Приложение 4

к Правилам проведения

экспертизы лекарственных средств

Требования к материалам регистрационного досье   
(в формате общего технического документа)

I. Стандартные требования

1. Требования к материалам регистрационного досье, приведенных в Модуле 1 «Административная информация»

1.1. Содержание.

Необходимо предоставить полное содержание модулей 1-5 регистрационного досье, которое подается вместе с заявлением на проведение экспертизы лекарственного средства при государственной регистрации.

1.2. Заявление на проведение экспертизы лекарственного средства при государственной регистрации заполняется по утвержденной форме согласно приложению 1 к настоящему приказу. Все поля заполняются четко. При необходимости данные подтверждаются копиями соответствующих документов. Если в соответствии с законодательством страны производителя документ существует только в электронном виде (например, США), должна быть предоставлена распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная подписью/ печатью заявителя.

1.3. Краткая характеристика лекарственного средства, маркировка и инструкция по медицинскому применению:

1.3.1. Копия краткой характеристики лекарственного средства/ инструкции для медицинского применения (утверждённая в соответствии с нормативными требованиями страны заявителя/ производителя с датой последнего пересмотра с переводом на русский язык).

1.3.2. Инструкция по медицинскому применению:

Заявитель должен предоставить предлагаемый текст инструкции по медицинскому применению, составленный в соответствии с требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств.

В инструкции по медицинскому применению лекарственного средства указывается наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан:

- принимающей, претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей;

- ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.

1.3.3. Цветные макеты потребительской (первичной и вторичной) упаковки:

Заявитель должен предоставить предлагаемый текст маркировки для первичной и вторичной упаковок, составленный согласно требованиям о маркировке лекарственных средств.

Образец и\или макеты первичной и вторичной упаковок, этикеток на данное лекарственное средство в масштабе 1:1.

1.4. Информация о независимых экспертах (по качеству, доклиническим и клиническим данным):

В Модуле 1 должна быть предоставлена ​​информация, подписанная независимыми экспертами, включающая информацию об их образовании, специализации и профессиональном опыте. У экспертов должна быть соответствующая квалификация. Следует указать профессиональные отношения между экспертом и заявителем.

1.5. Специальные требования к разным типам заявлений: специальные требования к разным типам заявлений приведены ниже.

1.6. Оценка потенциальной опасности для окружающей среды (приложение 1 к модулю 1).

Информация о риске для окружающей среды предоставляется в виде приложения к Модулю 1 и включает:

- введение;

- копию письменного разрешения, выданного уполномоченным органом страны производителя, на преднамеренное высвобождение ГМО в окружающую среду при использовании в исследовательских целях;

- данные, включающие методы выявления и идентификации, а также уникальный код ГМО и любую дополнительную информацию о ГМО или лекарственном средстве, которая имеет значение при оценке риска для окружающей среды;

- отчет об оценке риска для окружающей среды, подготовленный на основании имеющейся информации;

- на основе вышеизложенной информации и оценке риска для окружающей среды предоставляется заключение, предлагающее соответствующую стратегию управления рисками исследуемого лекарственного средства, план мониторинга в пострегистрационный период и определение любой специальной информации, которая должна появиться в краткой характеристике лекарственного средства, маркировке и инструкции по медицинскому применению;

- соответствующие меры по информированию населения.

Приведенная информация должна быть заверена подписью автора с указанием даты, данных по его образованию, стажировке и профессиональному опыту. Необходимо указать профессиональные отношения между автором и заявителем.

2. Требования к материалам регистрационного досье, приведенных в Модуле 2 «Резюме Общего технического документа»

В этом модуле приводят резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических данных, предоставленных в Модулях 3, 4 и 5 регистрационного досье на лекарственное средство, а также в резюме независимых экспертов.

Предоставляются обобщенные фактические данные, включая материалы в виде таблиц. В этих отчетах предусматривают перекрестные ссылки на таблицы или на информацию, содержащуюся в основной документации, предоставленной в Модуле 3 (Химическая, фармацевтическая и биологическая информация о лекарственных средствах, содержащих химические и / или биологические активные вещества), Модули 4 (Отчеты о доклинических исследованиях) и Модули 5 (Отчеты о клинических испытаниях).

Обзоры и резюме должны соответствовать основным принципам и требованиям, изложенным ниже:

2.1. Общий смысл: в Модуле 2 предоставляют содержание научной документации, приведенной в Модулях 2-5.

2.2. Введение: должна быть предоставлена информация о фармакологической группе, механизме действия и предложенное клиническое применение лекарственного средства.

2.3. Общее резюме по качеству:

В общем резюме по качеству следует предоставлять обзор информации, связанной с химическими, фармацевтическими и биологическими данными.

Необходимо обратить особое внимание на основные критические параметры и вопросы, связанные с аспектами качества, а также предоставить обоснование в тех случаях, когда не соблюдены соответствующие требования и установки. Этот документ должен охватывать вопросы и описывать соответствующие данные, которые подробно освещены в Модуле 3.

2.4. Обзор доклинических данных:

Необходимо привести обобщенную и критическую оценку доклинических исследований лекарственного средства на животных/*ин-витро* , а также обсуждение и обоснование стратегии исследования при необходимости отклонения от соответствующих требований.

Необходимо включить оценку примесей и продуктов распада лекарственного средства вместе с их потенциальными фармакологическими и токсикологическим эффектами, за исключением лекарственных средств биологического происхождения. Следует рассмотреть любые различия в хиральности, химической форме и чистоте соединений, используемых в доклинических исследованиях и в лекарственном средстве, которое будет производиться.

Для лекарственных средств растительного биологического происхождения необходимо оценить сопоставимость материала, использованного в доклинических исследованиях, клинических испытаниях и лекарственном средстве, которое будет регистрироваться.

Любое новое вспомогательное вещество подлежит отдельной оценке по безопасности.

Необходимо определить свойства лекарственного средства, доказанные в доклинических исследованиях, а также представить значение результатов по безопасности лекарственного средства для планируемого клинического применения с участием человека.

2.5. Обзор клинических данных:

Обзор клинических данных должен содержать критический анализ клинических данных, которые включены в резюме и Модуль 5. Необходимо предоставить способ клинической разработки лекарственного средства, включая дизайн испытания, решения, принятые в отношении исследования, а также ход проведения исследований.

Необходимо предоставить краткий обзор данных клинических исследований, включая важные ограничивающие факторы, а также оценку риска / пользы, которая базируется на выводах клинических исследований, обосновать предложенную дозу и показания для применения, исходя из полученных клинических данных по эффективности и безопасности, а также оценить, как с помощью краткой характеристики лекарственного средства и других подходов можно оптимизировать пользу и ограничить риски.

Необходимо объяснить все вопросы относительно эффективности и безопасности, возникающие в процессе разработки и которые не нашли объяснения.

2.6. Резюме по доклиническим исследованиям:

Резюме доклинических данных нужно предоставлять на основе фактических результатов фармакологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, проведенных на животных/ин-витро , в текстовом формате и в виде таблиц в представленной ниже последовательности, с вводной частью:

2.6.1. Резюме фармакологических данных в текстовом формате.

2.6.2. Резюме фармакологических данных в виде таблиц.

2.6.3. Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате.

2.6.4. Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц.

2.6.5. Резюме токсикологических данных в текстовом формате.

2.6.6. Резюме токсикологических данных в виде таблиц.

2.7. Резюме клинических данных:

Необходимо предоставить подробное с приведением фактических данных резюме клинической информации по изучению лекарственного средства, включенного в Модуль 5. Резюме должно включать результаты всех биофармацевтических исследований, исследований по клинической фармакологии, а также исследований по клинической эффективности и безопасности. Необходимо предоставить краткий обзор индивидуальных исследований. Клиническая информация в виде резюме должна предоставляться в определенной последовательности частью (с перечнем использованных литературных источников).

2.7.1. Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов.

2.7.2. Резюме исследований по клинической фармакологии.

2.7.3. Резюме по клинической эффективности.

2.7.4. Резюме по клинической безопасности.

2.7.5. Копия использованных литературных источников.

2.7.6. Краткий обзор индивидуальных исследований.

3. Требования к материалам регистрационного досье, приведенных в Модуле 3: «Качество. Химическая, фармацевтическая и биологическая информация о лекарственных средствах, содержащих химические и/или биологические активные вещества».

3.1. Формат и предоставление: общая схема содержания Модуля 3.

3.2. Содержание: основные принципы и требования:

а) химические, фармацевтические и биологические данные, которые необходимо предоставлять, включают для активных веществ и готового лекарственного средства всю информацию о разработке, производственный процесс, характеристики и свойства, процедура и требования контроля качества, стабильность, а также описание состава и оформления готового лекарственного средства;

б) необходимо предоставить две основные составляющие информации об активном веществе и готовом лекарственном средстве соответственно;

в) в этом модуле дополнительно должна быть предоставлена ​​подробная информация об исходных материалах и сырье, используемом при производстве активного вещества и вспомогательных веществ, входящих в состав готового лекарственного средства;

г) все методики и методы испытаний, используемые при производстве и контроле активного вещества и готового лекарственного средства, должны быть изложены четко и подробно, чтобы можно было воспроизвести их при проведении контрольных испытаний, по требованию уполномоченного органа. Все методы испытаний должны соответствовать современному научному уровню, а также быть валидированными. Следует предоставлять результаты исследований по валидации. Если используются методы испытаний, включенные в ГФРК (государственная фармакопея Республики Казахстан) или Европейской фармакопее, то это изложение необходимо заменить соответствующей ссылкой на монографию (и) и общий (ие) раздел (ы);

д) для всех веществ, препаратов и лекарственных форм, указанных в монографиях ГФРК или Европейской фармакопеи, необходимо делать ссылки на эти фармакопеи. Относительно веществ, которые не указаны в этих фармакопеях, должны предоставляться ссылки на другие национальные фармакопеи.

Однако, если материал, указанный в ГФРК или Европейской фармакопее, или в других национальных фармакопеях, получают способом, при котором могут возникать примеси, которые не контролируются по монографии фармакопеи, то необходимо указать эти примеси и их допустимое содержание, а также предоставить методику их определения. В случае если спецификация, включена в монографии ГФРК или Европейской фармакопеи или другой национальной фармакопеи, недостаточная для обеспечения качества субстанции, может потребоваться более подробная спецификация от  держателя регистрационного удостоверения. Центр может проинформировать уполномоченные органы, ответственные за соответствующую фармакопею. Заявитель должен предоставить уполномоченным органам этой фармакопеи подробные сведения о выявленных недостатках и о дополнительно применяемых спецификациях.

Если методы анализа включены в ГФРК или Европейскую фармакопею, то нет необходимости приводить их полное изложение, достаточно в каждом разделе, в котором планировалось изложение этого метода, делать соответствующую ссылку на монографию (и) и общий (и) раздел (ы);

е) если исходные материалы и сырье, активные или вспомогательные вещества не описаны ни в ГФРК, ни в Европейской фармакопее, ни в других национальных фармакопеях, то может быть приемлемым ссылка на монографию фармакопеи другой страны. В таких случаях заявитель должен предоставить копию монографии вместе с валидацией аналитических методик, описанных в монографии, а также при необходимости перевод;

ж) если активное и/или вспомогательное вещество и исходный материал описаны в монографии Европейской фармакопеи, заявитель может предоставить сертификат соответствия Европейской фармакопеи в соответствующем пункте этого модуля. Считается, что сертификаты соответствия монографии Европейской фармакопеи заменяют существенные данные в соответствующих разделах, указанных в этом модуле. Производитель вещества должен подтвердить заявителю письменно, что производственный процесс не менялся со времени выдачи этого сертификата соответствия;

з) для хорошо изученных активных веществ производитель активного вещества или заявитель может подготовить следующие материалы:

подробное описание производственного процесса,

контроль качества в процессе производства и процессе валидации

(в виде отдельного документа, а производитель может подать их в виде мастер-файла на активное вещество (материалы регистрационного досье (DrugMasterFile)).

Однако в таком случае производитель активного вещества должен предоставить заявителю готового лекарственного средства все данные, которые могут ему понадобиться. Производитель должен предоставить заявителю письменное подтверждение, что он гарантирует соответствие между сериями (партиями), а также, что он не будет вносить изменения в производственный процесс или спецификации, не известив об этом заявителя. Документы и подробную информацию, сопровождающих заявление на внесение такого изменения, необходимо подавать в уполномоченные органы; эти документы и данные также предоставляются заявителю в тех разделах, где они касаются открытой части мастер-файла на активное вещество;

и) необходимо описать особые меры по передачи губчатой ​​энцефалопатии животных (сырье, полученное от жвачных животных): на каждой стадии производственного процесса заявитель должен продемонстрировать соответствие использованных материалов, ссылаясь в частности на Руководство по минимизации риска передачи возбудителей губчатой ​​энцефалопатии животных с лекарственными средствами.  Подтвердить соответствие можно, ссылаясь на вышеуказанный документ, или предоставив сертификат соответствия конкретной монографии Европейской фармакопеи, или путем предоставления научных данных для обоснования этого соответствия;

й) следует предоставить информацию об оценке риска потенциального заражения посторонними агентами (независимо от того, имеют ли они вирусное происхождение или нет) согласно требованиям, изложенным в специальных международных руководствах, а также в общих монографиях и общих разделах ГФРК или Европейской фармакопеи;

к) необходимо описать специальные приборы и оборудование, которые могут применяться на любой стадии производственного процесса и этапе контроля лекарственного средства;

л) для устройств введения лекарственных средств необходимо предоставить СЕ-сертификат (подтверждение соответствия Директиве 93/42/ЕЕС «Медицинские приборы. Медицинское оборудование. Медицинские устройства»).

3.2.S Активное вещество:

Общая информация относительно исходных материалов и сырья (3.2.S.1):

а) предоставляется информация о названии активного вещества, включая рекомендованную МНН, при наличии - фармакопейное название, указанное в ГФРК, Европейской фармакопее, и химическое наименование.

Предоставляется структурная формула, включая относительную и абсолютную стереохимию, молекулярная формула и относительная молекулярная масса. Для биотехнологических лекарственных средств, при необходимости необходимо предоставить схематическую последовательность аминокислот и относительную молекулярную массу.

Для биологических лекарственных средств необходимо предоставить перечень физико-химических и других важных свойств активного вещества, включая ее биологическую активность;

б) в контексте этого пункта исходными материалами считают все материалы, из которых производятся или экстрагируются активные вещества.

Для лекарственных средств биологического происхождения исходными материалами считают любое вещество биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь или плазму) человеческого или животного происхождения, биотехнологические клеточные компоненты (рекомбинантные или нерекомбинантные субстраты клетки, включая первичные клетки).

В контексте этого пункта лекарственным средством биологического происхождения считают все лекарственные средства, активное вещество которых является биологическим веществом. Биологическое вещество - это вещество, которое производится или экстрагируется из биологического источника, для описания и определения качества которого необходимо предоставлять комбинацию физических, химических и биологических методов анализа вместе с описанием процесса производства и его контроля. Биологическими лекарственными средствами являются иммунологические лекарственные средства и лекарственные средства, являющиеся производными крови и плазмы; лекарственные средства, полученные с помощью биотехнологических методов (например, технологии рекомбинантной ДНК; контролируемой экспрессии генов, кодирующие биологически активные белки прокариот и эукариот, в том числе трансформированные клетки животных; методы получения гибридом и моноклональных антител и т.д.), а также препараты прогрессивной терапии.

Любые другие вещества, которые используют для производства или экстрагирования активного вещества, но из которых это активное вещество непосредственно не получают, а именно: реагенты, питательные среды, сыворотка зародыша, эмбриона, добавки и буферы, применяемые в препаративной хроматографии и т.д., считают исходными материалами.

3.2.S.2. Процесс производства активного вещества:

а) заявитель обязан предоставить описание производственного процесса активного вещества. Для адекватного описания процесса производства и его контроля, нужную информацию необходимо изложить в соответствии с требованиями, установленными настоящим Приказом;

б) все материалы, необходимые для производства активного вещества, нужно перечислять с указанием стадии производства, на которой используется каждый материал. Необходимо предоставить информацию о качестве и контроле этих материалов, а также информацию, которая доказывает, что все материалы соответствуют требованиям их предполагаемого использования. Необходимо перечислить исходные материалы (сырье), а также привести показатели их качества и методы контроля. Необходимо предоставить название и местонахождение производственных мощностей и указать обязанности каждого производителя, включая контрактные производства, а также информацию о каждой из запланированных производственных участков или лабораторий;

в) для биологических лекарственных средств установлены следующие дополнительные требования:

необходимо предоставить описание и документальное подтверждение происхождения и историю исходных материалов.

Относительно особых мер по предотвращению передачи губчатой энцефалопатии заявитель должен подтвердить, что активное вещество отвечает, в частности, международным рекомендациям по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных с лекарственными средствами.

При использовании банков клеток предоставляются доказательства того, что характеристики клеток остались неизменными при том количестве пассажей, которые используются для производства, а также в течение следующего периода.

Посевные материалы, банки клеток, пулы сывороток или плазмы и другие материалы биологического происхождения, а также по возможности исходные вещества, из которых они получены, исследуют на наличие посторонних микроорганизмов.

Если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то исходные вещества необходимо использовать только в том случае, когда при последующей обработке будет обеспечиваться удаление и / или инактивация данных посторонних микроорганизмов, и это должно быть доказано валидацией.

Там, где это возможно, производство вакцин должно основываться на системе посевных культур и известных банков клеток. При производстве бактериальных и вирусных вакцин характеристики возбудителя инфекции должны быть продемонстрированы на посевном материале. Кроме того, по живым вакцинам стабильность характеристики аттенуации (ослабления вирулентности патогенных микроорганизмов) должна быть продемонстрирована на посевном материале; если такого доказательства будет недостаточно, характеристики аттенуации также должны быть продемонстрированы на стадии производства.

Для лекарственных средств, полученных из крови или плазмы человека, в соответствии с положениями, изложенными в части 3 настоящего Приказа, необходимо описать и документально подтвердить происхождение, критерии и методики отбора, транспортировки и хранения исходных материалов.

Необходимо описать производственные помещения и оборудование;

г) в соответствующем порядке необходимо предоставить информацию о методах контроля и критериях приемлемости на каждой критической стадии, информацию о качестве и контроле промежуточных продуктов, а также о процессе валидации и / или его анализе;

г) если присутствия потенциально патогенных посторонних микроорганизмов избежать невозможно, то исходные вещества необходимо использовать только в тех случаях, когда последующая обработка обеспечивает их удаление и / или инактивацию, что приходиться в соответствующем модуле, который касается оценки вирусной безопасности;

д) необходимо предусмотреть для активного вещества описание и обсуждение существенных изменений, внесенных в производственный процесс при разработке и / или замены производственного участка.

3.2.S.3. Описание характеристик активного вещества:

Необходимо предоставить данные о структуре и другиие характеристики активного вещества.

Следует подтвердить структуру активного вещества, основываясь на современных физико-химических и/или иммунохимических и/или биологических методах, а также предоставить информацию о примесях.

 3.2.S.4. Контроль активного вещества:

Необходимо предоставить подробную информацию о спецификациях, используемых для посерийного контроля активного вещества, обоснование выбора этих спецификаций, методов анализа и их валидации.

Необходимо предоставить результаты контроля отдельных серий, изготовленных на этапе разработки.

3.2.S.5. Стандартные образцы или материалы:

Необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и стандартные образцы. По возможности необходимо применять химические стандартные образцы и биологические стандартные материалы, описанные в ГФРК или Европейской фармакопее.

 3.2.S.6. Система упаковки / укупорки:

Необходимо предоставить описание контейнера и системы упаковки/ укупорки и спецификации ее компонентов. По возможности необходимо использовать упаковочные средства, которые соответствуют требованиям ГФУ или Европейской фармакопеи.

3.2.S.7. Стабильность:

а) необходимо предоставить краткие сведения о типе проведенных исследований, использованные протоколы и полученные во время исследований результаты;

б) необходимо предоставить оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об аналитических методиках, которые используются для получения данных, и валидацию этих методик;

в) необходимо предоставить протокол исследования стабильности в пострегистрационный период и гарантии заявителя относительно стабильности.

3.2.P. Готовое лекарственное средство:

3.2.P.1.Описание и состав лекарственного средства:

Необходимо предоставить описание готового лекарственного средства и его состав. Информация должна включать описание лекарственной формы и состава с перечнем всех компонентов готового лекарственного средства, их количества в пересчете на единицу дозы, действие компонентов:

активное вещество;

вспомогательное (ые) вещество (а) независимо от его (их) происхождения или количества, включая красители, консерванты, модификаторы, стабилизаторы, загустители, эмульгаторы, вкусовые и ароматические вещества и т.д.;

компоненты лекарственной формы, внешних оболочек лекарственных средств, попадающих в организм пациента при приеме внутрь или любым другим путем введения (твердые капсулы, мягкие капсулы, капсулы ректальные, таблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой и т.п.);

эти сведения необходимо дополнить любыми существенными данными, касающимися типа контейнера и при необходимости способа его укупорки, вместе с подробной информацией об устройствах, с помощью которых будет использоваться или вводиться лекарственное средство и которые будет поставляться вместе с лекарственным средством.

Выражение «принятая терминология», которое используется при описании компонентов лекарственных средств, независимо от применения других положений, означает следующее:

для веществ, которые приводятся в ГФРК или Европейской фармакопее, или в других национальных фармакопеях - основное название, приведенное в заголовке соответствующей монографии, и ссылки на конкретную фармакопею;

для других веществ - МНН, рекомендованное ВОЗ, или при отсутствии такого, точное научное название, для веществ, не имеющих МНН или точного научного названия, приводят данные каким образом и из чего они получены, какие добавки в них вводились (при необходимости с соответствующими подробными деталями);

для красителей - соответствующий код «Е».

Для того, чтобы предоставить «количественный состав» активного вещества в готовых лекарственных средствах, необходимо в зависимости от рассматриваемой лекарственной формы указать массу или количество единиц биологической активности в расчете или на единицу дозы или на единицу массы или на единицу содержимого каждого активного вещества.

Если активные вещества представлены в виде соединений или производных, то необходимо предоставить их количественное выражение, указав их общую массу, а при необходимости - массу активной части молекулы.

Для лекарственных средств, содержащих активное вещество, которое впервые заявлено в составе лекарственного средства, количество активного вещества, являющегося солью или гидратом, необходимо всегда указывать в пересчете на массу активной части молекулы.

Для субстанции или активного вещества, которое нельзя определять химическим путем, указывают единицы биологической активности или, если таковые имеются, международные единицы биологической активности, установленные ВОЗ. Если международные единицы ВОЗ не установлено, то единицы биологической активности нужно выражать таким образом, чтобы предоставить точную информацию об активности субстанции или активного вещества, используя, где необходимо, единицы Европейской фармакопеи. По возможности должна быть указана биологическая активность на единицу массы.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка:

В этом разделе содержится информация об исследовании по разработке, проведенные с целью доказательства того, что лекарственная форма, состав, производственный процесс, система упаковки/укупорки контейнера, микробиологические свойства и инструкция для медицинского применения соответствует планируемому применению, указанному в материалах регистрационного досье заявителя.

Исследования, описанные в этом разделе, должны отличаться от посерийных контрольных испытаний, проводимых в соответствии со спецификациями. Необходимо определить и описать критические параметры состава и характеристики процесса, которые могут влиять на воспроизводимость серий, действие и качество лекарственного средства. При необходимости при предоставлении дополнительных подтверждающих данных необходимо ссылаться на соответствующие пункты Модуля 4 (отчеты о доклинических исследованиях) и Модуля 5 (отчеты о клинических испытаниях) материалов регистрационного досье:

а) необходимо обосновать совместимость активного вещества со вспомогательными веществами, а также основные физико-химические свойства активного вещества, которые могут повлиять на действие готового лекарственного средства, или совместимость разных активных веществ, друг с другом в случае комбинированных лекарственных средств;

б) необходимо обосновать выбор вспомогательных веществ, особенно в отношении их соответствующих функций и концентраций;

в) необходимо предоставить описание разработки готового лекарственного средства, учитывая предлагаемый путь введения и способ применения;

г) наличие любых избытков в составе должно быть обосновано;

д) необходимо указать и обосновать любые физико-химические и биологические свойства и любые параметры, касающиеся действия готового лекарственного средства;

е) необходимо предоставить информацию о выборе и оптимизации производственного процесса, а также о разногласиях между производственным процессом, который использовали при изготовлении серий, задействованных в фазах клинических испытаний, и планируемым серийным процессом производства готового лекарственного средства;

ж) необходимо обосновать пригодность контейнера и системы укупорки, которая используется для хранения, перевозки и применения готового лекарственного средства. При этом может потребоваться описание потенциального взаимодействия между лекарственным средством и материалом контейнера;

з) как для нестерильных, так и для стерильных лекарственных средств необходимо предоставить и задокументировать микробиологические свойства лекарственной формы в соответствии с требованиями ГФРК или Европейской фармакопеи;

и) в целях подтверждения соответствующей дополнительной информации, которая содержится в маркировке по применению растворителя (ей) или дозатора, необходимо обосновать совместимость готового лекарственного средства с растворителем (ями), предназначенным (и) для разведения перед применением, или дозатором.

3.2.P.3. Процесс производства лекарственного средства:

а) описание способа производства, указанного в заявлении о государственной регистрации лекарственного средства, излагается таким образом, чтобы предоставить адекватное краткое резюме характеру выполняемых операций.

С этой целью оно должно включать, как минимум:

описание различных стадий производства, включая контроль в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости для оценки того, могут ли процессы, используемые при производстве, повлечь любые нежелательные изменения компонентов лекарственной формы;

в случае непрерывного производственного процесса - описание мер, необходимых для обеспечения однородности готового лекарственного средства;

экспериментальные исследования по валидации производственного процесса при использовании нестандартных методов производства или если он является критическим для лекарственного средства;

для стерильных лекарственных средств - описание существующих процессов стерилизации и /или процедур по обеспечению асептических условий;

подробную производственную рецептуру (состав на серию).

Необходимо предоставить название, местонахождение производственных мощностей, указать обязанности каждого производителя, включая контрактных производителей, а также информацию о каждом производственном участке, участвующем в производстве и контроле качества;

б) необходимо привести описание аналитических методик для контроля качества лекарственного средства, которые могут применяться на промежуточных стадиях технологического процесса, с целью обеспечения постоянства производственного процесса.

Эти методики являются важными с точки зрения проверки соответствия лекарственного средства производственной рецептуре, особенно в тех случаях, когда заявитель предлагает аналитический метод контроля готового лекарственного средства, не включает количественного определения всех активных веществ (или всех вспомогательных веществ, которые должны соответствовать тем же требованиям, что и активные).

Это касается и случаев, когда контроль за качеством готового лекарственного средства зависит от контрольных испытаний в процессе производства, особенно в тех случаях, когда метод изготовления лекарственного средства существенно влияет на его качество;

в) необходимо предоставить описание, документацию и результаты исследований по валидации для критических стадий производства или критических методов количественного определения, используемых в производственном процессе.

3.2.P.4. Контроль вспомогательных веществ:

а) следует предоставить перечень всех исходных материалов, используемых для производства вспомогательных веществ, с указанием того, на каком этапе процесса применяется каждый из них. Должна предоставляться информация о качестве и контроле этих исходных материалов, а также информация, которая свидетельствует о том, что материалы соответствуют стандартам с точки зрения их предполагаемого применения.

б) для каждого вспомогательного вещества должны быть предоставлены спецификации и их обоснование. Необходимо описать и должным образом валидировать аналитические методики, используемые для контроля их качества;

в) особое внимание необходимо уделить вспомогательным веществам человеческого или животного происхождения.

С целью соблюдения особых мер по предотвращению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных заявитель также должен подтвердить для вспомогательных веществ, что лекарственное средство производится в соответствии с «Руководством по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных с лекарственными средствами».

Соответствие требованиям вышеупомянутого руководства можно подтвердить, предоставив сертификат соответствия конкретной монографии Европейской фармакопеи в отношении возбудителей губчатой энцефалопатии или научные данные, которые обосновывают это соответствие;

г) новые вспомогательные вещества:

Для вспомогательных веществ, используемых впервые в лекарственном средстве или которые применяются новым путем введения, необходимо предоставлять полное описание производства, свойств и контроля, со ссылкой на подтвержденные доклинические и клинические данные по безопасности. Эта информация должна быть оформлена так, как указано выше для активного вещества.

Необходимо предоставить подробную химическую, фармацевтическую и биологическую информацию. Эта информация должна быть оформлена так, как указано в Модуле 3 относительно активного вещества. Если существует вероятность значительного распада лекарственного средства в процессе его хранения, следует рассмотреть вопрос о проведении токсикологических исследований продуктов распада.

Информацию о новом вспомогательном веществе может быть предоставлена в виде отдельного документа.

Если заявитель и производитель нового вспомогательного вещества не являются одним и тем же лицом, такой отдельный документ должен предоставляться производителем заявителю.

Дополнительная информация о результатах исследования токсичности нового вспомогательного вещества должна предоставляться в Модуле 4 материалов регистрационного досье.

Результаты клинических исследований для нового вспомогательного вещества следует описывать в Модуле 5.

3.2.P.5. Контроль готового лекарственного средства.

В серию готового лекарственного средства, контролируемого, относятся все единицы лекарственной формы, которые производили из одного количества сырья и подвергали одинаковой последовательности технологических операций и/или стерилизации, или в случае непрерывного производственного процесса все единицы готовой продукции, которые производили за определенный промежуток времени.

Максимально допустимое отклонение содержания активного вещества в готовом лекарственном средстве на дату его производства не должно превышать ± 5%, за исключением соответствующим образом обоснованных случаев.

Необходимо предоставить подробную информацию о спецификациях (при выпуске и в течение срока годности на основании проведенных испытаний стабильности) с обоснованием их выбора, методов анализа и их валидации.

3.2.P.6. Стандартные образцы и материалы:

Необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и стандартные образцы, используемые при контроле готового лекарственного средства, если о них не указано в разделе, касающемся активного вещества.

3.2.P.7. Система упаковки / укупорки:

Необходимо предоставить описание контейнера и укупорочные системы, включая материалы, из которых произведен каждый компонент первичной упаковки, а также их спецификации. Спецификации должны включать описание и методы контроля. При необходимости должна предоставляться информация о нефармакопейных методах (включая их валидацию).

Для нефункциональных внешних упаковочных материалов предоставляется только краткое описание. Для функциональных компонентов вторичной упаковки предоставляется дополнительная информация.

 3.2.P.8. Стабильность готового лекарственного средства:

а) необходимо предоставить краткое резюме о видах проведенных исследований, использованные протоколы и полученные во время исследований результаты;

б) необходимо предоставить оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об аналитических методиках, которые используются для получения данных, и валидацию этих методик.

Для вакцин при необходимости нужно предоставить информацию о кумулятивной стабильности;

в) необходимо предоставить протокол по изучению стабильности в пострегистрационный период и гарантии заявителя относительно стабильности.

4. Требования к материалам регистрационного досье, приведенным в Модуле 4 «Отчеты о доклинических исследованиях»

4.1. Общий план Модуля 4: содержание.

4.2. Отчеты об исследовании.

Особое внимание необходимо обратить на следующее - материалы регистрационного досье о фармакологических и токсикологических испытаний должны определять:

а) потенциальную токсичность лекарственного средства и любые опасные или нежелательные токсические реакции, которые могут наблюдаться при предложенных условиях его применения человеком; должна быть приведена их оценка с учетом соответствующих патологических состояний;

б) фармакологические свойства лекарственного средства по качественным и количественным показателям, по предложенному клиническому применению. Все результаты должны быть достоверными и иметь общее применение. При планировании экспериментальных исследований и оценке полученных данных необходимо использовать методы математической и статистической обработки результатов.

Кроме того, в материалах регистрационного досье необходимо предоставить информацию о терапевтическом и токсикологическом потенциале лекарственного средства.

Для биологических лекарственных средств, таких как иммунологические лекарственные препараты и лекарственные средства, получаемые из крови и плазмы человека, может потребоваться некоторая адаптация требований данного модуля к конкретному лекарственному средству, поэтому заявитель должен предоставить обоснование использованной программы исследования.

В материалах регистрационного досье по программе исследования необходимо учитывать, что:

все исследования, требующие повторного введения лекарственного средства, должны планироваться с учетом возможной стимуляции образования антител и влияния антител на организм;

также необходимо рассмотреть вопрос целесообразности проведения исследований репродуктивной функции, эмбриональной/фетальной и перинатальной токсичности и возможного мутагенного и канцерогенного действия. Если причиной токсичности является не активное вещество, а другие вещества, то можно не проводить исследования, при условии, что результатами валидации подтверждено, что эти компоненты из лекарственного средства удалены.

Если вспомогательное вещество используется в фармацевтической практике впервые, необходимо провести его токсикологические и фармакокинетические исследования.

Если существует вероятность значительного распада лекарственного средства во время его хранения, необходимо рассмотреть вопрос о проведении токсикологического исследования продуктов распада.

4.2.1. Фармакология:

В материалах регистрационного досье по фармакологическим исследованиям необходимо осветить два различных подхода:

во-первых, фармакодинамическая активность лекарственного средства, предлагаемого к терапевтическому применению, должна быть соответствующим образом исследованной и описанной. По возможности должны использоваться признанные и валидированные методики исследования как ин-виво, так и ин-витро. Описание новых экспериментальных методик должно быть достаточно подробным, чтобы обеспечить их воспроизводимость. Результаты нужно предоставлять по количественным показателям, например, кривыми доза-эффект и/или время-эффект. Результаты должны сопоставляться с данными, характеризующими вещество или вещества с аналогичным терапевтическим действием. Отсутствие сравнительных исследований должно быть обоснованным;

во-вторых, данные об основных фармакологических свойствах активного вещества, с указанием его побочных действий на основные функции физиологических систем организма. Если дозы лекарственного средства, вызывающие негативные побочные реакции, близкие к дозам, рекомендованным для медицинского применения, эти исследования должны быть углубленными.

Если экспериментальные методы не являются стандартными, они должны быть достаточно подробно описанными, чтобы иметь возможность их воспроизведения и подтверждения их достоверности. Результаты эксперимента должны быть четко изложенными и доказана их статистическую достоверность. Любые количественные изменения реакций, возникших в ответ на повторное введение активного вещества, должны быть исследованы.

Материалы регистрационного досье по изучению фиксированных комбинаций активных веществ относительно их фармакодинамического взаимодействия должны основываться либо на фармакологических предпосылках, либо на показаниях для их применения. В первом случае фармакодинамическое исследование должно подтвердить те взаимодействия, которые делают такую комбинацию значимой для терапевтического применения. Во втором случае, когда научное обоснование такой комбинации веществ базируется на экспериментальной терапии, исследование устанавливает возможность подтверждения на животных действия, которые ожидаются от такой комбинации веществ и по крайней мере, значимость любых выявленных побочных реакций.

4.2.2. Фармакокинетика.

Материалы регистрационного досье по фармакокинетическим исследованиям включают анализ всех процессов, происходящих с активным веществом и его метаболитами в организме, и охватывает изучение всасывания, распределения, биотрансформации и выведения этих веществ.

Исследование каждого из этих этапов может выполняться как с помощью физических, химических или биологических методов, так и путем изучения фактической фармакодинамической активности самого активного вещества.

Информация о распределении и выведении из организма является необходимой во всех случаях, когда такие данные являются обязательными для определения доз для человека, и относительно химиотерапевтических лекарственных средств (антибиотиков и др.) и веществ, использование которых зависит от их нефармакодинамических эффектов (например, многочисленные диагностические средства и др.).

Можно также провести исследования ин-витро , преимуществом которых является использование тест-систем человеческого происхождения и сравнения с тест-системами животного происхождения (т.е. связывание с белками, метаболизм, взаимодействие между лекарственными средствами).

В материалах регистрационного досье необходимо обязательно предоставлять информацию фармакокинетических исследований фармакологически активных веществ.  При использовании новых фиксированных комбинаций известных активных веществ, которые уже были исследованы в соответствии с положениями настоящего Приказа информация по фармакокинетическим исследованиям может отсутствовать, если такое решение обосновано результатами исследований токсичности и экспериментальных терапевтических испытаний.

Дизайн фармакокинетических исследований должен обеспечивать сравнение данных для животных и человека и экстраполяцию на человека результатов, полученных для животных.

4.2.3. Токсикология:

а) токсичность при однократном введении.

Материалы регистрационного досье по исследованию токсичности при однократном введении включают качественный и количественный анализ токсических проявлений, которые могут возникнуть вследствие однократного введения активного вещества или веществ, содержащихся в лекарственном средстве в таких пропорциях и физико-химическом состоянии, как и в готовом лекарственном средстве;

б) токсичность при повторных (многократных) введениях.

Материалы регистрационного досье по исследованию токсичности при повторном (многократном) введении должны быть направленными на выявление любых физиологических и/или патологоанатомических изменений, возникших в результате многократного введения активного вещества или комбинации активных веществ, и определения того, как эти изменения зависят от дозы.

В материалах регистрационного досье желательно приводить информацию двух исследований - краткосрочного, продолжительностью 2-4 недели и долгосрочного. Продолжительность последнего зависит от продолжительности клинического применения лекарственного средства. Его целью является экспериментальное определение и описание потенциальных побочных реакций, которые должны быть учтены при проведении клинических испытаний;

в) генотоксичность.

В материалах регистрационного досье приводится информация мутагенного и кластогенного потенциала, целью которой является выявление нарушений, которые может вызвать активное вещество в генетическом материале отдельного организма или в клетках. Мутагенные вещества опасны для здоровья человека, поскольку действие мутагена вызывает мутации в половых клетках и возникновение наследственных нарушений, а также в соматических клетках, что может приводить к развитию злокачественных новообразований. Эти исследования являются обязательными для всех новых активных веществ;

г) канцерогенность.

В материалах регистрационного досье приводится информация по исследованиям канцерогенного потенциала, которые обычно проводятся, если:

лекарственное средство предназначено для длительного непрерывного или периодического (с перерывами) применения в течение всей жизни больного;

при проведении токсикологических исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного средства выявлены изменения, вызывающие беспокойство по поводу их канцерогенного потенциала;

активное вещество принадлежит к химическому классу или близка по структуре к известным канцерогенам или коканцерогенам (препарат того-же класса или аналогичной структуры, либо на основании данных исследования токсичности при повторном, многократном применении).

Нет необходимости проводить такие исследования с безусловно генотоксичными соединениями, поскольку считается, что они являются канцерогенами, предоставляющими опасность для людей. Если такое лекарственное средство предназначается для длительного (хронического) лечения больных, возможно, потребуется проведение долговременного исследования для выявления раннего онкогенного эффекта. Нет необходимости проводить такие исследования с безусловно генотоксическими соединениями, поскольку считается, что они являются канцерогенами и представляют опасность для человека;

д) репродуктивная токсичность и токсическое влияние на развитие потомства.

В материалах регистрационного досье приводится информация по исследованию возможных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, а также негативного влияния на потомство, которые осуществляются с помощью соответствующих испытаний. Они включают исследования влияния на репродуктивную функцию половозрелых самцов и самок, исследования токсического и тератогенного влияния на потомство на всех стадиях развития от зачатия до половой зрелости, а также латентных эффектов, когда исследуемое лекарственное средство применялось для лечения беременных самок.

Отсутствие подобных исследований в материалах регистрационного досье должно быть соответствующим образом обосновано.

В материалах регистрационного досье приводится информация. В зависимости от показаний к применению лекарственного средства может потребоваться проведение дополнительных исследований (развития потомства), когда обосновано введение лекарственного средства неполовозрелым животным.

Материалы регистрационного досье по доклиническим исследованиям должны содержать информацию по исследованию эмбриотоксичности, которые проводятся, как правило, на двух видах млекопитающих, одним из которых являются грызуны. Исследования перинатальной и постнатальной токсичности должна проводиться, по крайней мере на одном виде животных. Если известно, что метаболизм лекарственного средства для определенного вида животных аналогичен метаболизму у человека, при проведении исследований целесообразно использовать именно этот вид. Желательно также, чтобы один из видов был тем самым, который использовался при проведении исследований токсичности при повторном (многократном) введении;

При определении дизайна исследования должен учитываться уровень научных знаний на момент подачи заявки.

е) местная переносимость

Материалы регистрационного досье по доклиническим исследованиям должны содержать информацию о местной переносимости, целью которой является изучение и определение местного действия лекарственного средства (активных и вспомогательных веществ) на ткани организма в тех участках, которые могут контактировать с лекарственным средством, в результате его введения при клиническом применении.

Стратегия исследования должна быть направлена на то, чтобы отличить любое механическое влияние введения или действие, обусловленное физико-химическими свойствами лекарственного средства, от токсического или фармакодинамического эффекта.

В материалах регистрационного досье должно быть доказано, что исследование местной переносимости осуществлялись с использованием лекарственного средства, разработанного для применения человеком, во время которого животным контрольной группы вводится наполнитель/растворитель для введения исследуемого лекарственного средства и/или вспомогательные вещества. При необходимости следует предоставить информацию о дополнительном включении группы положительного контроля или вещества сравнения.

Информация о дизайне исследования местной переносимости (выбор видов животных, продолжительности, частоты, способа введения, дозы) должна содержать задачи исследования и рекомендуемые условия клинического применения лекарственного средства. При необходимости приводят информацию о проведенных исследованиях обратимости местных повреждений.

Информацию по исследованиям на животных можно заменить данными испытаний с использованием валидизированных методов ин-витро, если результаты исследований имеют сопоставимое качество и позволяют определить соотношение польза / риск.

Для химических веществ, применяемых местно (например, дермальные, ректальные, вагинальные), должен быть оценен их сенсибилизирующий потенциал с использованием, по меньшей мере одной тест-системы (исследование на морских свинках или местных лимфатических узлах).

5. Требования к материалам регистрационного досье, приведенных в Модуле 5 «Отчеты о клинических испытаниях»

5.1. Модуль 5: содержание.

5.2. Перечень всех клинических испытаний в виде таблиц:

Особое внимание необходимо обратить на наличие в материалах регистрационного досье информации следующей информации.

а) Клиническая информация, которую необходимо предоставить, должна позволить сформировать достаточно обоснованные и достоверные с научной точки зрения выводы относительно эффективности и безопасности лекарственного средства. Итак, важным требованием является то, что обнародованию подлежат результаты всех клинических испытаний как благоприятные, так и неблагоприятные\ отрицательные;

б) клиническим испытанием всегда должны предшествовать соответствующие фармакологические и токсикологические исследования, проведенные на животных, информация о которых приведена в Модуле 4 материалов регистрационного досье. Исследователь должен ознакомиться с выводами, сделанными по результатам фармакологических и токсикологических исследований, и поэтому заявитель должен предоставить, по крайней мере, брошюру исследователя, в которую должна войти вся соответствующая информация, известная на дату начала клинических испытаний, включая химические, фармакологические и биологические данные, результаты токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных, а также результаты предыдущих клинических испытаний, предоставляющих адекватные данные для обоснования характера, масштаба и продолжительности планируемого исследования; полные отчеты о фармакологических и токсикологических исследованиях должны предоставляться по требованию. Относительно материалов человеческого или животного происхождения, должны быть задействованы все имеющиеся средства по обеспечению безопасности в связи с возможным распространением возбудителей инфекции до начала исследования;

с) держатели регистрационного удостоверения должны обеспечить, чтобы основная документация клинического исследования (в том числе индивидуальные регистрационные формы) сохранялась у владельцев полученных результатов, за исключением медицинских карт стационарных / амбулаторных больных (пациентов): по крайней мере, в течение пятнадцати лет после завершения или прекращения исследования или, по крайней мере, в течение двух лет после формального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного средства. Медицинские карты стационарных / амбулаторных больных (пациентов) должны храниться в соответствующих условиях и в течение срока, предусмотренного действующим законодательством и в соответствии с максимальным периодом времени, разрешенным клиникой, институтом или учреждением частной практики. Документы могут храниться в течение более длительного времени, если этого требуют соответствующие регламентирующие правила или по соглашению со спонсором исследования. Уведомление клиники, института или учреждения частной практики о том, что больше нет необходимости хранить документы, является обязанностью спонсора исследования. Спонсор исследования или другой собственник/владелец данных должен хранить всю другую документацию, имеющую отношение к исследованиям, в течение всего периода времени, в течение которого лекарственное средство имеет разрешение на продажу. Эта документация включает: протокол, содержащий обоснование, цели, статистический дизайн и методологию исследования с условиями его проведения, организацию/управление, подробную информацию об исследуемом лекарственном средстве, использованном стандарте/препарате сравнения и/или плацебо; стандартные операционные процедуры; все письменные отзывы по протоколу и процедурам; брошюру исследователя; индивидуальную регистрационную форму по каждому субъекту исследования; итоговый отчет; сертификат о прохождении аудита, если таковой имеется. Заключительный отчет должен храниться спонсором исследования или последующим держателем регистрационного удостоверения в течение пяти лет после окончания действия регистрационного удостоверения лекарственного средства. Держатель регистрационного удостоверения должен принять дополнительные меры по архивированию документации в соответствии положениями надлежащей клинической практики и внедрению подробных руководств/рекомендаций. Информация о любом изменении права собственности в отношении имеющихся данных должна быть соответственно оформленной; все данные и документы должны предоставляться по требованию соответствующих уполномоченных органов.

д) Описание каждого клинического исследования должно содержать достаточное количество информации, чтобы составить объективное заключение: протокол, содержащий обоснование, цели, статистический метод и методологию исследования с условиями его проведения и организации, и подробную информацию об исследуемом лекарственном средстве;

сертификат о прохождении аудита (если такой проводился);

список исследователей;

каждый исследователь должен сообщить свою фамилию, место жительства, место работы, занимаемую должность, квалификационные данные и обязанности при проведении клинических исследований;

указать, где проводилось исследование, предоставить информацию относительно каждого отдельного пациента, включая индивидуальные регистрационные формы;

заключительный отчет, подписанный исследователем, а при многоцентровом исследовании - всеми исследователями или координатором (ответственным исследователем);

е) полная документация по описанию клинического исследования, о котором говорилось выше, может предоставляться по требованию. Полная документация должна быть предоставлена по требованию.

В материалах регистрационного досье должна быть отражена мысль исследователя на основе экспериментальных доказательств о безопасности лекарственного средства при обычных условиях его применения, его переносимость, эффективность, какая-либо полезная информация относительно показаний для применения и противопоказаний, дозировок, продолжительности терапии, а также по особым мерам предосторожности, которые необходимо принять во время лечения и при появлении клинических симптомов передозировки. В отчете о результатах многоцентрового исследования, который приводится в материалах регистрационного досье, ответственный исследователь в своих выводах должен выразить мнение о безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства во время многоцентрового исследования;

ж) клинические наблюдения по каждому исследования должны быть обобщенными с указанием: количества и пола пациентов, получивших лечение; отбора и распределения по возрасту пациентов в исследуемых и контрольных группах; количества пациентов, досрочно выбывших из исследования, и причин, по которым это произошло; если контролируемые исследования проводились при указанных выше условиях, указать, что происходило с участниками контрольной группой (не получали лечения, получали плацебо, получали другое лекарственное средство с известным действием, получали другой вид лечения без применения лекарственных средств);

частоты наблюдавшихся побочных реакций;

подробностей относительно пациентов, входящих в группы повышенного риска, например, люди пожилого возраста, дети, беременные или женщины репродуктивного возраста, или больные, физиологическое или патологическое состояние которых требует особого внимания;

параметров или критериев оценки эффективности и полученных результатов;

статистической оценки результатов, если этого требует дизайн исследования, и использованные переменные факторы.

з) В материалах регистрационного досье должна отображаться информация по наблюдению исследователя о: любых признаках привыкания, зависимости или трудностей у пациентов, возникающих при отмене лекарственного средства; любых взаимодействия, имевших место при одновременном введении с другими лекарственными средствами; критериях, определяющих необходимость исключения некоторых пациентов из исследования; фатальных случаях во время исследования или в период последующего наблюдения.

Информация о новой комбинации активных веществ должна быть идентичной данным о новом лекарственном средстве и в него необходимо включать обоснование безопасности и эффективности комбинации.

В случае полного или частичного отсутствия вышеуказанных данных в материалах регистрационного досье необходимо предоставить объяснение причины. Если при проведении клинических исследований будут получены неожиданные результаты, необходимо провести дополнительные доклинические токсикологические и фармакологические исследования и сделать обзор полученных результатов. Если лекарственное средство предназначено для длительного применения, в материалах регистрационного досье необходимо предоставить описание любых изменений фармакологического действия в результате многократного применения лекарственного средства, а также необходимо обосновать выбор дозировок для длительного применения.

5.3. Отчеты о клинических испытаниях.

5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях.

К материалам регистрационного досье необходимо предоставить отчеты об исследовании биодоступности, сравнительной биодоступности, биоэквивалентности, корреляции ин-витро – ин-виво и описание биоаналитических и аналитических методик. Кроме того, при необходимости демонстрации биоэквивалентности лекарственных средств должна быть приведена информация о проведенной оценке их биодоступности.

В случае применения процедуры биовейвер к материалам регистрационного досье необходимо предоставить отчет о проведении исследований ин-витро. Оценка и проведение исследований биоэквивалентности или обоснование его не проведения должны быть предоставлены в соответствии с требованиями настоящего приказа.

5.3.2. Отчеты, которые касаются исследований фармакокинетики, при использовании биоматериалов человеческого происхождения. К биоматериалам человеческого происхождения относят белки, клетки, ткани и связанные с ними материалы, полученные от человека, которые используются при проведении исследований ин-витро или ин-виво для оценки фармакокинетических свойств активных веществ. В материалах регистрационного досье необходимо предоставить отчеты об исследовании связывания с белками плазмы, метаболизма в печени и взаимодействия активного вещества, а также исследования с использованием других биоматериалов человеческого происхождения.

5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека:

а) в материалах регистрационного досье необходимо описать следующие фармакокинетические характеристики: абсорбция (скорость и степень); распределение; метаболизм; выведение. Необходимо предоставить информацию относительно описания клинически важных характеристик, включая значение кинетических данных при определении схемы приема лекарственного средства для пациентов из групп риска, и различий между человеком и видами животных, использованных при проведении доклинических исследований. В материалах регистрационного досье кроме информации о стандартных фармакокинетических исследованиях с использованием значительного количества образцов при фармакокинетических анализах в популяции, основанных на разреженном отборе проб во время клинических исследований, также может приводиться информация о влиянии внутренних и внешних факторов на вариабельность взаимосвязи между дозой и фармакокинетическим ответом\реакцией. Необходимо предоставить отчеты об исследовании фармакокинетики и первые исследования переносимости лекарственного средства здоровыми добровольцами и пациентами, отчеты об изучении фармакокинетики с целью оценки влияния внутренних и внешних факторов, а также отчеты о фармакокинетических исследованиях в популяции;

б) если лекарственное средство обычно применяется вместе с другими лекарственными средствами, в материалах регистрационного досье должно быть предоставлено описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия. Необходимо предоставить информацию по изучению фармакокинетического взаимодействия активного вещества с другими лекарственными средствами или веществами.

5.3.4. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека:

а) в материалах регистрационного досье необходимо подтвердить корреляцию фармакодинамического действия и эффективности, включая: взаимосвязь доза - отзыв и ее развитие во времени; обоснование дозировок и способов введения; механизм действия, если возможно. Необходимо предоставить описание фармакодинамического действия, не связанного с эффективностью. Информация о демонстрации фармакодинамического действия у человека сама по себе недостаточна для того, чтобы сделать выводы относительно какой-либо конкретного потенциального терапевтического действия;

б) если лекарственное средство, как правило, применяется вместе с другими лекарственными продуктами, должно быть предоставлено описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия. Необходимо указать информацию по изучению фармакодинамического взаимодействия активного вещества с другими лекарственными средствами или веществами.

5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности.

5.3.5.1. Отчеты о контролируемых клинических исследованиях относительно подтверждения заявленных показаний для применения. Информация должна быть предоставлена по проведенным клиническим исследованиям, которые по возможности должны быть рандомизированными «контролируемыми клиническими исследованиями», где исследуемое лекарственное средство сравнивается с плацебо и (или) известным лекарственным средством известной терапевтической эффективности, использование любого другого дизайна исследования необходимо обосновать. Информация о лечения контрольных групп будет разной в каждом конкретном случае и будет зависеть от этических норм и области терапии, поэтому в отдельных случаях, возможно, будет приводиться информация о сравнении эффективности нового лекарственного средства с эффективностью известного лекарственного средства известной терапевтической эффективности, чем с эффектом плацебо. При предоставлении оценки необходимо применять меры, позволяющие избежать необъективности, включая методы рандомизации и слепого контроля. Протокол исследования, содержащийся в материалах регистрационного досье, должен включать описание использованных статистических методов, число пациентов и причины для их включения (включая расчеты статистической мощности исследований), примененный уровень значимости и описание статистической единицы. Мерах, приняты во избежание необъективной оценки, особенно методы рандомизации, должны быть соответственно обоснованы и документированы. Информация о включении большого количества пациентов для участия в исследовании не должна считаться равноценной заменой соответствующим образом контролируемому исследованию. При проведении анализа данных по безопасности необходимо уделить внимание обстоятельствам, которые привели к изменению дозы или необходимости сопутствующего применения другого лекарственного средства, серьезных побочных реакциях, реакциях, которые стали причиной исключения из участия в исследовании и привели к смерти. Необходимо идентифицировать пациентов или группы пациентов исследования с повышенной степенью риска и обратить особое внимание на потенциально уязвимые группы, количество которых может быть небольшим, например, дети, беременные, люди пожилого возраста со слабым здоровьем, люди со значительными нарушениями обмена веществ или экскреции и др.. Необходимо уделить внимание значению оценки безопасности для возможных видов применения лекарственного средства.

5.3.5.2. Отчеты о неконтролируемых клинических исследованиях, отчеты об анализах данных по нескольким исследованиям и отчеты о других клинических исследованиях. Эти отчеты необходимо предоставить к материалам регистрационного досье.

5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения. Если лекарственное средство уже зарегистрировано в других странах, в материалах регистрационного досье необходимо предоставить информацию о побочных реакциях на рассматриваемое лекарственное средство и лекарственные средства с тем же активным веществом, по возможности, в сравнении с показателями их применения.

5.3.7. Образцы индивидуальных регистрационных форм и индивидуальные списки пациентов. К материалам регистрационного досье прилагаются образцы индивидуальных регистрационных форм и списки пациентов с сохранением конфиденциальности персональных данных пациентов данного исследования.

II. Требования к регистрационному досье для генериков

Модуль 1

- В модуле 1.5.2 заявитель должен представить краткую информацию (до 5 страниц), в которой резюмируются обоснования и факты, использующиеся для того, чтобы показать, что препарат, для регистрации которого подается заявление, является:

- «генериком» рефернс-препарата; данное резюме должно содержать информацию о препарате, количественном и качественном составе с точки зрения активного вещества, лекарственной формы и профиле его безопасности/эффективности активного вещества по сравнению с активным веществом референс-препарата, а также, при необходимости, и сведения о биологической доступности и биоэквивалентности данного препарата;

- В определенных случаях, может потребоваться План управления рисками.

В случае отсутствия определенных элементов, следует предоставить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе.

Модуль 2

В обзоре доклинических и клинических данных необходимо уделить особое внимание следующим элементам:

- резюме примесей, содержащихся в партиях активного вещества (и в соответствующих случаях продуктов разложения, образующихся при хранении) для препарата, который подлежит продаже;

- оценке исследований биоэквивалентности или объяснение, почему подобные исследования не проводились;

- дополнение к опубликованной литературе, имеющей отношение к активному веществу и настоящему заявлению; настоящее требование может применяться к статьям в журналах, занимающихся «экспертной оценкой»;

- каждому пункту в Краткой характеристике лекарственного препарата, ранее не известный или вытекающий из свойств препарата и/или его терапевтической группы, следует обсудить в обзорах/резюме доклинических и клинических данных и подкрепить доказательствами из опубликованной литературы и/или из результатов дополнительных исследований;

- при использовании различных солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных активного вещества референс-препарата, следует представить дополнительную информацию, доказывающую, что профили безопасности и/или эффективности заявленного препарата не отличается от подобных профилей референс-препарата.

Модуль 3

Следует представить Модуль 3 полностью.

Модули 4 и 5

Результаты исследований биоэквивалентности, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включить в раздел 5.3.1.

При использовании различных солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных активного вещества референс-препарата, следует представить дополнительную информацию, доказывающую, что профили безопасности и/или эффективности заявленного препарата не отличается от подобных профилей референс-препарата в соответствии со структурой общей технической документацией.

Результаты доклинических, клинических исследований генерика, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включать в соответствующие разделы модулей 4 и 5.