге које су у употреби и нису лековите супстанце су хидромери и фосфорилхолини.

Б.5 Медицинска средства која као саставни део садрже дериват људске крви

Исто правило примењује се на медицинско средство и активно имплантабилно медицинско средство које као саставни део садржи супстанцу која, ако се користи посебно, може да се сматра леком који је саставни део или дериват људске крви или људске плазме у складу са законом којим се уређују лекови и која може да делује на људски организам као допуна дејству медицинског средства.

То медицинско средство оцењује се и одобрава у складу са прописима којима се уређују медицинска средства или прописима којима се уређују активна имплантабилна медицинска средства.

Ц. ПОСТУПАК КОНСУЛТАЦИЈА О МЕДИЦИНСКИМ СРЕДСТВИМА КОЈА КАО САСТАВНИ ДЕО САДРЖЕ ПОМОЋНУ ЛЕКОВИТУ СУПСТАНЦУ ИЛИ ПОМОЋНИ ДЕРИВАТ ЉУДСКЕ КРВИ

Ц.1 Сврха поступка консултација о медицинским средствима која као саставни део садрже помоћну лековиту супстанцу или помоћни дериват људске крви

За медицинска средства која као саставни део садрже помоћну лековиту супстанцу, тело за оцењивање усаглашености ће, пошто је верификовало корисност супстанце као саставног дела медицинског средства и узимајући у обзир предвиђену намену средства, тражити научно мишљење Агенције, односно надлежног органа о квалитету и сигурности супстанце укључујући клинички профил односа користи и ризика који потиче од инкорпорирања супстанце у медицинско средство.

За медицинска средства која као саставни део садрже помоћни дериват људске крви, тело за оцењивање усаглашености ће, пошто је верификовало корисност супстанце као саставног дела медицинског средства и узимајући у обзир предвиђену намену медицинског средства, затражити научно мишљење Агенције, односно EMA о квалитету и сигурности те супстанце укључујући клинички профил односа користи и ризика који потиче од инкорпорирања деривата људске крви у медицинско средство.

Напомена: Поступак консултација је једино примењив за медицинска средства која садрже супстанцу која делује на организам као допуна дејству медицинског средства. Из тог разлога, на пример, раствор за контактна сочива који садржи антисептични агенс који не делује на организам са дејством које је помоћно дејству медицинског средства, већ чији је циљ да очува раствор (конзерванс), не потпада под овај поступак.

У складу са Прилогом 1. Анекс I тачка 7.4. и Прилогом 2. Анекс I тачка 10. подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства, квалитет, сигурност и корисност помоћне лековите супстанце инкорпориране у медицинско средство морају да се верификују аналогно методама прописаним законом којим се уређују лекови и прописима донетим за његово спровођење. Ово је даље разрађено у тачки Ц.3.

Оцењивање корисности и сигурности има посебан значај када се примењује на помоћну лековиту супстанцу која има помоћно дејство у производу који је комбинација медицинског средства и лека.

Аспект корисности односи се на разлог, односно објашњење за употребу лековите супстанце у односу на специфичну предвиђену намену медицинског средства. Односи се на погодност лековите супстанце да достигне своје намењено деловање и да су потенцијални инхерентни ризици (аспекти сигурности) због лековите супстанце оправдани у односу на корист која треба да се добије у оквиру предвиђене намене медицинског средства

Путем поступка консултација, надлежни орган може да учини доступним релевантне информације које се односе на ризик повезан са употребом супстанце (нпр. који резултирају из фармаковигиланце).

Ц.2 Тело за оцењивање усаглашености иницира консултације о медицинском средству које као саставни део садржи помоћну лековиту супстанцу или помоћни дериват људске крви следећим поступцима:

1) Тело за оцењивање усаглашености обезбеђује да подаци прибављени од произвођача у вези са медицинским средством и његовом предвиђеном наменом укључују специфичне сегменте који се тичу помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви инкорпорираних у медицинско средство. Презентација података у форми ,,Обавештења подносиоцу захтеваˮ може да олакша преглед надлежног органа (Реф: ,,Правила која уређују лекове у ЕУ, волумен 2Б);

2) Тај сегмент укључује податке који се тичу квалитета, сигурности и корисности помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви, са одговарајућим детаљима у односу на информације које се достављају са медицинским средством када се ставља на тржиште да би се дозволила процена наведених особина;

3) Осим за деривате људске крви и за лекове који се одобравају централизованим поступком од EMA када је консултација са Агенцијом, односно EMA обавезна, произвођач бира надлежни орган у консултацији са телом за оцењивање усаглашености. Агенција, односно EMEA може такође да буде консултована нпр. када је одређена супстанца укључена у лек процењен од Агенције или EMEA.

Ц.3 Документација коју тело за оцењивање усаглашености обезбеђује надлежном органу

Због широког спектра медицинских средстава која као свој саставни део садрже помоћну лековиту супстанцу или помоћни дериват људске крви, неопходан је флексибилан приступ захтевима за податке. Ипак, информације се базирају у принципу, на обим прописан законом којим се уређују лекови и прописима донетим за његово спровођење (Annex I Directive 2001/83/EC, as amended by Commission Directive 2003/63/EC23). Предвиђено је да, када је предмет консултација добро позната лековита супстанца са утврђеном наменом, сви аспекти сигурности и корисности не захтевају се и многи наслови могу бити адресирани упућивањем на литературу, укључујући стандардне уџбенике, искуство и друге опште доступне информације. Све наслови треба адресирати или са релевантним подацима или образложити недостатак података. Ово може бити засновано на процени ризика произвођача.

За нове активне супстанце и познате супстанце у неутврђеној намени свеобухватни подаци потребни су да би задовољили захтеве прописане законом којим се уређују лекови и прописима донетим за његово спровођење (Annex I Directive 2001/83/EC). Процена таквих активних супстанци спроводи се у складу са принципима процене нове активне супстанце.

Посебна пажња посвећује се ˮEMA препоруци о процедуралним аспектима и захтевима досијеа за консултације са телом за оцењивање усаглашености о помоћној лековитој супстанци и помоћном деривату људске крви инкорпорираним у медицинско средство, EMEA/CHMP/401993/2005.ˮ (ова препорука обезбеђује релевантним странама информације о процедуралним аспектима поступка консултација са Агенцијом, односно EMA о помоћној лековитој супстанци и помоћном деривату људске крви инкорпорираним у медицинско средство као саставни део, као и да буде водич о захтевима за податке и форми захтева за консултације), као и објављеним водичима надлежних органа држава чланица ЕУ и Агенције о захтевима документације потребне за консултације.

1. Опште информације:

Општи опис медицинског средства укључујући тврдње произвођача у односу на сврху инкорпорирања помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви заједно са проценом резултата процене ризика.

2. Документација о квалитету:

a) за саму помоћну лековиту супстанцу или сам помоћни дериват људске крви:

- Релевантни делови CTD – Модула 3 у складу са формом ,,Обавештења подносиоцу захтеваˮ (Реф: ,,Правила која уређују лекове у ЕУˮ, волумeн 2Б). Релевантни делови обезбеђују се у зависности да ли је помоћна лековита супстанца или помоћни дериват људске крви активни фармацеутски састојак или формулисани лек,

- Информације о активној супстанци могу да се обезбеде у форми Матер фајла за активне супстанце (Active Substance Master File, ASMF)[[3]](#footnote-3), структуиране у складу са Модулом 3.2.S CTD-а. Посебна пажња посвећује се важећем CHMP водичу о квалитету о ASMF[[4]](#footnote-4) ,

- Где је примењиво, упућује се на националну односно европску фармакопеју (Ph. Eur.) или у одсуству одговарајуће националне или Ph. Eur. монографије на националну фармакопеју државе чланице ЕУ. Ако није доступна монографију државе чланице ЕУ упућује се на другу националну монографију или спецификацију произвођача и методе анализе,

- CTD – Модул 2.3 (Сажетак о квалитету лека) у складу са формом ,,Обавештења подносиоцу захтеваˮ (Реф: ,,Правила која уређују лекове у ЕУ, волум 2Б);

б) за помоћну лековиту супстанцу или помоћни дериват људске крви инкорпориран у медицинско средство:

- Квалитативне и квантитативне појединости конституената:

опис помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви и количину (дајући опсег где је то прикладно) помоћне лековите супстанце или помоћног дериватa људске крви инкорпорираних у медицинско средство. Ако је помоћн лековита супстанца или помоћни дериват људске крви модификован током инкорпорирања у медицинско средство, релевантне информације морају да се обезбеде,

- Опис метода производње:

општи опис је већ део захтева који се подноси телу за оцењивање усаглашености; обезбеђује се део који се односи на инкорпорисање помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви у медицинско средство,

- Контроле полазних материјала:

обезбеђују се спецификације за помоћну лековиту супстанцу или помоћни дериват људске крви,

- Контролни тестови који се спроводе у фази процеса производње медицинског средства:

ове информације потребне су само ако су директно релевантне за квалитет помоћнелековите супстанце или помоћног деривата људске крви инкорпорираних у медицинско средство,

- Финални контроли тестови помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви у медицинском средству:

квалитативни и квантитативни тестови спроведени за контролу помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви инкорпорираних у медицинско средство:

- Стабилност:

информације дефинисане да покажу да помоћна лековита супстанца или помоћни дериват људске крви одржава своју жељену функцију током дефинисаног животног века медицинског средства укључујући, узимајући у обзир услове чувања препоручене од произвођача, потенцијалну интеракцију са другим производима и потенцијалну деградацију помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви;

3) Неклиничка документација

- Неклиничка фармакологија:

Фармакодинамика - овај део се односи на намењено деловање помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви у контексту њиховог инкорпорирања у медицинско средство.

- Фармакокинетика:

Претпоставља се да се фармакокинетичке студије не захтевају за већину случајева. Неке или све следеће области морају бити одговарајуће обрађене:

Опис локалне и системске изложености помоћној лековитој супстанци или помоћном деривату људске крви,

Кад ниво изложености флуктуира (површина испод криве), максимални ниво и трајање изложености узима се у обзир,

Кад се сматра могућим да потенцијални нивои системске изложености могу да представљају забринутост у погледу сигурности, установљава се максимални ниво концентрације у плазми, указујући дужну пажњу индивидуалној варијабилности,

Нова активна супстанца захтева информације о отпуштању из медицинског средства и ако је релевантно, о апсорпцији, дистрибуцији, метаболизму и излучивање (површина испод криве и евентуални метаболити, ако је релевантно),

- Токсичност (укључујући токсичност након примене једне дозе, токсичност при поновљеном дозирању, гено токсичност, карциногеност и репродуктивну и развојну токсичност, како је применљиво):

Може да се упути на познате токсиколошке профиле помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви. У случају нове активне супстанце, обезбеђују се резултати тестова токсичности, узимајући у обзир релевантне CHMP водиче. То може да укључи информације о токсичности и биокомпатибилности медицинског средства које могу да буду доступне из процене у складу са EN 10993 серијом стандарда, односно хармонизованим српским стандардима,

- Локална толеранција:

Посебно је важно када пут изложености помоћној лековитој супстанци или помоћном деривату људске крви може да буде другачији од њихове конвенционалне апликације. Обезбеђују се релевантни резултати тестирања медицинског средства у складу са EN ISO 10993, односно хармонизованим српским стандардом или, где је одговарајуће, информације из научне литературе;

4) Клиничка евалуација

Пошто су медицинска средства која као саставни део садрже дериват људске крви класе III, клинички подаци формирају део информација која се обезбеђују телу за оцењивање усаглашености из прилога 1, 2. и 3. анекси II или III који чине саставни део подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства. Ови подаци односе се на захтеве за клиничку евалуацију медицинског средства које садржи помоћну лековиту супстанцу или помоћни дериват људске крви како је прописано Прилогом 1. Анекс X и Прилогом 3. Анекс VII подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства. Ти подаци се баве сигурношћу медицинског средства у целини. Корисности помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви инкорпорираних у медицинско средство приступа се клиничком евалуацијом или упућивањем на други део досијеа, ако је примењиво.

Одговарајућа методологија за клиничка испитивања медицинских средстава описана је у EN ISO 14155, односно хармонизованом српском стандарду – Клиничка испитивања медицинских средстава за хумане испитанике – Део 1: Општи захтеви и EN ISO 14155– Клиничка испитивања медицинских средстава за хумане испитанике - Део 2: План клиничког испитивања.

Посебна пажња посвећује се специфичним водичима (нпр. EMA водичима о клиничкој и претклиничкој евалуацији током поступка консултација о лековитим супстанцама садржаним у коронарним стентовима који отпуштају лек, смернице МЕДДЕВ 2.7.1 Додатак 1 - клиничка евалуација коронарних стентова);

5) Обележавање

Детаљи достављени од произвођача о обележавању или информације које се обезбеђују са медицинским средством у односу на помоћну лековиту супстанцу или помоћни дериват људске крви, достављају се надлежном органу да помогну у разумевању сигурности и корисности помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви заједно са медицинским средством.

Ц.4 Поступак консултација о медицинском средству које као свој саставни део садржи помоћну лековиту супстанцу или помоћни дериват људске крви:

a) Тело за оцењивање усаглашености, пошто је од надлежног органа затражило да обезбеди мишљење о помоћној лековитој супстанци или помоћном деривату људске крви и његовој примени, споразумева се са надлежним органом о следећим питањима: временским распоредима (роковима), модалитетима за добијање даљих информација, укључујући clock stop, накнадама и практичним аранжманима за подношење података.

Даље детаље о поступку који треба испратити за консултацију са Агенцијом, односно ЕМА детаљно су описане у ,,ЕМЕА препоруци о процедуралним аспектима и захтевима досијеа за консултације са ЕМЕА од тела за оцењивање усаглашености о помоћној лековитој супстанци или помоћном деривату људске крви инкорпорираном у медицинско средство EMEA/CHMP/401993/2005ˮ;

Агенција може да објави и свој водич за консултације на својој интернет страници;

б) Тело за оцењивање усаглашености чини доступним надлежном органу све релевантне податке из тачке C.3 заједно са сопственом верификацијом корисности помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви инкорпорираних у медицинско средство;

в) Надлежни орган прегледа податке обезбеђене од тела за оцењивање усаглашености. Узима у обзир употребу помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви аналогно постојећим информацијама које се односе на познату примену и одговарајуће особине сигурности, квалитета и корисности када могу да буду релевантне за специфичну предвиђену намену медицинског средства које као свој саставни део садржи помоћну лековиту супстанцу или помоћни дериват људске крви;

г) Током поступка консултација тело за оцењивање усаглашености може да повуче захтев и тражи мишљење другог релевантног надлежног органа. У том случају претходно консултовани надлежни орган треба да буде информисан о имену новог надлежног органа;

д) Надлежни орган информише тело за оцењивање усаглашености о свом мишљењу, узимајући у обзир процес производње и податке који се односе на корисност инкорпорирања помоћне лековите супстанце или помоћног деривата људске крви у медицинско средство како је одредило тало за оцењивање усаглашености[[5]](#footnote-5);

ђ) Научно мишљење надлежног органа мора да буде укључено у документацију о медицинском средству. Мишљење мора да буде сачињено у року од 210 дана од дана пријема валидне документације[[6]](#footnote-6) у складу са законом, а овај период искључује clock stop;

е) За медицинска средства која садрже помоћну лековиту супстанцу, тело за оцењивање усаглашености приликом доношења своје одлуке посвећује дужну пажњу ставовима израженим у овим консултацијама. Оно саопштава своју одуку надлежном органу.[[7]](#footnote-7)

Тело за оцењивање усаглашености узима у обзир мишљење надлежног органа и процењује да ли ће да одобри производ, после разматрања свих аспеката односа користи и ризика у предвиђеној или очекиваној употреби производа или алтернативно да одбије производ. Одређене сугестије надлежног органа могу да се усвоје од произвођача да би производ био прихватљив.

Тело за оцењивање усаглашености информише надлежни орган који се консултује о одлуци коју је донело, и када та одлука одступа од мишљења надлежног органа то се приказује. Када тело за оцењивање усаглашености добије негативно мишљење надлежног органа за лекове консултује се са надлежним органом за медицинска средства пре издавања сертификата.

За медицинско средство које садржи помоћни дериват људске крви, тело за оцењивање усаглашености посвећује дужну пажњу мишљењу Агенције, односно EMA приликом доношења своје одлуке. Тело за оцењивање усаглашености може да не изда сертификат ако је мишљење Агенције, односно EMA негативно. Оно саопштава своју финалну одлуку Агенцији, односно EMA[[8]](#footnote-8);

ж) Где су направљене измене помоћне лековите супстанце инкорпориране у медицинско средство (посебно у вези са пореклом, процесом производње, количином и методом инкорпорације), тело за оцењивање усаглашености мора бити информисано о изменама и оно консултује релевантни надлежни орган за лекове (тј. орган који је укључен у иницијалне консултације) у циљу потврђивања да су квалитет и сигурност помоћне лековите супстанце одржани. Надлежни орган узима у обзир податке везане за корисност инкорпорирања супстанце у медицинско средство како је одређено од тела за оцењивање усаглашености, како би обезбедио да измене немају негативан утицај на установљени профил користи и ризика који потиче од додавања супстанце у медицинско средство[[9]](#footnote-9);

з) Када надлежни орган за лекове (тј. орган који је укључен у иницијалне консултације) прибави информације о помоћној лековитој супстанци, које могу да имају утицај на установљени профил односа користи и ризика од додавања супстанце у медицинско средство, обезбеђује телу за оцењивање усаглашености савет, да ли ова информација има утицај на установљени профил односа користи и ризика од додавања супстанце у медицинско средство или не. Тело за оцењивање усаглашености узима ажурирано мишљење приликом поновног разматрања у поступку оцењивања усаглашености.[[10]](#footnote-10)

Д. ПОСТУПАК ПРИЈАВЉИВАЊА НЕЖЕЉЕНИХ ИНЦИДЕНАТА

Прописи којима се уређује да ли је производ медицинско средство или лек одређују који поступак се прати за пријављивање нежељених инцидената; лекови морају да задовоље захтеве фармаковигиланце, а медицинска средства захтеве система вигиланце. Напомена: Доступни су подзаконски прописи којим се уређује вигиланца медицинских средстава, односно фармаковигиланца.

1. 12 Cf., for the former Directive 65/65/EEC: ECJ, C- 290/90 of 20.5.1992 “Eye lotions”, ECR 1992 I-3317, para. 9 [↑](#footnote-ref-1)
2. Такође погледати прописе којим се уређује козметика [↑](#footnote-ref-2)
3. This option does not apply to biological substances [↑](#footnote-ref-3)
4. http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/quality.htm [↑](#footnote-ref-4)
5. Прилог 1. Анекс I тачка 7.4. ст. 2. и 3. и Прилог 3. Анекс I тачка 10. ст. 1. и 3. подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства [↑](#footnote-ref-5)
6. Прилог 1. Анекс II тачка 4.3. ст. 2. и 3. и Прилог 3. Анекс II тачка 5. ст. 2. и 3. подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви медицинска средства [↑](#footnote-ref-6)
7. Прилог 1. Анекс II тачка 4.3. став 2. и Прилог 3. Анекс II тачка 5. став 2. подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства [↑](#footnote-ref-7)
8. Прилог 1. Анекс II тачка 4.3. став 3. и Прилог 3. Анекс II тачка 5. став 3. подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства [↑](#footnote-ref-8)
9. Прилог 1. Анекс I тачка 7.4. став 4. и Прилог 3. Анекс I тачка 10. став 4. подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства [↑](#footnote-ref-9)
10. Прилога 1. Анекс I тачка 7.4. став 5. и Прилог 3. Анекс I тачка 10. став 5. подзаконског прописа којим се уређују основни захтеви за медицинска средства [↑](#footnote-ref-10)