

Приложение № 5 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "Г"

Модул 4: Доклади от неклинични изпитвания

I. Общото съдържание на модул 4 е, както следва:

4.1. Съдържание

4.2. Доклади от изпитвания

Докладите от изпитванията трябва да бъдат представени в следната последователност:

4.2.1. Фармакология

4.2.1.1. Първична фармакодинамика

4.2.1.2. Вторична фармакодинамика

4.2.1.3. Фармакологични изпитвания за безопасност

4.2.1.4. Фармакодинамични лекарствени взаимодействия

4.2.2. Фармакокинетика

4.2.2.1. Аналитични методи и доклади за валидиране (ако са налични отделни доклади)

4.2.2.2. Абсорбция

4.2.2.3. Разпределение

4.2.2.4. Метаболизъм

4.2.2.5. Екскреция

4.2.2.6. Фармакокинетични лекарствени взаимодействия (неклинични)

4.2.2.7. Други фармакокинетични изпитвания

4.2.3. Токсикология

4.2.3.1. Токсичност при еднократно прилагане (по вид животни, по път на въвеждане)

4.2.3.2. Токсичност при многократно прилагане (по вид животни, по път на въвеждане, по продължителност, включително допълнителна токсикокинетична оценка)

4.2.3.3. Генотоксичност

4.2.3.3.1. In vitro

4.2.3.3.2. In vivo (включително допълнителна токсикокинетична оценка)

4.2.3.4. Карциногенност (включително допълнителна токсикокинетична оценка)

4.2.3.4.1. Дългосрочни изпитвания (по вид животни, включително проучвания за определяне на диапазона от дози, които не са подходящи да бъдат включени към токсичност при многократно прилагане или фармакокинетика)

4.2.3.4.2. Краткосрочни и със средна продължителност изпитвания (включително изследвания за определяне на диапазона от дози, които не са подходящи да бъдат включени към токсичност при многократно прилагане или фармакокинетика)

4.2.3.4.3. Други изпитвания

4.2.3.5. Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието (включително проучвания за определяне на диапазона от дози и допълнителна токсикокинетична оценка) (Ако е използван променен дизайн на изпитването, то трябва да се променят съответно последващите подзаглавия.)

4.2.3.5.1. Фертилитет и ранно ембрионално развитие

4.2.3.5.2. Ембрио-фетално развитие

4.2.3.5.3. Пренатално и постнатално развитие, включително въздействие върху функциите на майката

4.2.3.5.4. Изпитвания, при които на потомството (младите животни) е приложена доза и/или подлежи на по-нататъшна оценка.

4.2.3.6. Локална поносимост

4.2.3.7. Други изпитвания за токсичност (ако са налични)

4.2.3.7.1. Антигенност

- 4.2.3.7.2. Имунотоксичност
- 4.2.3.7.3. Инструментални проучвания (ако не са включени другаде)
- 4.2.3.7.4. Лекарствена зависимост
- 4.2.3.7.5. Метаболити
- 4.2.3.7.6. Примеси
- 4.2.3.7.7. Други

4.3. Библиография

II. Основни принципи и изисквания

Особено внимание трябва да се обърне на следните елементи:

1. Фармакологичните и токсикологичните изпитвания трябва да покажат:

а) потенциалната токсичност на продукта и всякакви опасни и нежелани токсични въздействия, които могат да възникнат в предложените условия за прилагане на хора; същите трябва да бъдат оценени по отношение на съответните патологични състояния;

б) фармакологичните свойства на продукта в количествено и качествено отношение във връзка с предлаганото приложение при хора; всички резултати трябва да са надеждни и да са общоприложими; там, където е подходящо, се използват математически и статистически методи при дизайна на експерименталните методи и за оценка на резултатите.

Освен това на клиницистите е необходимо да се предоставят сведения за терапевтичния и токсичния потенциал на продукта.

2. За биологични лекарствени продукти, например имунологичните лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв или плазма, изискванията на този модул може да бъдат адаптирани към отделните продукти. В тези случаи заявителят представя обосновка на програмата за изпитванията, които ще се провеждат.

При разработването на програмата за изпитванията следва да се вземе предвид следното:

а) при всички изпитвания, при които се изисква многократно прилагане на лекарствения продукт, се отчита възможното индуциране на антитела и възможното им въздействие;

б) трябва да се обмисли изследване на репродуктивните функции, на ембрионалната/феталната токсичност, перинаталната токсичност, на мутагенния потенциал и на карциногенния потенциал; когато се подозира отрицателно въздействие на съставки, различни от активното(ите) вещество(а), валидирането на тяхното отстраняване може да замени изпитването.

3. Токсикологията и фармакокинетиката на помощните вещества, използвани за първи път в областта на фармацията, трябва да бъдат проучени.

4. Там, където съществува възможност за значително разграждане по време на съхранението на лекарствения продукт, се взема под внимание и токсикологията на разпадните продукти.

4.2.1. Фармакология

Фармакологичното изпитване следва два различни подхода:

Първо, действията, имащи отношение към предложеното терапевтично приложение, да се подлагат на адекватно проучване и да се опишат. Там, където е възможно, се прилагат признати и утвърдени както *in vivo*, така и *in vitro*. Новите експериментални методи следва да се опишат в такива подробности, че да се даде възможност за тяхното възпроизвеждане. Резултатите трябва да са представени количествено, като се използват например криви доза-ефект, време-ефект и др. Където е възможно, се правят сравнения с данни, свързани с дадено вещество или вещества с подобно терапевтично действие.

Второ, заявителят трябва да предприеме проучване на потенциалните нежелани фармакодинамични ефекти на веществото върху физиологичните функции. Тези проучвания следва да се проведат при експозиция в предвиждания терапевтичен диапазон и над него. Експерименталните методи се описват подробно, освен ако няма стандартни процедури, така че

да се даде възможност за тяхното възпроизвеждане, като изследователят трябва да докаже тяхната валидност. Всяко съмнение за промяна в отговора в резултат от многократното прилагане на веществото, трябва да се проучи.

Относно фармакодинамичното взаимодействие на лекарствения продукт се провеждат изпитвания на комбинации от активни вещества, които се налагат или във връзка с предпоставки от фармакологичен характер, или във връзка с възможност за терапевтичен ефект. В първия случай фармакодинамичното изпитване трябва да покаже тези взаимодействия, които могат да направят комбинацията полезна за терапевтичното приложение. Във втория случай, когато за комбинацията се търси научна аргументация чрез терапевтично експериментиране, изследването трябва да определи дали очакваните от комбинацията ефекти могат да се проявят при животни, и важноста на всеки съпътстващ ефект трябва също да бъде проучена.

4.2.2. Фармакокинетика

Фармакокинетика означава изучаване съдбата на активното вещество и на неговите метаболити в организма и обхваща изучаването на абсорбцията, разпределението, метаболизма (биотрансформацията им) и екскрецията на тези вещества.

Изучаването на тези различни фази може да се провежда основно посредством физични, химични и биологични методи, както и посредством наблюдение на действителната фармакодинамична активност на самото вещество.

Сведенията относно разпределението и елиминирането са необходими във всички случаи, когато такива данни се окажат незаменими за определянето на дозировката при хора, както и по отношение на химио-терапевтичните вещества (антибиотици и др.) и веществата, чието приложение зависи от техните нефармакодинамични ефекти (напр. многобройни диагностични средства и др.).

Изследванията *in vitro* също могат да се провеждат с предимството на използване на човешки материал за сравнение с животински материал (например свързване с протеини, метаболизъм, лекарствени взаимодействия).

Необходимо е фармакокинетично проучване на всички фармакологично активни вещества. При новите комбинации между известни вещества, които са били изследвани в съответствие с изискванията на тази наредба, може да не се изискват фармакокинетични изпитвания, ако изпитванията на токсичността и терапевтичният ефект оправдават тяхното пропускане.

Фармакокинетичните изпитвания трябва да са проведени така, че да позволяват сравнение и екстраполиране между кинетиката при хора и при животни.

4.2.3. Токсикология

4.2.3.1. Токсичност при еднократно прилагане

Изпитването на токсичността при еднократно прилагане е предназначено за количествена и качествена оценка на токсичните реакции, които е възможно да възникнат вследствие на еднократно прилагане на активното(ите) вещество(а), съдържащо(и) се в лекарствения продукт, в съотношения и физикохимично състояние, в които те се намират в лекарствения продукт.

Изпитванията върху токсичността при еднократно прилагане задължително се провеждат съгласно съответните ръководства, публикувани от Европейската агенция по лекарствата.

4.2.3.2. Токсичност при многократно прилагане

Изпитванията върху токсичността при многократно прилагане имат за цел да разкрият всички физиологични и/или анатомо-патологични промени, които възникват при многократното прилагане на проучваното активно вещество или комбинация от активни вещества, както и да се определи взаимовръзката между тези промени и дозирането.

Най-общо казано, желателно е да се проведат две изпитвания - едното краткосрочно, с продължителност от две до четири седмици, а другото - дългосрочно. Продължителността на последното ще зависи от условията на клиничното прилагане. Целта му е да покаже възможните нежелани реакции, на които следва да се обърне внимание по време на клиничните изпитвания. Продължителността се определя в съответните ръководства, публикувани от Европейската агенция по лекарствата.

4.2.3.3. Генотоксичност

Целите на изпитването на мутагенния и кластогенния потенциал е да се разкрият възможните промени, които дадено вещество може да предизвика в генетичния материал на индивиди или клетки. Мутагенните вещества е възможно да представляват опасност за здравето, тъй като излагането на мутаген носи риск от индуциране на зародишева мутация с възможни наследствени нарушения, както и риск от соматични мутации, включително такива, които водят до рак. Тези изследвания са задължителни за всяко ново вещество.

4.2.3.4. Карциногенност

Обикновено се изисква провеждането на изпитвания за откриване на карциногенни ефекти:

Тези изпитвания се провеждат по отношение на всеки лекарствен продукт, за който се очаква, че ще се прилага клинично за продължителен период от време от живота на пациента, независимо дали прилагането ще е непрекъснато или интермитентно.

Тези изпитвания се препоръчват за лекарствени продукти, при които се подозира карциногенен потенциал, например лекарства от същия клас или със сходна структура, или данни от проучвания на токсичността при многократно прилагане.

Не е необходимо де се провеждат изпитвания с несъмнено генотоксични вещества, след като се предполага, че същите представляват карциногени при различни видове животни и представляват опасност за човека. Ако такъв лекарствен продукт се планира да се прилага хронично при хора, то е необходимо провеждането на хронично изследване за ранно откриване на туморогенни ефекти.

4.2.3.5. Репродуктивна токсичност и токсичност, свързана с развитието

Посредством подходящи изпитвания се провежда изследване на възможните нарушения на мъжката или женската репродуктивна функция, както и на вредните въздействия върху потомството.

Тези изпитвания включват изследвания на въздействието върху мъжката или женската репродуктивна функция, изследвания върху токсичните и тератогенните ефекти във всички стадии на развитие от зачатие до половата зрялост, като се включват и латентните ефекти, когато изпитваният лекарствен продукт е приложен на женски индивид по време на бременност.

В случай на пропускане на тези изпитвания се представя подходяща обосновка.

В зависимост от показанията за прилагане на лекарствения продукт е възможно да се изискват и допълнителни изпитвания по отношение на развитието, когато лекарственият продукт ще се прилага на потомството.

Обикновено се провеждат изследвания на токсичността при зародиша и плода на два вида бозайници, единият от които следва да не е гризач. Провеждат се перинатални и постнатални изпитвания върху поне един вид бозайник. Ако за метаболизма на лекарствения продукт при даден биологичен вид е известно, че е подобен на метаболизма при човека, желателно е този вид също да бъде включен. Желателно е също и единият от видовете да е същият като при провеждането на изследванията на токсичността при многократно прилагане.

Състоянието на научните знания по времето, когато се подава заявлението, също се взема под внимание, когато се определя дизайнът на изпитването.

4.2.3.6. Локална поносимост

Целта на изпитванията на локалната поносимост е да установи с положителност дали лекарствените продукти (и активното(ите) вещество(а) и помощните вещества) се понасят на местата в организма, които могат да встъпят в контакт с лекарствения продукт при неговото клинично прилагане. Стратегията на изпитванията следва да бъде такава, че всички механични ефекти от прилагането на лекарствения продукт, както и чисто физикохимичното му действие да могат да се отдиференцират от токсикологичните и фармакодинамичните.

Изпитването на локалната поносимост към даден препарат, разработван за прилагане при хора, се извършва, като при лечението на контролната(ите) група(и) се използва течната среда и/или помощните вещества. Положителни контроли/референтни вещества се включват там, където е необходимо.

Дизайнът на изпитвания на локалната поносимост (избор на биологични видове, продължителност, честота и път на въвеждане, дози) зависи от това, как проблемът ще бъде проучен, и от предложените условия за прилагане в клиничната практика. Там, където е подходящо, се оценява обратимостта на локалните нарушения.

Изпитванията върху животни могат да се заменят с валидирани изпитвания *in vitro*, при положение че резултатите от изпитванията са със сравнимо качество и полезност за целите на оценката на безопасността.

За химически вещества, които се прилагат локално (например кожно, ректално, вагинално), се дава оценка на сензибилизиращия потенциал поне в една от тест-системите, налични в момента (изпитване на морско свинче или изпитване на локалните лимфни възли).