

Додаток 10
до пункту 4 розділу IV
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

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ОСОБЛИВОГО ПОХОДЖЕННЯ та спеціальні вимоги до оформлення їх реєстраційних досьє

1. ПРЕПАРАТИ БІОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

1.1. Лікарські засоби, отримані з плазми

Положення модуля 3 можуть частково не застосовуватися до лікарських засобів, отриманих з крові або плазми людини, для яких реєстраційне досьє, оформлене згідно з вимогами, викладеними у пункті 3.2 ЗТД для вихідних матеріалів, отриманих з крові/плазми людини, може бути замінене мастер-файлом на плазму (далі – ПМФ), оформленим відповідно до цієї частини.

Принципи

ПМФ означає окремий документ, який не входить до реєстраційного досьє та містить усю відповідну докладну інформацію про характеристики цільної плазми людини, що використовується як вихідний матеріал та/або сировина для виробництва субфракцій/проміжних фракцій, компонентів допоміжних та активних речовин, які є частиною лікарського засобу.

Кожний центр або установа, яка займається фракціонуванням/обробкою плазми людини, має підготувати та поповнювати свіжими даними набір відповідної докладної інформації, про яку йдеться у майстер-файлі на плазму.

Заявник, який реєструє лікарський засіб з крові/плазми, повинен надати до уповноваженого органу ПМФ. Якщо заявник не є власником ПМФ, то власник повинен надати свій мастер-файл заявнику для його подання в уповноважений

орган. У будь-якому випадку відповідальність за лікарський засіб покладається на заявника.

Уповноважений орган, який проводить експертизу реєстраційного досьє, повинен очікувати видачу сертифіката на ПМФ Агенцією до надання кінцевих висновків щодо лікарського засобу. У будь-якому реєстраційному досьє на лікарський засіб, що містить компоненти, отримані з плазми людини, повинно бути посилання на ПМФ, який відповідає саме тій плазмі, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина.

Зміст

ПМФ повинен містити інформацію про плазму, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина, а саме:

1) походження плазми:

інформація про центри або установи, у яких проводиться відбір крові/плазми, включаючи дані про проведені інспекції та отриману акредитацію, а також епідеміологічні дані про інфекції, які передаються через кров;

інформація про центри або установи, у яких проводиться дослідження зразків донорської крові і пулів плазми, включаючи дані про проведені інспекції та отриману акредитацію;

критерії включення/виключення донорів крові/плазми;

прийнята система, що дає можливість відстежити шлях кожного донорського зразка від закладу, де здійснюється забір крові/плазми, до готового лікарського засобу і навпаки;

2) якість та безпека плазми:

відповідність монографії Європейської фармакопеї або ДФУ;

контроль відібраної донорської крові/плазми та пулів на наявність збудників інфекцій, включаючи опис методів аналізу та у разі пулів плазми дані з валідації використаних методів аналізу;

технічні характеристики контейнерів для відбору крові та плазми, включаючи інформацію про використані розчини антикоагулянтів;

умови зберігання та транспортування плазми;

процедура будь-якого карантинного зберігання та/або період карантину;

характеристика пула плазми;

3) прийнята система взаємодії між виробником одержаного з плазми лікарського засобу та/або організацією, що здійснює фракціонування/обробку плазми, з однієї сторони, та центрами або установами по відбору крові/плазми та контролю, з іншої сторони, яка визначає умови їхньої взаємодії та погодження специфікацій.

Додатково ПМФ повинен також містити перелік лікарських засобів, отриманих з даної плазми, інформацію про реєстрацію цих лікарських засобів або про те, що вони ще перебувають у процесі реєстрації, включаючи лікарські засоби, виготовлені для клінічних випробувань.

Оцінка та сертифікація

Для ще не зареєстрованих лікарських засобів заявник повинен надати до уповноваженого органу повне реєстраційне досьє, яке супроводжується окремим ПМФ, що до нього не включений.

ПМФ підлягає науковій та технічній оцінці, яку проводить Агенція. При позитивній оцінці буде виданий сертифікат відповідності на ПМФ, який супроводжується звітом про проведену оцінку.

ПМФ щороку поповнюється свіжими даними та повторно сертифікується.

При внесенні змін до ПМФ необхідно проводити його оцінку відповідно до положень розділу VI Порядку. Умови для внесення таких змін викладені у розділі Б.V.a) додатка 17 до Порядку.

При прийнятті рішення про реєстрацію лікарського засобу уповноважений орган повинен брати до уваги сертифікацію, повторну сертифікацію або зміни до ПМФ, який стосується лікарського засобу, що перебуває на стадії реєстрації.

1.2. Вакцини

Щодо вакцин для людини за умови застосування системи Загального файлу на вакцинний антиген (далі – ВАЗФ) положення модуля 3 можуть частково не застосовуватись при оформленні реєстраційного досьє згідно з вимогами, викладеними у пункті 3.2 ЗТД для вихідних матеріалів.

Реєстраційне досьє для будь-якої вакцини, за винятком вакцини проти грипу людини, повинно включати ВАЗФ для кожного антигену, який є активною речовиною даної вакцини.

Принципи

ВАЗФ означає окрему частину реєстраційного досьє, яка містить усю відповідну детальну інформацію про біологічний, фармацевтичний та хімічний характер кожної з активних речовин, що входять до складу цього лікарського засобу. Ця окрема частина може бути загальною для однієї та більше моновалентних та/або комбінованих вакцин, що представлені одним і тим самим заявником/власником реєстраційного посвідчення.

Вакцина може містити один або декілька різних антигенів. Існує стільки активних речовин, скільки антигенів у вакцині.

Комбінована вакцина містить принаймні два різних антигени, призначені для профілактики одного або декількох інфекційних захворювань.

Моновалентна вакцина – це вакцина, яка містить тільки один антиген, призначений для профілактики одного інфекційного захворювання.

Зміст

ВАЗФ повинен містити нижчезазначену інформацію з якості активної речовини.

Активна речовина

- 1) загальна інформація, включаючи відповідність монографіям Європейської фармакопеї, ДФУ;
- 2) інформація щодо виробництва активної речовини, включаючи інформацію про процес виробництва, вихідні матеріали та сировину, особливі заходи з оцінки ризику передачі збудників ГЕ, оцінки безпеки допоміжних речовин, приміщень та обладнання;
- 3) характеристика активної речовини;
- 4) контроль якості активної речовини;
- 5) стандартні зразки та речовини;
- 6) система контейнер/закупорювальний засіб для активної речовини;
- 7) стабільність активної речовини.

Оцінка та сертифікація

Для нових вакцин, які містять новий антиген, заявник повинен надати повне реєстраційне досьє, включаючи всі ВАЗФ, що стосуються кожного окремого антигену, які є частиною нової вакцини, якщо не існує ВАЗФ на конкретний антиген.

Агенція має проводити наукову і технічну оцінку кожного ВАЗФ. При позитивній оцінці на кожний ВАЗФ видається сертифікат відповідності, який супроводжується звітом про проведену оцінку.

Положення першого абзацу цього підпункту також будуть застосовуватися до кожної вакцини, яка складається з нової комбінації антигенів, незалежно від того, чи є один або більше антигенів частиною уже зареєстрованих вакцин.

При внесенні змін до ВАЗФ необхідно проводити його оцінку відповідно до положень розділу VI Порядку. Умови для внесення таких змін викладені у розділі Б.V.a) додатка 17 до Порядку.

При прийнятті рішення про реєстрацію вакцини уповноважений орган повинен брати до уваги результати сертифікації, повторної сертифікації або внесення змін до ВАЗФ щодо певних вакцин.

2. РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ТА ПРЕКУРСОРИ

2.1. Радіофармацевтичні лікарські засоби

При реєстрації радіофармацевтичних лікарських засобів потрібно подавати повне реєстраційне досьє, яке містить нижчезазначені специфічні особливості.

Модуль 3

1) у радіонуклідному наборі, який після постачання виробником має бути помічений радіоактивною міткою, діючою речовиною вважається частина композиції, призначена для зв'язування або перенесення радіонукліда. Опис методу виробництва радіонуклідних наборів повинен включати подробиці виробництва набору та подробиці його рекомендованої кінцевої обробки для виробництва радіофармацевтичного лікарського засобу. Необхідні специфікації радіонукліда повинні (у відповідних випадках) описуватися відповідно до загальної монографії або спеціальних монографій Європейської фармакопеї або ДФУ. На додаток необхідно надавати опис усіх сполук, які є суттєвими для введення радіоактивного ізотопу. Також необхідно надати опис структури сполуки з радіоактивною міткою.

Для радіонуклідів необхідно розглянути можливі ядерні реакції.

У генераторі материнські та дочірні радіонукліди будуть розглядатись як діючі речовини;

- 2) необхідно надати докладні дані про природу радіонукліда, ідентичність ізотопу, можливі домішки, носій, використання та специфічну активність;
- 3) до вихідних матеріалів належать матеріали, що є метою опромінення;
- 4) необхідно розглянути хімічну/радіофармацевтичну чистоту лікарського засобу та її зв'язок з біорозподілом;
- 5) необхідно надати опис радіонуклідної чистоти, радіохімічної чистоти та специфічної активності;
- 6) для радіонуклідних генераторів необхідно надати докладні дані щодо випробувань материнських та дочірніх радіонуклідів. Для генераторів-елюатів необхідно надати методи випробування материнських радіонуклідів та інших компонентів генераторної системи;
- 7) вимога виражати вміст діючої речовини на основі маси активних компонентів стосується тільки радіофармацевтичних наборів. Для радіонуклідів радіоактивність необхідно виражати в бекерелях із зазначенням дати та за необхідності часу й часового поясу. Має бути вказаний тип радіації;
- 8) для наборів специфікації готового лікарського засобу необхідно включати випробування з визначення дії лікарських засобів після мічення радіоактивним ізотопом. Мають бути включені відповідні види контролю радіохімічної та радіонуклідної чистоти сполуки з радіоактивною міткою. Необхідно визначити та проаналізувати будь-який матеріал, який має значення для введення радіоактивних ізотопів;
- 9) має бути надана інформація про стабільність радіонуклідних генераторів, радіонуклідних наборів і лікарських засобів з радіоактивною міткою. Необхідно документувати стабільність під час використання радіофармацевтичних лікарських засобів у багатодозових флаконах.

Модуль 4

Необхідно враховувати той факт, що токсичність може бути пов'язана з дозою опромінення. У діагностиці це є наслідком використання радіофармацевтичних лікарських засобів; у терапії це необхідна властивість. При оцінці безпеки та

ефективності радіофармацевтичних препаратів слід указувати вимоги до лікарських засобів та аспекти радіаційної дозиметрії. Необхідно документувати рівень впливу опромінення на органи/тканини. Показник поглиненої дози випромінювання потрібно вираховувати відповідно до вказаної міжнародної системи при певному шляху введення.

Модуль 5

Необхідно надати результати клінічних випробувань або дані, обґрунтовані у клінічних оглядах.

2.2. Прекурсори радіонуклідів, що використовуються при виробництві мічених радіоактивними ізотопами лікарських засобів

Щодо прекурсору радіонукліда, який призначено тільки для мічення радіоактивним ізотопом, перш за все необхідно надати інформацію, що стосується можливих наслідків недостатньої ефективності мічення радіоактивним ізотопом, або дисоціації *in vivo* кон'югата з радіоактивною міткою, тобто питань, пов'язаних із впливом вільних радіонуклідів на хворого. Крім того, має бути надана відповідна інформація щодо факторів ризику, тобто радіоактивного впливу на медичний персонал та довкілля.

Зокрема, необхідно надати таку інформацію:

Модуль 3

Положення модуля 3 повинні застосовуватися за необхідності при реєстрації радіофармацевтичних прекурсорів, як указано у підпунктах 1 – 9 підпункту 2.1 цього пункту.

Модуль 4

Щодо токсичності при однократному та повторному введенні мають бути надані результати досліджень, проведених відповідно до принципів належної лабораторної практики, якщо не обґрунтовано інше.

Дослідження на мутагенність радіонуклідів не вважаються застосовними в даному конкретному випадку.

Повинна бути надана інформація відносно хімічної токсичності та диспозиції відповідного «холодного» (що не містить радіоактивних речовин) нукліда.

Модуль 5

Клінічна інформація, отримана у ході клінічних досліджень використання прекурсору самого по собі, не вважається значимою у випадку радіофармацевтичного прекурсору, який призначений тільки для введення радіоактивного ізотопу.

Однак необхідно надати інформацію, що демонструє клінічну ефективність радіофармацевтичного прекурсору при приєднанні до молекул відповідного носія.

3. ГОМЕОПАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

(за винятком лікарських засобів, описаних у додатку 7 до Порядку)

Даний розділ стосується особливих положень модулів 3 і 4 реєстраційного досьє на гомеопатичні лікарські засоби.

Модуль 3

Як до гомеопатичних лікарських засобів, зазначених у додатку 7 до Порядку, так і до гомеопатичних лікарських засобів, які реєструються за іншими процедурами, мають застосовуватися положення модуля 3 з наступними відмінностями:

1) термінологія.

Назва латиною гомеопатичної сировини, описаної у реєстраційному досьє, повинна відповідати назві латиною, зазначеній у Європейській фармакопеї, а у разі її відсутності – в іншій національній фармакопеї. У відповідних випадках необхідно надати традиційну назву, яка використовується в інших країнах;

2) контроль вихідних матеріалів.

Опис та документація щодо вихідних матеріалів, тобто щодо всіх використаних матеріалів, уключаючи сировину та проміжні матеріали, до кінцевого розведення у готовому лікарському засобі повинні бути підкріплені додатковими даними про гомеопатичну сировину.

Загальні вимоги до якості застосовуються до всіх вихідних матеріалів і сировини, а також проміжних продуктів до кінцевого розведення у готовому лікарському засобі. За наявності токсичних компонентів, а також якщо якість неможливо контролювати при кінцевому розведенні через високий ступінь розведення, необхідно провести аналіз цих компонентів. Необхідно надати

детальний опис кожної стадії виробничого процесу, починаючи з вихідних матеріалів до кінцевого розведення у готовому лікарському засобі.

У разі розведень етапи розведень необхідно проводити відповідно до методів виробництва гомеопатичних засобів, які викладено у відповідній монографії Європейської фармакопеї або за її відсутності в іншій національній фармакопеї;

3) методи контролю готового лікарського засобу.

До готових гомеопатичних лікарських засобів застосовуються загальні вимоги до якості. Будь-які винятки необхідно ретельно обґрунтувати.

Необхідно ідентифікувати та проаналізувати всі компоненти, які мають потенційну токсичність. Якщо неможливо ідентифікувати та проаналізувати всі компоненти, які можуть виявитися токсичними, наприклад, через їх високий ступінь розведення в готовому лікарському засобі, якість лікарського засобу необхідно підтвердити за допомогою повної валідації виробничого процесу та процесу розведення;

4) випробування на стабільність.

Необхідно підтвердити стабільність готового лікарського засобу. Дані щодо стабільності базисного препарату, як правило, дійсні як для розведень, так і для тритурацій, які були вироблені з даного матеріалу. Якщо ідентифікація або аналіз діючої речовини неможливі через високий ступінь розведення, можуть розглядатися дані щодо стабільності лікарського засобу.

Модуль 4

Положення модуля 4 мають застосовуватися як до гомеопатичних лікарських засобів, зазначених у додатку 7 до Порядку, так і для гомеопатичних лікарських засобів, які реєструються за іншими процедурами.

При реєстрації гомеопатичних лікарських засобів, визначених у додатку 7 до Порядку, положення модуля 4 застосовуються з такими уточненнями.

Необхідно обґрунтувати відсутність будь-якої інформації, наприклад, слід надавати обґрунтування, яким чином може доводитися прийнятний рівень безпеки, незважаючи на те, що відсутні деякі дослідження.

Для усіх гомеопатичних лікарських засобів надається обґрунтування гомеопатичного характеру препарату.

4. РОСЛИННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Для реєстрації рослинних лікарських засобів подається повне реєстраційне досьє, до якого повинні бути включені такі спеціальні дані.

Модуль 3

Положення модуля 3, включаючи відповідність монографії Європейської фармакопеї або ДФУ, мають застосовуватися при реєстрації рослинних лікарських засобів. При цьому необхідно враховувати наукові відомості, що є у наявності на момент подачі реєстраційного досьє.

Потрібно розглядати такі аспекти, властиві рослинним лікарським засобам:

1) рослинні субстанції та рослинні препарати.

У рамках цієї глави терміни «рослинна субстанція» та «рослинний препарат» вважаються еквівалентними термінам «рослинний лікарський засіб» та «рослинний лікарський препарат», як зазначено у Європейській фармакопеї.

Щодо номенклатури рослинної субстанції необхідно навести ботанічні характеристики рослини (рід, вид, різновид та автора), хемотип (за необхідності) частини рослини, визначення рослинної субстанції, інші назви (синоніми, зазначені в інших фармакопеях) та лабораторний код.

Щодо номенклатури рослинного лікарського засобу необхідно вказати ботанічні характеристики рослини (рід, вид, різновид та автора), хемотип (за необхідності) частини рослини, визначення лікарського засобу, співвідношення рослинної субстанції до рослинного препарату, розчинник(и) екстракту та інші назви (синоніми, зазначені в інших фармакопеях) й лабораторний код.

При підготовці документів до розділу, який стосується структури рослинної субстанції та рослинного препарату (за необхідності), потрібно указувати фізичну форму, опис компонентів з відомою терапевтичною дією або маркерів (молекулярну формулу, відносну молекулярну масу, структурну формулу, включаючи відносну та абсолютну стереохімію), а також інформацію про інші компоненти.

При підготовці розділу про виробника рослинної субстанції необхідно вказати назву, адресу та обсяг відповідальності кожного постачальника сировини, включаючи підрядників, а також інформацію про кожну передбачену дільницю

виробництва або устаткування, задіяне при виробництві/заготовці та контролі рослинної субстанції.

При підготовці документів для розділу про виробника рослинного препарату у відповідних випадках необхідно вказати назву, адресу та обсяг відповідальності кожного виробника, включаючи підрядників, а також інформацію про кожну передбачену діляницю виробництва або устаткування, задіяне при виробництві та контролі рослинного препарату.

Щодо опису виробничого процесу рослинної субстанції необхідно надати інформацію, у якій буде відповідним чином описано виробництво субстанції та заготівля рослинної сировини, включаючи географічне джерело лікарської рослини, вирощування, збір, висушування та умови зберігання.

Щодо опису виробничого процесу та процедури контролю рослинного препарату необхідно надати інформацію, у якій буде відповідним чином описано виробництво рослинного препарату, включаючи опис обробки сировини, розчинників і реагентів, стадії очищення та стандартизації.

Щодо розробки виробничого процесу необхідно надати (у відповідних випадках) короткий опис розробки рослинної субстанції та рослинного препарату з урахуванням передбачуваного шляху введення та застосування. У відповідних випадках має надаватися обговорення результатів порівняння фітохімічного складу рослинної субстанції та рослинного препарату, що використовувались на підтримку бібліографічних даних, та рослинної субстанції і рослинного препарату, що входять як діюча речовина до складу готового рослинного лікарського засобу, який подано на реєстрацію.

При описі структури та інших характеристик рослинної субстанції має надаватися інформація про ботанічні, макро- та мікроскопічні, фітохімічні характеристики та біологічну активність, якщо необхідно.

При описі структури та інших характеристик рослинного препарату має надаватися інформація про фітохімічні і фізико-хімічні характеристики та біологічну активність, якщо необхідно.

За необхідності мають надаватися специфікації для рослинної субстанції та рослинного препарату.

Необхідно надати опис аналітичних методів, що використовувалися при випробуванні рослинної субстанції та рослинного препарату.

При описі валідації аналітичних методик у відповідних випадках потрібно надати інформацію про валідацію методик, включаючи експериментальні дані для методів аналізу, які використовуються при випробуваннях рослинної субстанції та рослинного препарату.

При описі аналізу серій у відповідних випадках потрібно надати опис та результати аналізу серій рослинних субстанцій та рослинних препаратів, включаючи такі для фармакопейних субстанцій.

Потрібно надати обґрунтування специфікацій рослинних субстанцій і рослинних лікарських препаратів.

У відповідних випадках потрібно надати інформацію про стандартні зразки або стандартні матеріали, що використовуються при випробуваннях рослинної субстанції та рослинного препарату.

Якщо рослинна субстанція або рослинний препарат є предметом фармакопейної монографії, заявник може надати сертифікат відповідності Європейській фармакопеї;

2) рослинні лікарські засоби.

Короткий опис розробки складу лікарського засобу повинен включати інформацію про розробку рослинного лікарського засобу, враховуючи передбачуваний шлях введення та застосування. У відповідних випадках потрібно надати відомості про обговорення результатів порівняння фітохімічного складу лікарського засобу, який використовується на підтримку бібліографічних даних, та лікарського засобу, який подано на реєстрацію.