

Додаток 6
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО МАТЕРІАЛІВ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ (у форматі Загального технічного документа)

1. Модуль 1: Адміністративна інформація

1.1. Зміст

Необхідно надати повний зміст модулів 1–5 досьє, яке подається для державної реєстрації лікарського засобу.

1.2. Реєстраційна форма

У реєстраційній формі мають бути вказані назва лікарського засобу, назва діючої(их) речовини (речовин), лікарська форма, шлях введення, сила дії (дозування) та форма випуску готового лікарського засобу, включаючи упаковку.

Зазначаються найменування та місцезнаходження заявника разом з найменуванням та місцезнаходженням виробників і виробничих дільниць, задіяних на різних стадіях виробництва (включаючи виробника готового лікарського засобу та виробника(ів) діючої(их) речовини (речовин)), а також за потреби найменування та місцезнаходження імпортера.

Заявник має визначити тип лікарського засобу та вказати, які зразки (якщо вони додаються) надаються.

До адміністративних даних додають: копію ліцензії на виробництво (у паперовій або електронній формі, у випадку подачі матеріалів реєстраційного досьє у паперовій формі або у формі електронного загального технічного документу (eSTD) відповідно) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника, а також копію документа, виданого Держлікслужбою, що підтверджує відповідність умов виробництва лікарського

засобу вимогам до виробництва лікарських засобів в Україні (належної виробничої практики), або гарантійного листа заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи; перелік країн, у яких на лікарський засіб видано ліцензії, копії усіх коротких характеристик лікарського засобу/інструкції для медичного застосування, розробленої та затвердженої відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника, а також перелік країн, у яких було подано заяви на реєстрацію.

Як зазначено у реєстраційній формі, заявник надає докладну інформацію про лікарський засіб, вказаний у реєстраційній формі, підставу для подання заяви на реєстрацію, пропонованого власника реєстраційного посвідчення та виробника(ів), інформацію про статус препарату обмеженого застосування, наукові консультації та програми розробок у педіатрії.

1.3. Коротка характеристика лікарського засобу, текст маркування та інструкція для медичного застосування

1.3.1. Копія короткої характеристики лікарського засобу/інструкції для медичного застосування, затвердженої в країні виробника/заявника, або згідно з офіційною інформацією для застосування лікарського засобу, затвердженою відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань.

1.3.2. Маркування

Заявник має надати пропонований текст маркування для первинної та вторинної упаковок готового лікарського засобу, складений згідно з вимогами додатка 22 до Порядку, у вигляді окремого документа.

Для продукції in bulk пропонований текст маркування повинен містити відомості, встановлені виробником продукції in bulk у рамках системи управління матеріалами на виробництві відповідно до вимог належної виробничої практики для проміжної продукції. Це маркування надається у відповідному розділі методів контролю якості (МКЯ).

1.3.3. Інструкція для медичного застосування

Заявник має надати проект інструкції для медичного застосування (на паперовому та електронному носіях (для подачі матеріалів реєстраційного досьє у паперовій формі)), складений згідно з вимогами додатка 19 до Порядку.

1.3.4. Коротка характеристика лікарського засобу

Заявник пропонує (за бажанням) проект короткої характеристики лікарського засобу, складений згідно з вимогами додатка 21 до Порядку.

1.4. Інформація про незалежних експертів

Експерти мають надавати резюме із зауваженнями, зробленими при розгляді документів та матеріалів реєстраційного досьє, зокрема до модулів 3 – 5 (хімічна, фармацевтична та біологічна документація, доклінічна документація та клінічна документація відповідно). Резюме незалежного експерта має висвітлювати критичні моменти, пов'язані з якістю лікарського засобу, доклінічними дослідженнями та клінічними випробуваннями, і містити всі дані, необхідні для оцінювання.

Цих вимог необхідно дотримуватися при укладанні загальних резюме з якості, доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які наведені у модулі 2 реєстраційного досьє на лікарський засіб. У модулі 1 має бути надана інформація, підписана незалежними експертами, в якій вказуються дані про їх освіту, спеціалізацію та професійний досвід.

В експертів має бути відповідна технічна та професійна кваліфікація. Необхідно вказати професійні стосунки між експертом та заявником.

1.5. Спеціальні вимоги до різних типів лікарських засобів

Спеціальні вимоги до різних типів лікарських засобів наведено у розділі III Порядку та додатках 7 – 11 до Порядку.

1.5.1. Інформація щодо лікарського засобу з добре вивченим медичним застосуванням.

Для лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням, як зазначено у підпункті 1.4 пункту 1 розділу III Порядку, заявник має надати у цьому розділі коротку довідку (обсягом до 5 сторінок), у якій підсумовані усі підстави та докази, використані для демонстрації того, що діюча речовина лікарського засобу, який розглядається, є добре вивченою у медичному застосуванні з прийнятним рівнем безпеки та ефективності.

1.5.2. Інформація щодо генеричного, гібридного лікарського засобу або біосиміляра.

Для генеричних, гібридних лікарських засобів та біосимілярів заявник має надати у цьому розділі коротку довідку (обсягом до 5 сторінок), у якій підсумовані усі підстави та докази, використані для демонстрації того, що лікарський засіб є

а) генериком до референтного лікарського засобу.

Ця коротка довідка містить відомості про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарська форма; профіль безпека-ефективність його діючої(их) речовини (речовин) порівняно з діючою(ими) речовиною(ами) референтного лікарського засобу, а також питання, пов'язані з біодоступністю та біоеквівалентністю, де це застосовно до генеричного лікарського засобу.

Різні солі, складні ефіри, прості ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини будуть вважатися однієї і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та/або ефективності;

б) гібридом до референтного лікарського засобу.

Ця коротка довідка повинна містити відомості про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарська форма; сила дії; терапевтичні показання, шлях введення, за необхідності – порівняно з референтним лікарським засобом, а також питання, пов'язані з біодоступністю та біоеквівалентністю, де це застосовно до гібридного лікарського засобу;

в) подібним біологічним лікарським засобом – біосиміляром.

Ця довідка містить детальну інформацію про подібний біологічний лікарський засіб, його активну речовину, вихідну сировину та виробничий процес. Також включається інформація про всі відмінності біосиміляру щодо відповідних характеристик референтного препарату та описуються будь-які інші зміни, внесені виробником під час розробки, які можуть впливати на порівнянність препарату.

Описується порівнянність біосиміляру з референтним препаратом щодо якості, безпеки та ефективності та вказується референтний препарат, що використовувався у розробці з якості, безпеки та ефективності.

У цьому розділі заявник надає таблицю «Огляд вибору референтного препарату».

1.6. Оцінка небезпеки для довкілля

Реєстраційне досьє за необхідності має містити резюме оцінки ризику, в якому оцінюють можливі ризики для довкілля через використання та/або утилізацію лікарського засобу, а також наводять пропозиції щодо відповідної інформації у маркуванні. Необхідно розглянути ризик для довкілля, пов'язаний з вивільненням лікарських засобів, що містять ГМО (генетично модифіковані організми), відповідно до чинного законодавства України щодо ГМО.

Інформація щодо ризику для довкілля надається у вигляді додатка до модуля 1.

Інформація включає:

вступ;

копію будь-якої письмової угоди або угод на заплановане вивільнення в довкілля ГМО з метою вивчення та розробки відповідно до чинного законодавства України щодо ГМО;

дані про методи виявлення та ідентифікації, а також унікальний код ГМО і будь-яка додаткова інформація про ГМО або лікарський засіб, яка має значення при оцінці ризику для довкілля;

звіт про оцінку ризику для довкілля (ОРД), підготовлений на підставі наявної інформації;

висновок, зроблений на основі вищевикладеної інформації та ОРД, стосовно відповідної стратегії управління ризиками щодо ОРД і досліджуваного лікарського засобу, план моніторингу в післяреєстраційний період та визначення будь-якої спеціальної інформації, яка повинна надаватися в короткій характеристиці лікарського засобу, маркуванні та інструкції для медичного застосування;

відповідні заходи для інформування населення.

Наведена інформація має бути підписана автором із зазначенням дати, даних щодо освіти, стажування та професійного досвіду. Необхідно вказати професійні стосунки між автором і заявником.

1.7. Інформація щодо ексклюзивності лікарських засобів обмеженого застосування (препаратів-сиріт)

Цей розділ може бути наданий за наявності у заявника інформації щодо ексклюзивності на території ЄС заявлених на реєстрацію препаратів-сиріт, а також при внесенні змін II типу, якими вводяться нові терапевтичні показання або показання, які вже затверджені для зареєстрованого препарату-сироти відповідно до статті 8.3 Регламенту (ЄС) № 141/2000. Це не стосується лікарських засобів, які реєструються заявниками-резидентами.

1.8. Інформація щодо фармаконагляду

1.8.1. Система фармаконагляду

Надається короткий опис системи фармаконагляду заявника, включаючи:

доказ того, що заявник має у своєму розпорядженні уповноважену особу, відповідальну за фармаконагляд, та/або контактну особу в Україні уповноваженої особи заявника для здійснення фармаконагляду;

контактні дані уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд, та/або контактної особи в Україні уповноваженої особи заявника для здійснення фармаконагляду, якщо вона інша, ніж уповноважена особа, відповідальна за здійснення фармаконагляду, а також адреса, де здійснюється основна діяльність з фармаконагляду;

гарантійний лист заявника про те, що він має необхідні ресурси для виконання завдань та зобов'язань з фармаконагляду в Україні, відповідно до законодавства із зазначенням місцезнаходження мастер-файла системи фармаконагляду, де він зберігається, та його номера, якщо такий наявний.

Короткий опис системи фармаконагляду повинен відповідати вимогам, передбаченим законодавством.

1.8.2. Система управління ризиками

Детальний опис системи управління ризиками надається у вигляді плану управління ризиками (далі – ПУР), формат та структура якого затверджені законодавчо. ПУР чи його оновлену версію необхідно надавати у таких випадках:

при реєстрації будь-якого лікарського засобу, крім традиційних рослинних та гомеопатичних лікарських засобів, що реєструються за спрощеною процедурою;

при змінах, що потребують нової реєстрації, зокрема нової лікарської форми, нового способу введення, нового процесу виробництва біотехнологічного

лікарського засобу, педіатричних показань та інших суттєвих змін у показаннях; при появі нових даних, що впливають на співвідношення користь/ризик лікарських засобів, поточну специфікацію, план з фармаконагляду, заходи з мінімізації ризиків чи їх ефективність, або протягом 60 днів після досягнення важливих результатів щодо фармаконагляду чи мінімізації ризиків; на вимогу Центру протягом 60 днів після надання запиту.

ПУР повинен подаватися у форматі окремого документа відповідно до структури, передбаченої законодавством.

Заявник може консультуватися з Центром щодо необхідності подання ПУР та його змісту до подання заяви на реєстрацію чи внесення змін.

2. Модуль 2: Резюме ЗТД

У цьому модулі наводяться резюме хімічної, фармацевтичної та біологічної документації, доклінічних та клінічних даних, наданих у модулях 3, 4 і 5 реєстраційного дос'є на лікарський засіб, а також у резюме незалежних експертів.

Необхідно визначити та проаналізувати критичні питання. Слід передбачити узагальнені фактичні дані, включаючи матеріали у вигляді таблиць. У цих звітах передбачають перехресні посилання на таблиці або на інформацію, що міститься в основній документації, наданій в модулі 3 (хімічна, фармацевтична та біологічна документація), модулі 4 (доклінічна документація) і модулі 5 (клінічна документація).

Огляди і резюме повинні відповідати основним принципам і вимогам, викладеним нижче.

2.1. Загальний зміст

У модулі 2 надають зміст наукової документації, наведеної у модулях 2–5.

2.2. Вступ

Має бути надана інформація про фармакологічну групу, механізм дії та запропоноване клінічне застосування лікарського засобу.

2.3. Загальне резюме з якості

У загальному резюме з якості слід надавати огляд інформації, пов'язаної з хімічними, фармацевтичними та біологічними даними у такому порядку:

2.3 Загальне резюме з якості

2.3.S Лікарська субстанція

2.3.P Лікарський засіб

2.3.A Додатки

2.3.R Регіональна інформація

Необхідно звернути особливу увагу на основні критичні параметри та питання, пов'язані з аспектами якості, а також надати обґрунтування у тих випадках, коли не дотримано відповідних вимог керівництв. Цей документ повинен охоплювати питання і описувати відповідні дані, які докладно висвітлено в модулі 3.

2.4. Огляд доклінічних даних

Необхідно наводити узагальнену та критичну оцінку доклінічних досліджень лікарського засобу на тваринах/in vitro, а також обговорення та обґрунтування стратегії випробування і за необхідності відхилення від відповідних вимог керівництв.

Необхідно включити оцінку домішок і продуктів розпаду лікарського засобу разом з їх потенційними фармакологічними та токсикологічними ефектами, за винятком лікарських засобів біологічного походження. Слід розглянути будь-які розходження у хіральності, хімічній формі та чистоті сполук, які використовувались у доклінічних дослідженнях, і лікарському засобі, що буде вироблятися.

Для лікарських засобів біологічного походження необхідно оцінити порівнянність матеріалу, використаного під час доклінічних досліджень, клінічних випробувань і у складі лікарського засобу, який буде реєструватися.

Будь-яка нова допоміжна речовина має бути предметом окремої оцінки з безпеки.

Необхідно визначити властивості лікарського засобу, доведені під час доклінічних досліджень, а також обговорити значення результатів з безпеки лікарського засобу для планованого клінічного застосування за участю людини.

2.5. Огляд клінічних даних

Огляд клінічних даних має містити критичний аналіз клінічних даних, які включено у резюме та модуль 5. Необхідно зазначити спосіб клінічної розробки

лікарського засобу, включаючи критичний дизайн дослідження, рішення, прийняті стосовно дослідження, а також проведення досліджень.

Необхідно надати короткий огляд даних клінічних досліджень, включаючи важливі лімітуючі фактори, а також оцінку співвідношення ризик/користь, яка базується на висновках клінічних досліджень. Обґрунтувати запропоновану дозу та показання для застосування, виходячи з отриманих клінічних даних щодо ефективності та безпеки, а також оцінити, як за допомогою короткої характеристики лікарського засобу та інших підходів можна оптимізувати користь та обмежити ризики.

Необхідно пояснити питання щодо ефективності та безпеки, які виникають у процесі розробки, а також питання, які не знайшли пояснення.

2.6. Резюме доклінічних даних

Резюме доклінічних даних потрібно надавати на основі фактичних результатів фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень, проведених на тваринах/*in vitro*, у текстовому форматі та у вигляді таблиць у такому порядку:

Вступ.

Резюме фармакологічних даних у текстовому форматі.

Резюме фармакологічних даних у вигляді таблиць.

Резюме фармакокінетичних даних у текстовому форматі.

Резюме фармакокінетичних даних у вигляді таблиць.

Резюме токсикологічних даних у текстовому форматі.

Резюме токсикологічних даних у вигляді таблиць.

2.7. Резюме клінічних даних

Необхідно надати докладне, з наведенням фактичних даних, резюме клінічної інформації з вивчення лікарського засобу, включеної в модуль 5. Резюме повинно містити результати всіх біофармацевтичних досліджень, досліджень з клінічної фармакології, а також досліджень з клінічної ефективності та безпеки. Необхідно надати короткий огляд індивідуальних досліджень.

Клінічна інформація у вигляді резюме повинна надаватися в такому порядку:

Резюме біофармацевтичних досліджень та пов'язаних з ними аналітичних методик.

Резюме досліджень з клінічної фармакології.

Резюме з клінічної ефективності.

Резюме з клінічної безпеки.

Короткі огляди індивідуальних досліджень.

3. Модуль 3: Якість. Хімічна, фармацевтична та біологічна інформація про лікарські засоби, що містять хімічні та/або біологічні діючі речовини

3.1. Формат та подання

Загальна схема модуля 3:

Зміст.

Основні дані.

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ)

Загальна інформація

Назва.

Структура.

Загальні властивості.

Виробництво

Виробник(и).

Опис виробничого процесу та методів контролю у процесі виробництва.

Контроль матеріалів.

Методи контролю критичних і проміжних етапів.

Валідація процесу та/або його оцінка.

Розробка виробничого процесу.

Характеристика

Доказ структури та інші характеристики.

Домішки.

Контроль АФІ

Специфікація.

Аналітичні методики.

Валідація аналітичних методик.

Аналізи серій.

Обґрунтування специфікації.

Стандартні зразки та речовини порівняння

Система контейнер/закупорювальний засіб

Стабільність

Резюме щодо стабільності та висновки.

Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та зобов'язання щодо стабільності.

Дані про стабільність.

Готовий лікарський засіб

Опис і склад лікарського засобу

Фармацевтична розробка

Компоненти лікарського засобу.

АФІ.

Допоміжні речовини.

Лікарський засіб.

Розробка складу.

Надлишки.

Фізико-хімічні та біологічні властивості.

Розробка виробничого процесу.

Система контейнер/закупорювальний засіб.

Мікробіологічні характеристики.

Сумісність.

Виробництво

Виробник(и).

Виробнича рецептура.

Опис виробничого процесу та методів контролю у процесі виробництва.

Контроль критичних і проміжних етапів.

Валідація процесу та/або його оцінка.

Контроль допоміжних речовин

Специфікації.

Аналітичні методики.

Валідація аналітичних методик.

Обґрунтування специфікацій.

Допоміжні речовини людського або тваринного походження.

Нові допоміжні речовини.

Контроль готового лікарського засобу

Специфікація(ї).

Аналітичні методики.

Валідація аналітичних методик.

Аналізи серій.

Характеристика домішок.

Обґрунтування специфікації(й).

Стандартні зразки та речовини порівняння

Система контейнер/закупорювальний засіб

Стабільність

Резюме щодо стабільності та висновки.

Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та запланована стабільність.

Дані про стабільність.

Додатки

Приміщення та обладнання (тільки для біологічних лікарських засобів).

Оцінка безпеки щодо сторонніх агентів.

Нові допоміжні речовини.

Регіональна інформація

Схема валідації виробничого процесу лікарського засобу.

Пристрій для введення лікарського засобу.

Сертифікат(и) відповідності.

Для лікарських засобів, які містять або в процесі виробництва яких використовують матеріали тваринного та/або людського походження, надається ГЕ-сертифікат.

Посилання на літературні джерела.

3.2. Зміст: основні принципи та вимоги

1. Хімічні, фармацевтичні та біологічні дані, які необхідно надавати, включають для АФІ і готового лікарського засобу всю інформацію про розробку, виробничий процес, характеристики та властивості, процедуру та вимоги контролю якості, стабільність, а також опис складу та оформлення готового лікарського засобу (форма + упаковка).

2. Необхідно надати два основні блоки інформації про АФІ та готовий лікарський засіб відповідно.

3. У цьому модулі додатково має бути надана докладна інформація про вихідні матеріали та сировину, які використовуються при виробництві АФІ, що входять до складу готового лікарського засобу.

4. Усі методики та методи випробувань, використані при виробництві та контролі АФІ та готового лікарського засобу, слід викладати чітко і детально, щоб можна було відтворити їх при проведенні контрольних випробувань на вимогу вповноваженого органу. Усі методи випробувань повинні відповідати сучасному науковому рівню, а також бути валідованими. Слід надавати результати досліджень з валідації. Якщо використовуються методи випробувань, включені до Державної фармакопеї України (далі – ДФУ) або Європейської фармакопеї, то цей виклад необхідно замінити відповідним посиланням на монографію(і) та загальний(і) розділ(и) фармакопеї.

5. Монографії Європейської фармакопеї або ДФУ мають бути застосовні до всіх АФІ, які у них наведені. Стосовно АФІ, не вказаних у цих фармакопеях, мають надаватися посилання на інші національні фармакопеї.

Однак якщо АФІ, зазначений у ДФУ, або Європейській фармакопеї, або в інших національних фармакопеях, одержують способом, при якому можуть виникати домішки, що не контролюються за монографією фармакопеї, то необхідно вказати ці домішки та їх допустимі межі, а також надати методiku їхнього визначення. У разі якщо специфікація, включена до монографії ДФУ, або Європейської фармакопеї, або іншої національної фармакопеї, є недостатньою для забезпечення якості АФІ і може бути потрібна докладніша специфікація, Уповноважений орган може запросити більш детальну специфікацію від заявника. Уповноважені органи мають проінформувати про це органи, відповідальні за фармакопею. Крім того, власник реєстраційного посвідчення повинен надати органам, які відповідають за вищезазначену фармакопею, докладну інформацію про передбачуваний неповний обсяг даних і застосування додаткових специфікацій.

Якщо методи аналізу включено до ДФУ або Європейської фармакопеї, то немає необхідності наводити їх повний виклад, достатньо в кожному розділі, в якому планувався виклад даного методу, робити відповідне посилання на монографію(ї) та загальну(і) статтю(і).

6. Якщо вихідні матеріали та сировина, АФІ або допоміжні речовини не описано ані в ДФУ, ані в Європейській фармакопеї, то може бути прийнятним посилання на монографію інших національних фармакопей. У таких випадках заявник повинен надати копію монографії разом з валідацією аналітичних методик, описаних у монографії, а також, за необхідності, переклад.

7. Якщо АФІ та/або допоміжна(і) речовина(и) і вихідний матеріал описано в монографії Європейської фармакопеї, заявник може надати сертифікат відповідності, який видається Європейським Директоратом з питань якості лікарських засобів, у відповідному пункті цього модуля. Вважається, що сертифікати відповідності монографії Європейської фармакопеї замінюють суттєві дані у відповідних розділах, зазначених у цьому модулі. Виробник речовини повинен підтвердити письмово заявнику, що виробничий процес не змінювався з часу видачі сертифіката відповідності Європейським Директоратом з питань якості лікарських засобів.

8. Для добре вивчених АФІ виробник або заявник може підготувати матеріали з:
докладного опису виробничого процесу;
контролю якості в процесі виробництва;
валідації процесу –

у вигляді окремого документа, а виробник може подати їх безпосередньо в уповноважений орган у вигляді мастер-файла на АФІ (DMF).

Однак у такому випадку виробник АФІ має надати заявнику всі дані, які можуть бути потрібні останньому для прийняття відповідальності за лікарський засіб. Виробник повинен надати заявнику письмове підтвердження, що він гарантує відповідність між серіями (партіями), а також, що він не буде вносити зміни у виробничий процес або специфікації, не поінформувавши про це заявника. Документи та докладну інформацію щодо внесення такої зміни необхідно подавати в уповноважені органи; ці документи та дані також надаються заявнику в тих розділах, де вони стосуються відкритої частини мастер-файла на АФІ.

9. Необхідно описати особливі запобіжні заходи щодо передачі губчатої енцефалопатії тварин (сировина, отримана від жуйних тварин): на кожній стадії виробничого процесу заявник повинен продемонструвати відповідність використаних матеріалів, посилаючись на Керівні вказівки ЄМА з мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/С 73/01) (діюче видання, опубліковане Комісією в Офіційному бюлетені Європейського Союзу). Підтвердити відповідність, посилаючись на вищевказаний документ, можна або надавши сертифікат відповідності (що краще) конкретній монографії Європейської фармакопеї, який видано Європейським Директоратом з питань якості лікарських засобів, або шляхом надання наукових даних для обґрунтування цієї відповідності.

10. Слід надати інформацію про оцінку ризику потенційного зараження сторонніми агентами (незалежно від того, мають вони вірусне походження чи ні) згідно з вимогами, викладеними в спеціальних керівництвах, а також у загальних монографіях та загальних розділах ДФУ або Європейської фармакопеї.

11. У певному обсязі необхідно описати будь-які спеціальні прилади та обладнання, що можуть застосовуватися на будь-якій стадії виробничого процесу та етапі контролю лікарського засобу.

12. Для пристроїв для введення лікарських засобів необхідно надати СЕ-сертифікат (підтвердження відповідності Директиві 93/42/ЄЕС щодо медичних пристроїв) (за наявності) або висновок МОЗ щодо безпеки пристрою для застосування з лікарським засобом.

Особливу увагу приділяють нижчезазначеним підрозділам.

3.2.S. Активний фармацевтичний інгредієнт*

3.2.S.1. Загальна інформація щодо вихідних матеріалів та сировини:

1) надається інформація про назву АФІ, включаючи рекомендовану міжнародну непатентовану назву (МНН), за наявності – фармакопейну назву, зазначену в ДФУ, Європейській фармакопеї, та хімічну назву.

Надаються структурна формула, включаючи відносну та абсолютну стереохімію, молекулярна формула та відносна молекулярна маса. Для біотехнологічних лікарських засобів за потреби надають схематичну послідовність амінокислот і відносну молекулярну масу;

2) у контексті цього додатка вихідними матеріалами вважаються усі матеріали, з яких виробляються або екстрагуються АФІ.

Для лікарських засобів біологічного походження вихідними матеріалами вважається будь-яка речовина біологічного походження, така як

Примітка: * Якщо на АФІ наявний мастер-файл, то для експертизи надаються матеріали тільки щодо відкритої частини мастер-файла.

мікроорганізми, органи та тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (включаючи кров або плазму) людського або тваринного походження, біотехнологічні клітинні компоненти (рекомбінантні або нерекомбінантні субстрати клітини, включаючи первинні клітини).

Лікарський засіб біологічного походження – це засіб, АФІ якого є біологічною речовиною. Біологічна речовина – це речовина, що виробляється або екстрагується з біологічного джерела і для опису та визначення якості якої необхідно надавати комбінацію фізичних, хімічних та біологічних методів аналізу разом із описом процесу виробництва та його контролю. Біологічними лікарськими засобами вважаються: імунологічні лікарські засоби та лікарські засоби, що є похідними крові та плазми людини; лікарські засоби, отримані за допомогою біотехнологічних методів (наприклад технології рекомбінантної ДНК; контрольованої експресії генів, що кодують біологічно активні білки прокаріотів і еукаріотів, у тому числі трансформованих клітин тварин; методів

отримання гібридом і моноклональних антитіл тощо), а також препарати прогресивної терапії.

Будь-які інші речовини, які використовують для виробництва або екстрагування АФІ, з яких цю діючу речовину безпосередньо не одержують, а саме: реагенти, живильні середовища, сироватка зародка ембріона, добавки та буфери, що застосовуються у препаративній хроматографії тощо, – вважаються вихідними матеріалами.

3.2.S.2. Процес виробництва АФІ:

1) заявник зобов'язаний надати опис виробничого процесу АФІ. Для адекватного опису процесу виробництва та його контролю потрібну інформацію необхідно викласти відповідно до встановлених вимог, наведених у керівництві;

2) усі матеріали, необхідні для виробництва АФІ, потрібно перелічити із зазначенням стадії виробництва, на якій використовується кожний матеріал. Необхідно надати інформацію про якість і контроль цих матеріалів, а також інформацію, яка доводить, що всі матеріали відповідають вимогам щодо їхнього запланованого використання.

Необхідно перелічити вихідні матеріали (сировину), а також навести показники їх якості та методи контролю.

Необхідно зазначити найменування, місцезнаходження та вказати обов'язки кожного виробника, включаючи контрактні компанії, а також інформацію про кожну із запланованих виробничих ділень або лабораторій;

3) для лікарських засобів біологічного походження встановлено такі додаткові вимоги:

необхідно надати опис і документальне підтвердження походження та історії вихідних матеріалів;

стосовно особливих заходів щодо запобігання передачі губчатої енцефалопатії заявник повинен підтвердити, що діюча речовина відповідає Керівним вказівкам ЄМА з мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (діюче видання, опубліковане Комісією в Офіційному бюлетені Європейського Союзу);

при використанні банків клітин надаються докази того, що характеристики клітин залишилися незмінними при тій кількості пасажів, які використовуються для виробництва, а також протягом наступного періоду;

посівні матеріали, банки клітин, пули сироваток або плазми та інші матеріали біологічного походження, а також за можливості вихідні речовини, з яких вони отримані, випробовуються на наявність сторонніх агентів;

якщо присутності потенційно патогенних сторонніх агентів уникнути неможливо, то вихідні речовини необхідно використовувати тільки в тому разі, коли при подальшій обробці буде забезпечуватися видалення та/або інактивація даних сторонніх агентів, і це має бути доведено валідацією;

там, де це можливо, виробництво вакцин повинно ґрунтуватись на системі посівних партій та відомих банків клітин. При виробництві бактеріальних та вірусних вакцин характеристики збудника інфекції повинні бути продемонстровані на посівному матеріалі. Крім того, щодо живих вакцин стабільність характеристики атенуації повинна бути продемонстрована на посівному матеріалі; якщо докази будуть недостатніми, характеристики атенуації також повинні бути продемонстровані на стадії виробництва;

для лікарських засобів, отриманих з крові або плазми людини, відповідно до положень, викладених у додатку 10 до Порядку, необхідно описати та документально підтвердити походження, критерії та методики відбору, транспортування та зберігання вихідних матеріалів;

необхідно описати виробничі приміщення та обладнання;

4) у відповідному порядку необхідно надати інформацію про методи контролю та критерії прийнятності на кожній критичній стадії, інформацію про якість і контроль проміжних продуктів, а також про процес валідації та/або його аналіз;

5) якщо присутності потенційно патогенних сторонніх агентів уникнути неможливо, то вихідні речовини необхідно використовувати тільки у тому разі, коли подальша обробка забезпечує їхнє видалення та/або інактивацію, що має доводитися в розділі, який стосується оцінки вірусної безпеки;

6) необхідно передбачити для АФІ опис і обговорення суттєвих змін, внесених у виробничий процес під час розробки та/або заміни виробничої ділянки.

3.2.S.3. Опис характеристик АФІ:

необхідно надати дані щодо структури та інших характеристик АФІ;

слід підтвердити структуру АФІ, ґрунтуючись на сучасних фізико-хімічних та/або біологічних методах, а також надати інформацію про домішки.

3.2.S.4. Контроль АФІ:

необхідно надати докладну інформацію про специфікації, які використовуються для посерійного контролю АФІ, обґрунтування вибору цих специфікацій, методів аналізу та їх валідації;

необхідно надати результати контролю окремих серій, виготовлених на етапі розробки.

3.2.S.5. Стандартні зразки або речовини порівняння:

необхідно визначити та докладно описати речовини порівняння та стандартні зразки. За можливості необхідно застосовувати хімічні стандартні зразки та біологічні стандартні матеріали, описані в ДФУ або Європейській фармакопеї.

3.2.S.6. Система контейнер/закупорювальний засіб:

необхідно надати опис контейнера та системи контейнер/закупорювальний засіб і специфікації його (її) компонентів. За можливості слід використовувати пакувальні засоби, які відповідають вимогам ДФУ або Європейської фармакопеї.

3.2.S.7. Стабільність для АФІ:

- 1) необхідно надати короткі відомості про тип проведених досліджень, використані протоколи і отримані під час досліджень результати;
- 2) необхідно надати оформлені у відповідному форматі докладні результати дослідження стабільності, включаючи відомості про аналітичні методики, які використовуються для одержання даних, та валідацію цих методик;
- 3) необхідно надати протокол дослідження стабільності в післяреєстраційний період та гарантії заявника щодо стабільності.

3.2.P. Готовий лікарський засіб

3.2.P.1. Опис і склад лікарського засобу

Необхідно надати опис готового лікарського засобу і зазначити його склад. Інформація повинна охоплювати опис лікарської форми та складу з переліком усіх компонентів готового лікарського засобу, їх кількостей в перерахунку на одиницю дози, функції в лікарському засобі:

АФІ;

допоміжна(і) речовина(и) незалежно від її (їх) походження або кількості, включаючи барвники, консерванти, ад'юванти, стабілізатори, згущувачі, емульгатори, смакові та ароматичні речовини тощо;

складові компоненти лікарської форми, зовнішніх оболонок лікарських засобів, що потрапляють в організм пацієнта при застосуванні внутрішньо або будь-яким іншим шляхом введення (тверді капсули, м'які капсули, капсули ректальні, таблетки, вкриті оболонкою, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, тощо).

Ці відомості необхідно доповнити будь-якими суттєвими даними, що стосуються типу контейнера та за потреби способу його закупорювання, разом з докладною інформацією про пристрої, за допомогою яких буде використовуватися або вводитися лікарський засіб і які поставлятимуться разом з лікарським засобом.

Вираз «прийнята термінологія», який використовується при описі компонентів лікарських засобів, незалежно від застосування інших положень, – це:

для речовин, які наводяться в ДФУ, або Європейській фармакопеї, або в інших національних фармакопеях, – основна назва, наведена у заголовку відповідної монографії, та посилання на конкретну фармакопею;

для інших речовин – міжнародна непатентована назва (МНН), рекомендована ВООЗ, або за відсутності такої точна наукова назва; для речовин, що не мають міжнародної непатентованої назви або точної наукової назви, – дані про те, яким чином і з чого вони вироблені та які добавки в них вводилися; за потреби ця інформація супроводжується відповідними деталями;

для барвників – відповідний код «Е», присвоєний їм Директивою Ради 78/25/ЄЕС від 12 грудня 1977 року про зближення правил країн ЄС щодо барвників, дозволених для застосування у лікарських засобах, та/або Директивою Європейського Парламенту та Ради 94/36/ЄС від 30 червня 1994 року про барвники, що застосовуються у харчових продуктах.

Для того, щоб зазначити «кількісний склад» АФІ в готових лікарських засобах, необхідно залежно від розглянутої лікарської форми вказати масу або кількість одиниць біологічної активності в розрахунку або на одиницю дози, або на одиницю маси або вмісту для кожного АФІ.

Якщо АФІ представлено у вигляді сполук або похідних, необхідно надати їх кількісне вираження, вказавши їхню загальну масу, а за потреби – масу активного компонента молекули.

Для лікарських засобів, що містять АФІ, який уперше заявлено у складі лікарського засобу, кількісну характеристику АФІ, що є сіллю або гідратом, необхідно завжди виражати в перерахунку на масу активного компонента молекули. Ця кількісна характеристика має бути однаковою у всіх реєстраційних документах незалежно від країни подання.

Для АФІ, які не можна визначати хімічним шляхом, указують одиниці біологічної активності або, якщо такі є, Міжнародні одиниці біологічної активності, встановлені ВООЗ. Якщо Міжнародні одиниці не встановлено, то одиниці біологічної активності потрібно виражати таким чином, аби надати однозначну інформацію про активність АФІ, використовуючи, де необхідно, одиниці Європейської фармакопеї. За можливості має бути вказана біологічна активність на одиницю маси.

3.2.P.2. Фармацевтична розробка

У цьому розділі надається інформація про дослідження з розробки, проведені з метою доведення того, що лікарська форма, склад, виробничий процес, система контейнер/закупорювальний засіб, мікробіологічні властивості та інструкції для медичного застосування відповідають планованому застосуванню, зазначеному в реєстраційному досьє заявника.

Дослідження, описані в цьому розділі, мають відрізнятися від посерійних контрольних випробувань, які проводяться відповідно до специфікацій. Необхідно визначити та описати критичні параметри складу та характеристики процесу, які можуть впливати на відтворюваність серій, дію та якість лікарського засобу. За потреби при наданні додаткових підтверджувальних даних необхідно посилатися на відповідні пункти модуля 4 (звіти про доклінічні дослідження) та модуля 5 (звіти про клінічні випробування) реєстраційного досьє.

1. Необхідно обґрунтувати сумісність АФІ з допоміжними речовинами, а також основні фізико-хімічні властивості АФІ, які можуть вплинути на дію готового лікарського засобу, або сумісність різних АФІ у разі комбінованих лікарських засобів.

2. Необхідно обґрунтувати вибір допоміжних речовин, особливо щодо їх відповідних функцій і концентрацій.
3. Необхідно надати опис розробки готового лікарського засобу, беручи до уваги пропонований шлях введення та спосіб застосування.
4. Наявність будь-яких надлишків у складі має бути обґрунтованою.
5. Необхідно вказати та обґрунтувати будь-які фізико-хімічні і біологічні властивості та будь-які параметри, що стосуються дії готового лікарського засобу.
6. Необхідно надати інформацію про вибір і оптимізацію виробничого процесу, а також про розходження між виробничим процесом, який використовували при виготовленні серій, задіяних у фазах клінічних випробувань, і планованим серійним процесом виробництва готового лікарського засобу;
7. Необхідно обґрунтувати придатність контейнера та системи закупорювання, яка використовується для зберігання, перевезення та застосування готового лікарського засобу. При цьому може бути потрібним опис потенційної взаємодії між лікарським засобом і матеріалом контейнера.
8. Як для нестерильних, так і для стерильних лікарських засобів необхідно надати та задокументувати мікробіологічні властивості лікарської форми відповідно до вимог ДФУ або Європейської фармакопеї;
9. Метою підтвердження відповідної додаткової інформації, яка міститься у маркуванні щодо застосування розчинника(ів) чи дозатора, необхідно обґрунтувати сумісність готового лікарського засобу з розчинником(ами), призначеним(и) для розведення перед застосуванням, або з дозуючим пристроєм.

3.2.Р.3. Процес виробництва лікарського засобу

1. Опис способу виробництва, зазначеного у реєстраційній формі лікарського засобу (додаток 1 до Порядку), укладається таким чином, щоб надати адекватне коротке резюме характеру виконуваних операцій.

З цією метою він має включати як мінімум:

опис різних стадій виробництва, включаючи контроль у процесі виробництва та відповідні критерії прийнятності для оцінки того, чи можуть процеси, що використовуються при виробництві, спричинити будь-які небажані зміни компонентів лікарської форми;

у разі безперервного виробничого процесу – докладний опис запобіжних заходів, необхідних для забезпечення однорідності готового лікарського засобу;

експериментальні дослідження з валідації виробничого процесу при використанні нестандартних методів виробництва або у разі, коли процес критичний для лікарського засобу;

для стерильних лікарських засобів – докладний опис існуючих процесів стерилізації та/або асептичних процесів;

детальну виробничу рецептуру (склад на серію).

Необхідно вказати найменування, місцезнаходження кожного з виробників, включаючи контрактні компанії, і кожен пропоновану виробничу ділянку, задіяну у виробництві та аналізі.

2. Необхідно навести опис аналітичних методик контролю якості лікарського засобу, які можуть застосовуватися на проміжних стадіях технологічного процесу з метою забезпечення постійності виробничого процесу.

Ці методики є важливими з точки зору перевірки відповідності лікарського засобу виробничій рецептурі, особливо тоді, коли заявник пропонує аналітичний метод контролю готового лікарського засобу, який не включає кількісного визначення усіх АФІ (або всіх допоміжних речовин, які повинні відповідати таким самим вимогам, що й АФІ).

Це стосується й випадків, коли контроль якості готового лікарського засобу залежить від контрольних випробувань у процесі виробництва, особливо тоді, коли метод виготовлення лікарського засобу суттєво впливає на його якість.

3. Необхідно надати опис, документацію та результати досліджень з валідації для критичних стадій виробництва або критичних методів кількісного визначення, які використовуються у виробничому процесі.

3.2.Р.4. Контроль допоміжних речовин

1. Слід надати перелік усіх вихідних матеріалів, що використовуються для виробництва допоміжних речовин, із зазначенням того, на якому етапі процесу застосовується кожний із них. Має надаватися інформація про якість і контроль цих матеріалів, а також інформація, яка демонструє, що матеріали відповідають стандартам з точки зору їх передбачуваного застосування.

У всіх випадках барвник повинен відповідати вимогам Директиви 78/25/ЄЕС та/або Директиви 94/36/ЄС. Крім того, барвник має відповідати критеріям чистоти, наведеним у Директиві 95/45/ЄС, зі змінами.

2. Для кожної допоміжної речовини мають бути надані специфікації та їхнє обґрунтування. Необхідно описати та належним чином валідувати аналітичні методики, що використовуються для контролю їх якості.

3. Особливу увагу необхідно приділити допоміжним речовинам людського або тваринного походження.

З метою дотримання особливих заходів щодо запобігання передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин заявник також повинен підтвердити і щодо допоміжних речовин, що лікарський засіб виробляється відповідно до Керівних вказівок ЄМА з мінімізації ризику передачі губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (діюче видання, опубліковане Комісією в Офіційному бюлетені Європейського Союзу).

Відповідність вимогам вищезгаданого керівництва можна підтвердити, надавши (що краще) сертифікат відповідності конкретній монографії Європейської фармакопеї щодо збудників губчастої енцефалопатії або наукові дані, які обґрунтовують цю відповідність.

4. Нові допоміжні речовини.

Для допоміжних речовин, що використовуються вперше в лікарському засобі або застосовуються у разі нового шляху введення, необхідно надавати повний опис виробництва, властивостей і контролю з посиланням на підтверджені доклінічні та клінічні дані щодо безпеки. Ця інформація має бути оформлена так, як указано вище для діючої речовини.

Необхідно надати документ, що містить докладну хімічну, фармацевтичну та біологічну інформацію. Ця інформація має бути оформленою так, як зазначено в модулі 3 щодо АФІ.

Інформація про нову допоміжну речовину може бути надана у вигляді окремого документа, оформленого так, як описано в попередніх параграфах. Якщо заявник і виробник нової допоміжної речовини не є однією й тією самою особою, даний окремий документ має надаватися виробником заявнику для подачі в уповноважені органи.

Додаткова інформація про результати дослідження токсичності нової допоміжної речовини повинна надаватися в модулі 4 реєстраційного досьє.

Результати клінічних досліджень для нової допоміжної речовини слід описувати в модулі 5.

3.2.P.5. Контроль готового лікарського засобу

Під час контролю готового лікарського засобу вважається, що до серії готового лікарського засобу належать усі одиниці лікарської форми, вироблені з однієї кількості сировини та піддані однаковій послідовності технологічних операцій та/або стерилізації, або в разі безперервного виробничого процесу – усі одиниці готової продукції, які вироблялися за певний відрізок часу.

Максимально припустиме відхилення вмісту АФІ в готовому лікарському засобі на момент його виробництва не повинно перевищувати $\pm 5 \%$, за винятком відповідним чином обґрунтованих випадків.

Необхідно надати докладну інформацію про специфікації (при випуску й протягом терміну придатності на підставі проведених випробувань стабільності) з обґрунтуванням їхнього вибору, методів аналізу та їх валідації.

3.2.P.6. Стандартні зразки та речовини порівняння

Необхідно визначити та докладно описати стандартні матеріали та стандартні зразки, які використовуються при контролі готового лікарського засобу, якщо про них не вказано в розділі, що стосується АФІ.

3.2.P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб

Необхідно надати опис контейнера та закупорювальної системи, включаючи зазначення матеріалів, з яких вироблено кожний компонент первинної упаковки, а також їх специфікації. Специфікації повинні включати опис і методи контролю. За потреби має надаватися інформація про нефармакопейні методи (включаючи валідацію).

Для нефункціональних зовнішніх пакувальних матеріалів надається тільки короткий опис. Для функціональних компонентів вторинної упаковки надається додаткова інформація.

Для пристроїв для введення лікарських засобів необхідно надати CE-сертифікат (підтвердження відповідності Директиві 93/42/ЄЕС щодо медичних пристроїв)

(за наявності) або висновок МОЗ щодо безпеки пристрою для застосування з лікарським засобом.

3.2.Р.8. Стабільність готового лікарського засобу

1. Необхідно надати короткі резюме про види проведених досліджень, використані протоколи і отримані під час досліджень результати. Додатково можуть надаватися рекомендації щодо умов транспортування, які за бажанням заявника можуть бути внесені до МКЯ.

2. Необхідно надати оформлені у відповідному форматі докладні результати дослідження стабільності, включаючи відомості про аналітичні методики, які використовуються для одержання даних, і валідацію цих методик.

Для вакцин за необхідності потрібно надати інформацію про кумулятивну стабільність.

3. Необхідно надати протокол з вивчення стабільності у післяреєстраційний період і гарантії заявника щодо стабільності.

4. Модуль 4: Звіти про доклінічні дослідження

4.1. Зміст.

Модуль 4 повинен мати таку загальну схему:

Звіти про дослідження.

Фармакологія

Первинна фармакодинаміка.

Вторинна фармакодинаміка.

Фармакологія безпеки.

Фармакодинамічні взаємодії.

Фармакокінетика

Аналітичні методики та звіти щодо їх валідації.

Всмоктування.

Розподіл.

Метаболізм.

Виведення.

Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні).

Інші фармакокінетичні дослідження.

Токсикологія

Токсичність при одноразовому введенні.

Токсичність при повторних введеннях.

Генотоксичність.

In vitro

In vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінези).

Канцерогенність.

Довгострокові дослідження.

Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості.

Додаткові дослідження.

Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства.

Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток.

Ембріотоксичність.

Пренатальна і постнатальна токсичність.

Дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія.

Місцева переносимість.

Додаткові дослідження токсичності

Антигенність (утворення антитіл).

Імунотоксичність.

Дослідження механізмів дії.

Лікарська залежність.

Токсичність метаболітів.

Токсичність домішок.

Інше.

Літературні джерела.

4.2. Звіти про дослідження

Особливу увагу необхідно звернути на низку ключових моментів.

1. Фармакологічні та токсикологічні випробування повинні визначити:

1) потенційну токсичність лікарського засобу та будь-які небезпечні або небажані токсичні реакції, що можуть спостерігатися за пропонованих умов його застосування людиною; має бути наведена їх оцінка з урахуванням відповідних патологічних станів;

2) фармакологічні властивості лікарського засобу з урахуванням взаємозв'язку його якісних та кількісних характеристик і з рекомендованими умовами застосування людиною. Усі результати повинні бути достовірними і мати загальне застосування. При плануванні експериментальних досліджень і оцінці отриманих даних необхідно використовувати методи математичної та статистичної обробки результатів.

Крім того, необхідно надати інформацію про терапевтичний і токсикологічний потенціал лікарського засобу.

2. Для біологічних лікарських засобів, таких як імунологічні лікарські засоби і лікарські засоби, отримані з крові або плазми людини, може бути потрібна адаптація вимог даного модуля до конкретного лікарського засобу, тому заявник повинен надати обґрунтування використаної програми дослідження.

При підготовці програми дослідження необхідно враховувати, що:

всі дослідження, які вимагають повторного введення лікарського засобу, мають плануватися з огляду на ймовірну стимуляцію утворення антитіл і впливу антитіл на організм;

також необхідно розглянути питання доцільності проведення досліджень репродуктивної функції, ембріональної/фетальної і перинатальної токсичності і можливої мутагенної та канцерогенної дії. Якщо причиною токсичності є не діюча речовина, а інші речовини, то можна не проводити дослідження за умови достовірного підтвердження вилучення цих компонентів з лікарського засобу.

3. Якщо допоміжна речовина використовується у фармацевтичній практиці вперше, необхідно провести її токсикологічні та фармакокінетичні дослідження.

4. Якщо існує ймовірність значного розпаду лікарського засобу під час його зберігання, необхідно розглянути питання про проведення токсикологічного дослідження продуктів розпаду.

4.2.1. Фармакологія

До фармакологічних досліджень необхідно застосовувати два різних підходи.

По-перше, фармакодинамічна активність лікарського засобу, що пропонується до терапевтичного застосування, має бути відповідним чином досліджена і описана. По можливості повинні використовуватися визнані й валідовані методики дослідження як *in vivo*, так і *in vitro*. Опис нових експериментальних методик повинен бути достатньо докладним, щоб забезпечити їхнє відтворення. Результати потрібно надавати за кількісними показниками, наприклад кривими доза-ефект та/або час-ефект тощо. Результати повинні зіставлятися з даними, що характеризують речовину або речовини з аналогічною терапевтичною дією.

По-друге, дослідник повинен вивчити потенційно небажані фармакодинамічні ефекти діючої речовини на функції фізіологічних систем організму. Якщо дози лікарського засобу, що спричиняють негативні побічні реакції, є близькими до доз, рекомендованих для медичного застосування, такі дослідження потрібно поглибити.

Якщо експериментальні методи не є стандартними, їх необхідно достатньо детально описати, щоб мати можливість їх відтворення і підтвердження їх достовірності. Результати експерименту мають бути чітко викладеними, а їх статистична достовірність – доведена. Будь-які кількісні зміни реакцій, що виникли у відповідь на повторне введення діючої речовини, мають бути досліджені.

Вивчення фіксованих комбінацій діючих речовин стосовно їх фармакодинамічної взаємодії повинно ґрунтуватися або на фармакологічних передумовах, або на показаннях для їх застосування. У першому випадку фармакодинамічне дослідження повинно підтвердити взаємодії, що роблять таку комбінацію значимою для терапевтичного застосування. У другому випадку, коли наукове обґрунтування такої комбінації діючих речовин базується на експериментальній терапії, дослідження має встановити можливість підтвердження на тваринах дії, що очікується від такої комбінації діючих речовин, і принаймні значимість будь-яких виявлених побічних реакцій.

4.2.2. Фармакокінетика

Фармакокінетичні дослідження включають аналіз усіх процесів, що відбуваються з діючою речовиною і його метаболітами в організмі, та охоплюють вивчення всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення цих діючих речовин.

Дослідження кожного з цих етапів може виконуватися як за допомогою фізичних, хімічних або біологічних методів, так і шляхом вивчення фактичної фармакодинамічної активності самої діючої речовини.

Інформація про розподіл і виведення з організму є необхідною в усіх випадках, коли такі дані є обов'язковими для визначення доз для людини, та стосовно хіміотерапевтичних лікарських засобів (антибіотиків тощо) і діючих речовин, використання яких залежить від їх нефармакодинамічних ефектів (наприклад численні діагностичні засоби тощо).

Можна також провести дослідження *in vitro*, перевагою яких є використання тест-систем людського походження та порівняння з тест-системами тваринного походження (тобто зв'язування з білками, метаболізм, взаємодія між лікарськими засобами).

Необхідно провести фармакокінетичні дослідження всіх фармакологічно активних діючих речовин. При використанні нових фіксованих комбінацій відомих діючих речовин, що вже були досліджені відповідно до вимог Порядку, фармакокінетичні дослідження можуть не проводитися, якщо таке рішення обґрунтовано результатами дослідження токсичності та експериментальних терапевтичних випробувань.

Дизайн фармакокінетичних досліджень має забезпечувати порівняння даних для тварин і людини та екстраполяцію на людину результатів, отриманих для тварин.

4.2.3. Токсикологія

1) токсичність при одноразовому введенні.

Дослідження токсичності при одноразовому введенні включає якісний і кількісний аналізи токсичних проявів, що можуть виникнути внаслідок одноразового введення діючої речовини, яка міститься в лікарському засобі у таких пропорціях і фізико-хімічному стані, як і в готовому лікарському засобі.

Дослідження токсичності при введенні одноразової дози повинно проводитися відповідно до існуючих вимог і методичних рекомендацій;

2) токсичність при повторних (багаторазових) введеннях.

Дослідження токсичності при повторному (багаторазовому) введенні має бути спрямованим на виявлення будь-яких фізіологічних та/або патолого-анатомічних змін, що виникли внаслідок багаторазового введення діючої речовини або комбінації діючих речовин, та на визначення того, як ці зміни залежать від дози.

Як правило, бажано, щоб було виконано два дослідження: одне короткострокове, тривалістю 2 – 4 тижні, інше – довгострокове. Тривалість останнього залежить від тривалості клінічного застосування лікарського засобу. Його метою є експериментальне визначення і опис потенційних побічних реакцій, що мають бути врахованими при проведенні клінічних випробувань;

3) генотоксичність.

Метою вивчення мутагенного та кластогенного потенціалу є виявлення порушень, які може спричинити діюча речовина в генетичному матеріалі окремого організму або в клітинах. Мутагенні речовини є небезпечними для здоров'я людини, оскільки дія мутагена спричиняє мутації в статевих клітинах і виникнення спадкових порушень, а також у соматичних клітинах, що може призводити до розвитку злоякісних новоутворень. Ці дослідження є обов'язковими для всіх нових діючих речовин;

4) канцерогенність.

Зазвичай вимагається проведення досліджень з виявлення канцерогенної дії.

Ці дослідження мають проводитися з будь-яким лікарським засобом, який призначено для тривалого безперервного або періодичного (з перервами) застосування протягом усього життя хворого.

Ці дослідження рекомендуються, якщо існує занепокоєння з приводу їхнього канцерогенного потенціалу, наприклад для лікарських засобів того самого класу або аналогічної структури або на підставі даних дослідження токсичності при повторному (багаторазовому) введенні.

Немає необхідності проводити такі дослідження з безумовно генотоксичними сполуками, оскільки вважається, що вони є трансвидовими канцерогенами, які

становлять небезпеку для людини. Якщо такий лікарський засіб призначається для довготривалого (хронічного) лікування хворих, можливо буде потрібним проведення довгострокового дослідження для виявлення раннього онкогенного ефекту.

Діюча речовина належить до хімічного класу або є близькою за структурою до відомих канцерогенів або коканцерогенів;

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства.

Дослідження можливих порушень репродуктивної функції у чоловіків та жінок, а також негативного впливу на потомство здійснюються за допомогою відповідних випробувань. Вони включають дослідження впливу на репродуктивну функцію статевозрілих самців і самиць, дослідження токсичного та тератогенного впливу на потомство на всіх стадіях розвитку від зачаття до статевої зрілості, а також латентних ефектів, коли досліджуваний лікарський засіб застосовувався для лікування вагітних самиць.

Відсутність подібних досліджень має бути відповідним чином обґрунтована.

Залежно від показань для застосування лікарського засобу може бути потрібним проведення додаткових досліджень (розвитку потомства), наприклад за наявності обґрунтування введення лікарського засобу статевонезрілим тваринам.

Дослідження ембріотоксичності, як правило, проводяться на двох видах ссавців, одним з яких не повинні бути гризуни. Дослідження пери- та постнатальної токсичності має проводитися принаймні на одному виді. Якщо відомо, що метаболізм лікарського засобу для певного виду тварин є аналогічним метаболізму у людини, при проведенні досліджень доцільно використовувати саме цей вид. Бажано також, щоб один з видів тварин був тим самим, який використовувався при проведенні досліджень токсичності при повторному (багаторазовому) введенні.

При плануванні досліджень необхідно враховувати рівень наукових знань на момент подачі реєстраційного досьє;

б) місцева переносимість.

Метою вивчення місцевої переносимості є визначення місцевої дії лікарського засобу (діючих і допоміжних речовин) на тканини організму в тих ділянках, що

можуть контактувати з лікарським засобом унаслідок його введення при клінічному застосуванні.

Стратегія дослідження має бути спрямована на те, щоб відрізнити будь-який механічний вплив введення або дію, зумовлену фізико-хімічними властивостями лікарського засобу, від токсичного або фармакодинамічного ефекту.

Дослідження місцевої переносимості потрібно здійснювати з використанням лікарського засобу, розробленого для застосування людиною. Тваринам контрольної групи вводяться наповнювач/розчинник для введення досліджуваного лікарського засобу та/або допоміжні речовини. За необхідності слід додатково включати позитивний контроль/стандартні речовини.

Дизайн дослідження місцевої переносимості (вибір видів тварин, тривалість, частота, спосіб введення, дози) залежить від проблеми, що вивчається, і запропонованих умов клінічного застосування лікарського засобу. За необхідності проводять дослідження оборотності місцевих ушкоджень.

Дослідження на тваринах можна замінити випробуваннями з використанням валідованих методів *in vitro*, якщо результати досліджень дають можливість визначити співвідношення користь/ризик.

Для хімічних речовин, що застосовуються місцево (наприклад термальні/нашкірні, ректальні, вагінальні), має бути оцінений їх сенсibiliзуючий потенціал з використанням щонайменше однієї тест-системи (дослідження на морських свинках або місцевих лімфатичних вузлів).

5. Модуль 5: Звіти про клінічні випробування

5.1. Зміст

Модуль 5 має таку загальну схему:

Перелік усіх клінічних випробувань у вигляді таблиць.

Звіти про клінічні випробування.

Звіти про біофармацевтичні дослідження

Звіти про дослідження біодоступності.

Звіти про порівняльне дослідження біодоступності та біоеквівалентності.

Звіт про вивчення кореляції *in vitro/in vivo*.

Звіти про біоаналітичні та аналітичні методики.

Звіти, що стосуються дослідження фармакокінетики при використанні біоматеріалів людського походження

Звіти про дослідження зв'язування з білками плазми.

Звіти про дослідження метаболізму в печінці та взаємодій.

Звіти про дослідження з використанням інших біоматеріалів людського походження.

Звіти про фармакокінетичні дослідження у людини

Звіти про фармакокінетичні дослідження у здорових людей та початкову переносимість

Звіти про дослідження фармакокінетики у пацієнтів та початкову переносимість

Звіти про вивчення фармакокінетики під впливом внутрішніх факторів

Звіти про вивчення фармакокінетики під впливом зовнішніх факторів

Звіти про дослідження популяційної фармакокінетики

Звіти про фармакодинамічні дослідження у людини

Звіти про дослідження фармакодинаміки та фармакокінетики/ фармакодинаміки у здорових людей

Звіти про дослідження фармакодинаміки та фармакокінетики/фармакодинаміки у пацієнтів

Звіти про дослідження ефективності та безпеки

Звіти про контрольовані клінічні дослідження щодо заявлених показань для застосування.

Звіти про неконтрольовані клінічні дослідження.

Звіти про аналіз даних більше ніж одного дослідження, включаючи будь-які формальні інтегровані аналізи, мета-аналізи та перехресні аналізи.

Звіти про інші клінічні дослідження.

Звіти про післяреєстраційний досвід застосування (якщо застосовне)

Індивідуальні реєстраційні форми та переліки даних по окремим пацієнтам

Посилання на літературні джерела.

5.2 Перелік усіх клінічних випробувань у вигляді таблиць

5.3 Звіти про клінічні випробування

Особливу увагу необхідно звернути на таке:

- 1) клінічна інформація, яку необхідно надати (для різних типів лікарських засобів), повинна давати можливість сформулювати достатньо обґрунтовані й достовірні з наукової точки зору висновки щодо того, чи відповідає досліджуваній лікарський засіб умовам видачі реєстраційного посвідчення. Отже, важливою вимогою є те, що оприлюдненню підлягають результати всіх клінічних випробувань як сприятливі/позитивні, так і несприятливі/негативні;
- 2) клінічним випробуванням завжди мають передувати відповідні фармакологічні та токсикологічні дослідження, проведені на тваринах, відповідно до вимог модуля 4 реєстраційного доосьє. Дослідник повинен ознайомитися з висновками фармакологічних і токсикологічних досліджень і тому заявник повинен надати йому принаймні брошуру дослідника, у яку повинна увійти вся відповідна інформація, відома на момент початку клінічних випробувань, включаючи хімічні, фармакологічні та біологічні дані, результати токсикологічних, фармакокінетичних і фармакодинамічних досліджень на тваринах, а також результати попередніх клінічних випробувань, що надають адекватні дані для обґрунтування характеру, масштабу та тривалості планованого дослідження; повні звіти про фармакологічні та токсикологічні дослідження повинні надаватися на вимогу. Щодо матеріалів людського або тваринного походження до початку дослідження повинні бути задіяні всі наявні засоби для забезпечення безпеки у зв'язку з можливим поширенням збудників інфекції;
- 3) заявники повинні забезпечити, щоб основна документація клінічного дослідження (у тому числі індивідуальні реєстраційні форми) зберігалася у власників отриманих результатів, за винятком медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих (суб'єктів досліджень):
принаймні протягом п'ятнадцяти років після завершення або припинення дослідження або,

принаймні протягом двох років після закінчення терміну дії останнього реєстраційного посвідчення в Україні і за відсутності заяв про державну реєстрацію в уповноваженому органі МОЗ,

принаймні протягом двох років після формального припинення клінічної розробки досліджуваного лікарського засобу.

Медичні карти стаціонарних/амбулаторних хворих (суб'єктів досліджень) повинні зберігатися у відповідних умовах та протягом строку, передбачених чинним законодавством.

Документи можуть зберігатися триваліший час, якщо цього вимагають відповідні регламентуючі правила або за згодою зі спонсором дослідження. Спонсор зобов'язаний інформувати медичні заклади, на базі яких проводилося дослідження, про те, що більше немає необхідності зберігати документи.

Спонсор або інший власник даних повинен зберігати всю документацію стосовно досліджень увесь час, протягом якого лікарський засіб має реєстрацію. Ця документація включає: протокол, що містить обґрунтування, цілі, статистичні методи і методологію дослідження з умовами його проведення та організації, а також докладну інформацію про досліджуваний лікарський засіб, препарат порівняння та/або плацебо; стандартні операційні процедури; усі письмові відкликання за протоколами та процедурами; брошуру дослідника; індивідуальну реєстраційну форму по кожному суб'єкту дослідження; заключний звіт і сертифікат про проходження аудиту (якщо такий є). Заключний звіт повинен зберігатися спонсором дослідження або наступним власником реєстраційного посвідчення протягом п'яти років після закінчення дії реєстраційного посвідчення на лікарський засіб.

Власник реєстраційного посвідчення має вжити заходів щодо архівування документації відповідно до чинних нормативних вимог.

Будь-яка зміна права власності щодо наявних даних повинна бути оформлена документально.

Усі дані та документи повинні надаватися на вимогу відповідних уповноважених органів;

4) опис кожного клінічного дослідження повинен містити достатню кількість інформації, щоб скласти об'єктивний висновок щодо:

протоколу, що містить обґрунтування, цілі, статистичний метод і методологію дослідження з умовами його проведення та організації, і докладну інформацію про досліджуваний лікарський засіб;

сертифіката про проходження аудиту (якщо такий проводився);

списку дослідників;

даних про кожного дослідника (прізвище, адреса, місце роботи, посада, кваліфікаційні дані та обов'язки при проведенні клінічних досліджень);

інформації про місце, де проводилося дослідження, інформації щодо кожного окремого суб'єкта дослідження, включаючи індивідуальні реєстраційні форми;

заключного звіту, підписаного дослідником, а при багатоцентровому дослідженні – усіма дослідниками або відповідальним дослідником;

5) опис клінічного дослідження, про яке йшлося вище, повинен бути направлений у відповідний регуляторний орган. Однак за згодою з регуляторним органом заявник може не відправляти частини даної інформації. Повна документація має надаватись на вимогу.

Дослідник на основі експериментальних доказів має висловити свою думку про безпеку лікарського засобу за звичайних умов його застосування, його переносимість, ефективність, будь-яку корисну інформацію відносно показань для застосування та протипоказань, дозувань, тривалості терапії, а також щодо особливих запобіжних заходів, яких необхідно вжити під час лікування та при появі клінічних симптомів передозування. У звіті про результати багатоцентрового дослідження відповідальний дослідник у своїх висновках повинен від імені всіх центрів висловити думку про безпеку та ефективність досліджуваного лікарського засобу;

б) клінічні спостереження щодо кожного дослідження повинні бути узагальнені із зазначенням:

кількості та статі суб'єктів дослідження, які закінчили лікування;

відбору і розподілу за віком суб'єктів у досліджуваних та контрольних групах;

числа суб'єктів, які достроково вибули з дослідження, і причин, з яких це відбулося;

якщо контрольовані дослідження проводилися за зазначених вище умов, указати, що відбувалося з контрольною групою:

не одержувала лікування;

одержувала плацебо;

одержувала інший лікарський засіб з відомою дією;

одержувала інший вид лікування без застосування лікарських засобів;

частоти побічних реакцій, що спостерігалися;

подробниць щодо суб'єктів дослідження, що входять до груп підвищеного ризику, наприклад, люди літнього віку, діти, вагітні або жінки репродуктивного віку, або хворі, фізіологічний або патологічний стан яких вимагає особливої уваги;

параметрів або критеріїв оцінки ефективності та отриманих результатів;

статистичної оцінки результатів, якщо цього вимагає дизайн дослідження, і використаних змінних факторів;

7) додатково дослідник завжди повинен зазначити свої спостереження про:

будь-які ознаки звикання, залежності або труднощі у суб'єктів дослідження, що виникають при відміні лікарського засобу;

будь-які взаємодії, що спостерігалися при одночасному введенні з іншими лікарськими засобами;

критерії, що визначають необхідність виключення деяких пацієнтів із числа суб'єктів дослідження;

летальні випадки під час дослідження або в період подальшого спостереження;

8) інформація про нову комбінацію діючих речовин повинна бути ідентичною даним про новий лікарський засіб і до неї необхідно включити обґрунтування безпеки та ефективності комбінації;

9) у разі повної або часткової відсутності даних необхідно надати пояснення. Якщо при проведенні клінічних досліджень буде отримано несподівані результати, необхідно провести додаткові доклінічні токсикологічні та фармакологічні дослідження та зробити огляд отриманих результатів;

10) якщо лікарський засіб призначено для тривалого застосування, необхідно надати опис будь-яких змін фармакологічної дії в результаті багаторазового застосування лікарського засобу, а також необхідно обґрунтувати вибір дозувань для тривалого застосування.

5.3.1. Звіти про біофармацевтичні дослідження

Необхідно надати звіти про дослідження біодоступності, порівняльної біодоступності, біоеквівалентності, звіти про дослідження кореляції *in vitro/in vivo* і опис біоаналітичних та аналітичних методик.

Крім того, за потреби демонстрації біоеквівалентності генеричних лікарських засобів має бути проведена оцінка їхньої біодоступності.

У разі застосування процедури біоверифікації необхідно надати звіт про проведення досліджень *in vitro*. Оцінку та проведення досліджень біоеквівалентності або обґрунтування щодо його непроведення потрібно надати відповідно до вимог Керівництв ЄМА з дослідження біоеквівалентності.

5.3.2. Звіти про дослідження, які стосуються фармакокінетики, з використанням біоматеріалів людського походження

У цьому додатку під терміном «біоматеріали людського походження» розуміють протеїни, клітини, тканини й пов'язані з ними матеріали, отримані від людини, які використовуються при проведенні досліджень *in vitro* або *ex vivo* з метою оцінки фармакокінетичних властивостей діючої речовини. Тому необхідно надати звіти про дослідження зв'язування з білками плазми, метаболізму в печінці та взаємодію діючої речовини, а також дослідження з використанням інших біоматеріалів людського походження.

5.3.3. Звіти про фармакокінетичні дослідження у людини

1) необхідно описати такі фармакокінетичні характеристики:

всмоктування/абсорбція (швидкість і ступінь);

розподіл;

метаболізм;

виведення.

Необхідно надати опис клінічно важливих характеристик, включаючи значення кінетичних даних при визначенні схеми прийому лікарського засобу для пацієнтів із груп ризику, і відмінностей між людиною та видами тварин, використаних при проведенні доклінічних досліджень.

Крім стандартних фармакокінетичних досліджень з використанням значної кількості зразків при фармакокінетичних аналізах у популяції, що базуються на розрідженому відборі проб під час клінічних досліджень, також може розглядатися питання впливу внутрішніх і зовнішніх факторів на варіабельність

взаємозв'язку між дозою і фармакокінетичною відповіддю. Необхідно надати звіти про дослідження фармакокінетики та про перші дослідження переносимості лікарського засобу здоровими добровольцями та пацієнтами, звіти про вивчення фармакокінетики з метою оцінки впливу внутрішніх і зовнішніх факторів, а також звіти про фармакокінетичні дослідження в популяції;

2) якщо лікарський засіб зазвичай застосовується разом з іншими лікарськими засобами, має бути наданий опис дослідження їх одночасного застосування, що проводилося для демонстрації можливої зміни фармакологічної дії.

Необхідно вивчити фармакокінетичні взаємодії діючої речовини з іншими лікарськими засобами або речовинами.

5.3.4. Звіти про фармакодинамічні дослідження у людини

1) необхідно підтвердити кореляцію фармакодинамічної дії та ефективності, включаючи:

взаємозв'язок доза/відгук та його розвиток у часі;

обґрунтування дозувань і способів введення;

механізм дії, якщо можливо.

Необхідно надати опис фармакодинамічної дії, не пов'язаний з ефективністю.

Демонстрація фармакодинамічної дії в людини сама по собі недостатня для того, щоб зробити висновки стосовно будь-якої конкретної потенційної терапевтичної дії;

2) якщо лікарський засіб зазвичай застосовується разом з іншими лікарськими продуктами, повинен бути наданий опис дослідження їх одночасного застосування, що проводилося для демонстрації можливої зміни фармакологічної дії.

Необхідно вивчити фармакодинамічну взаємодію діючої речовини з іншими лікарськими засобами або речовинами.

5.3.5. Звіти про дослідження ефективності та безпеки

5.3.5.1. Звіти про контрольовані клінічні дослідження щодо заявлених показань для застосування

Як правило, клінічні дослідження повинні бути, якщо можливо, рандомізованими контрольованими клінічними дослідженнями, де досліджуваний лікарський засіб порівнюється із плацебо та відомим лікарським засобом відомої терапевтичної ефективності; використання будь-якого іншого дизайну дослідження необхідно обґрунтувати. Лікування контрольних груп буде різним у кожному конкретному випадку та буде залежати від етичних норм і галузі терапії; тому в окремих випадках, можливо, буде доцільніше порівнювати ефективність нового лікарського засобу з ефектом відомого лікарського засобу відомої терапевтичної ефективності, ніж з дією плацебо.

Наскільки це можливо і особливо при проведенні досліджень, де об'єктивна оцінка ефекту лікарського засобу є ускладненою, необхідно вжити заходів, що дають можливість уникнути необ'єктивної оцінки, включаючи методи рандомізації та сліпого контролю.

Протокол дослідження повинен включати докладний опис використаних статистичних методів, число суб'єктів дослідження й причини для їхнього включення (у тому числі розрахунки статистичної потужності досліджень), застосований рівень значимості та опис статистичної одиниці. Заходи, яких було вжито для уникнення необ'єктивної оцінки, особливо методи рандомізації, мають бути відповідним чином задокументовані. Включення великої кількості суб'єктів для участі в дослідженні не повинно вважатися адекватною заміною відповідному контрольованому дослідженню.

При аналізі даних з безпеки необхідно взяти до уваги обставини, що призвели до зміни дози або необхідності супутнього застосування іншого лікарського засобу, серйозних побічних реакцій, реакцій, які стали причиною виключення з участі в дослідженні та смерті. Необхідно ідентифікувати суб'єктів або групи суб'єктів дослідження з підвищеним ступенем ризику і звернути особливу увагу на потенційно вразливі групи, кількість яких може бути невеликою, наприклад, діти, вагітні, люди літнього віку зі слабким здоров'ям, люди зі значними порушеннями обміну речовини або екскреції тощо. Необхідно підкреслити значення оцінки безпеки для можливих видів застосування лікарського засобу.

5.3.5.2. Звіти про неконтрольовані клінічні дослідження

5.3.5.3 Звіти про аналізи даних більше ніж одного дослідження

5.3.5.4 Звіти про інші клінічні дослідження

Ці звіти необхідно надати.

5.3.6. Звіти про дослідження у післяреєстраційний період

Якщо лікарський засіб уже зареєстровано в інших країнах, необхідно надати інформацію про побічні реакції на розглянутий лікарський засіб та лікарські засоби з тим(и) самим(и) АФІ за можливості, порівняно з показниками їхнього вживання.

5.3.7. Індивідуальні реєстраційні форми та переліки даних по окремим пацієнтам

Зразки індивідуальних реєстраційних форм та переліки даних по окремим пацієнтам зі збереженням конфіденційності персональних даних суб'єктів дослідження повинні бути передбачені і за обґрунтованим запитом у рамках оцінки документів під час спеціалізованої експертизи надаватися в тому самому порядку, що і звіти про клінічні дослідження, та бути проіндексовані відповідно до кожного дослідження.
