

ТРЕБОВАНИЯ

к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)

Предисловие

Настоящие Требования подготовлены Евразийской экономической комиссией совместно с уполномоченными органами государств-членов и остальными заинтересованными сторонами с целью разъяснения [ряда] требований Приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Введение

В настоящих Требованиях рассматривается **представление сведений в составе регистрационного досье**. Документ представляет собой руководство по составлению досье при подаче заявлений о регистрации в Евразийском экономическом союзе и применим как для процедуры взаимного признания, так и децентрализованной процедуры. Документ учитывает международные согласованные требования, предъявляемые к структуре и формату **Общего технического документа (ОТД)**, который был согласован в рамках Международного совета по гармонизации (ICH), а также документов Евразийского экономического союза.

ОТД — это международно-признанный формат составления регистрационных досье, подаваемых в уполномоченные органы разных государств. Он предназначен для экономии времени и ресурсов, а также содействия регуляторной экспертизе и информированию. В ОТД отсутствуют сведения о содержании досье, он не указывает, какие исследования и данные необходимы для успешной регистрации. Содержание досье, подаваемых в каждом регионе, может быть подвержено влиянию региональных требований, в связи с этим досье во всех регионах могут быть неидентичными.

ОТД описывает соответствующий формат данных, которые надлежит включить в регистрационное досье. Заявители не вправе изменять общую организацию Общего технического документа, описанную в настоящем руководстве. Однако в Доклиническом и Клиническом резюме заявители вправе модифицировать отдельные форматы с целью наилучшего табличного представления технических сведений для содействия пониманию и экспертизе результатов.

Формат ОТД применим ко всем видам регистраций, независимо от процедуры (ПВП, ДП) и вида заявления (оригинальное, воспроизведенное и т.д.). Формат ОТД применим ко всем видам лекарственных препаратов (новые химические соединения, радиофармацевтические препараты,

вакцины, растительные препараты и т.д.). В целях определения применимости этого формата к определенному виду препарата заявителям следует обратиться в соответствующие уполномоченные органы.

Подача заявлений о регистрации в Евразийском экономическом союзе

Действующие требования к содержанию регистрационного досье установлены в Приложении № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее — «Правила регистрации Союза»).

Приложение № 1 к Правилам регистрации Союза устанавливается правовая основа ОТД-формата.

Все регистрационные досье надлежит составлять на основании указаний настоящего документа.

В целях учета опыта структуры ОТД и изменений технического или научного характера, ожидается, что настоящий документ будет регулярно обновляться, по мере накопления опыта будут издаваться дополнительные руководства в форме документов «Вопросы и ответы».

Представление описания мер последующего наблюдения, специальных обязательств и РООБ

При представлении описания мер последующего наблюдения, досье о специальном обязательстве или досье, содержащего пострегистрационный опыт, необходимо также пользоваться структурой ОТД.

Необходимо всегда пользоваться структурой ОТД, вставляя документы в наиболее подходящие разделы Модулей 1–5. Их следует структурировать в соответствии с детализацией, установленной Приложением № 5 к Правилам регистрации Союза, с содержанием и разделителями при подаче на бумажном носителе или, согласно руководству эОТД, в виде отдельных файлов.

РООБ необходимо расположить в Модуле 5.3.6 «Отчеты о пострегистрационном опыте применения». Если требуется представить Обобщающий связующий отчет, его также необходимо включить в Модуль 5.3.6.

Переформатирование досье зарегистрированных лекарственных препаратов

В рамках процедуры приведения в соответствие, регистрационные досье лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальным процедурам государств-членов Союза, необходимо изменить формат досье в

соответствии с ОТД-форматом, однако изменять доклиническую и клиническую части не рекомендуется.

Документация по качеству с измененным форматом, поданная в формате ОТД должна представлять собой Модуль 3 в формате ОТД, однако она может не содержать Общее резюме по качеству, а также подписанные шаблоны Специалиста по качеству.

Представление документации с измененным форматом предпочтительно осуществлять единовременно, но отдельно от представления досье на внесение изменений, расширение или подтверждение регистрации. Необходимо четко разделять переформатированные (измененные) сведения от документации, обосновывающей единовременно представленное изменение/расширение. По возможности, всю переформатированную документацию рекомендуется также подавать в электронном формате (э-ОТД).

Переформатирование досье не подпадает под юридическое определение изменения, поскольку отсутствуют изменения в содержании досье. Любое переформатирование досье зарегистрированных препаратов посредством процедуры взаимного признания в более чем одном государстве-члене должно осуществляться единовременно во всех заинтересованных государствах-членах. Если препараты зарегистрированы в различных государствах-членах посредством национальных процедур, также настоятельно рекомендуется переформатировать досье в одно и то же время.

Соответствующий уполномоченный орган должен принять решение о взимании пошлины.

Переформатированное досье (новый ОТД) зарегистрированных посредством процедур взаимного признания лекарственных препаратов не допускается напрямую подавать в заинтересованные государства-члены. Вначале его необходимо подать в референтное государство, которое должно учесть такое переформатирование. Референтному государству достаточно приложить к экспертному отчету один лист, разъясняющий, что произошла смена формата, а не содержание.

Представление заявления

Общий технический документ состоит из пяти модулей. Содержание Модуля 1 определяется Евразийской экономической комиссией после консультации с уполномоченными органами государств-членов и заинтересованными сторонами. Структура Модулей 2, 3, 4 и 5 является общей с требованиями ИСН.

В Модуле 1 представляют административные, региональные или национальные сведения. Данный модуль содержит специальные требования Союза, предъявляемые к административным данным (например,

форме заявления, предлагаемым общей характеристике лекарственного препарата, маркировке и листку-вкладышу и т.д.).

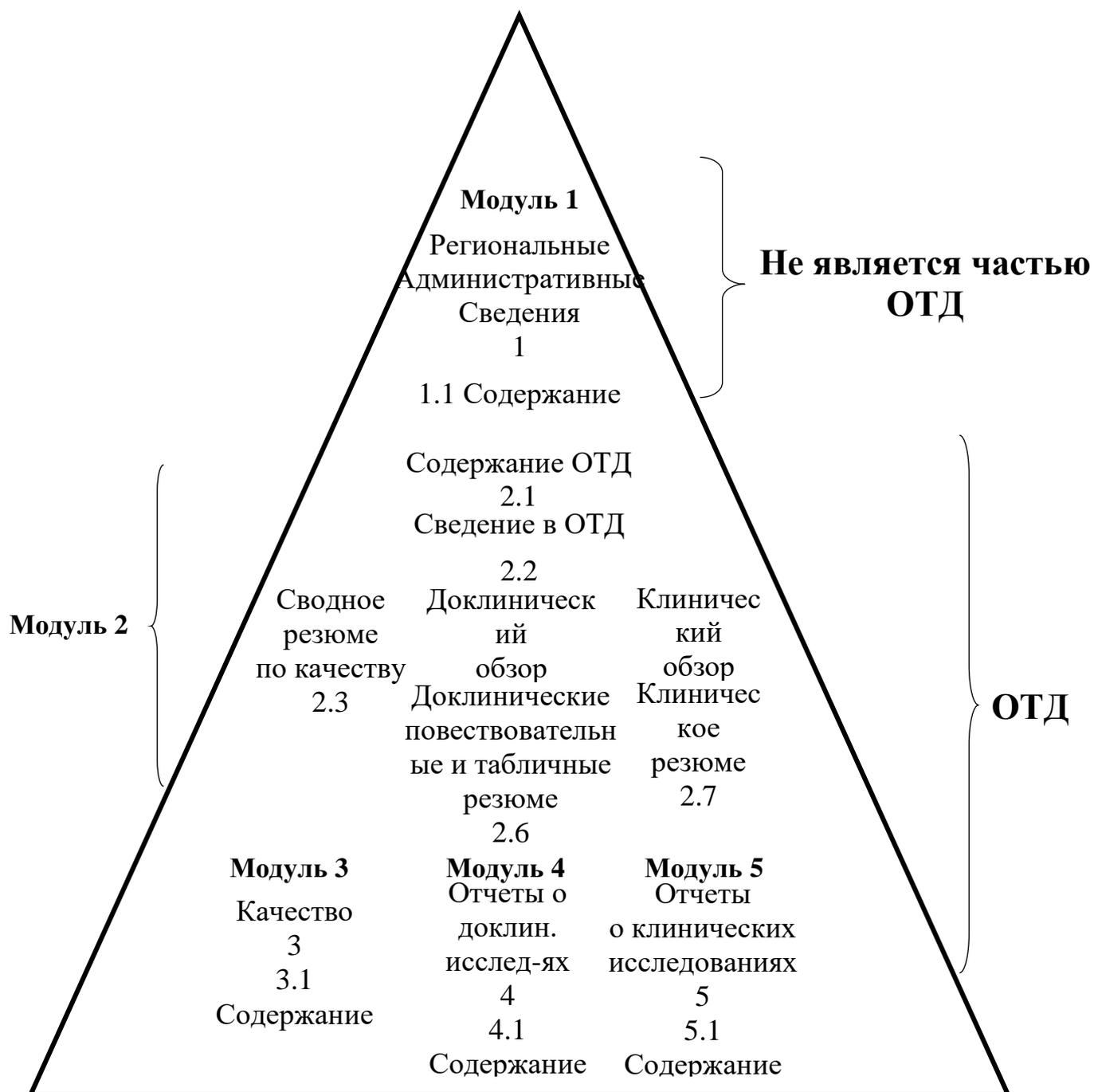
Модуль 2 содержит резюме верхнего уровня (общее резюме по качеству, доклинические обзоры/резюме и клинические обзоры/резюме), которые должны быть составлены должным образом квалифицированными и опытными лицами (специалистами). Эти сведения должны быть представлены в документах общего резюме по качеству, доклинических обзорах и резюме, а также клинических обзорах и резюме. Специалисты должны подписать и представить краткие сведения об образовании и квалификации в отдельном Модуле 1.7 «Информация о специалистах».

Химическую, фармацевтическую и биологическую документацию включают в **Модуль 3**. Рекомендации по структурированию этих сведений приведены далее.

Документацию о токсикологических и фармакологических испытаниях, проведенных с фармацевтической субстанцией и лекарственным препаратом представляют в доклинических повествовательных резюме (из Модуля 2) и в отчетах о доклинических исследованиях (Модуль 4). Рекомендации по структурированию этих сведений приведены далее.

Документацию о клинических исследованиях, проведенных с лекарственным препаратом, представляют в клинических повествовательных резюме (из Модуля 2) и в отчетах о клинических исследованиях (Модуль 5). Рекомендации по структурированию этих сведений приведены далее.

Схематическое представление организации ОТД



Представление и организация ОТД

В целях ускорения экспертизы основных данных и содействия эксперту в быстром ознакомлении с содержимым досье на протяжении всего ОТД сведения необходимо представлять недвусмысленно и прозрачно. При подготовке текста и таблиц следует использовать поля, позволяющие напечатать документ на бумаге формата А4. Левая граница должна быть достаточной, чтобы не повредить информацию при прошивании. Шрифт текста и таблиц должен быть такого стиля и кегля, чтобы они легко читались, даже после копирования. Для повествовательного текста рекомендуется использовать гарнитуру Times New Roman 12-го кегля. Если условные сокращения или аббревиатуры встречаются в модуле впервые, их следует расшифровать.

Вместе с тем, при подготовке информации о препарате (общей характеристики лекарственного препарата, листка-вкладыша и маркировки, см. Модуль 1.3) необходимо использовать шаблоны, содержащиеся в Приложениях № 10 и 15 Требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

Нумерация страниц и деление на разделы

Каждый документ необходимо составить в соответствии с Приложением № 5 к Правилам регистрации Союза.

Рекомендации по различным видам заявлений

Международный формат предназначен для всех категорий лекарственных препаратов (включая новые действующие вещества, радиофармацевтические препараты, вакцины, растительные препараты и т.д.) и всех видов заявлений (оригинальных, воспроизведенных, биоаналогичных и т.д.), однако определенные виды заявлений/препаратов могут потребовать некоторой адаптации.

Документ не предъявляет требования к исследованиям, необходимым для успешной регистрации, а описывает надлежащую организацию информации, включаемой в досье. Если в каком-либо разделе сведения отсутствуют или не требуются, его следует пометить как «не применимо» или «не значимо», сохраняя при этом название раздела и нумерацию, а также (при необходимости) включить в общее резюме по качеству, доклиническое резюме или клиническое резюме обоснование отсутствия исследования.

Обращаем внимание заявителей, что в доклинических и клинических обзорах и резюме регистрационных досье лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением, воспроизведенных и биоаналогичных лекарственных препаратов, гибридных лекарственных препаратов и следует сосредоточиться на основаниях регистрации.

В воспроизведенных, биоаналогичных и гибридных заявлениях о регистрации и расширениях допускаются перекрестные ссылки на предыдущие досье в «старом» формате. Необходимо переформатировать проверенную и утвержденную «старую» документацию в формат ОТД.

1. Регистрационные досье лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением

Регистрационном досье лекарственного препарата с хорошо изученным медицинским применением с помощью доклинических и клинических обзоров и резюме необходимо подтвердить, что компонент(ы) лекарственного препарата имеет(ют) широкое применение с приемлемой степенью безопасности и (или) эффективности в соответствии с Приложением № 1 к Правилам регистрации Союза.

В Модуле 2 необходимо представить табличные клинические и доклинические резюме. Таблицы могут не потребоваться для очень старых, хорошо изученных веществ, однако следует представить соответствующее обоснование. Обзоры необходимо представлять во всех случаях.

2. Регистрационные досье воспроизведенных, гибридных и биоаналогичных лекарственных препаратов

В Модуль 2 регистрационных досье воспроизведенных, гибридных и биоаналогичных лекарственных препаратов следует включить общее резюме по качеству, доклинический и клинический обзоры. Допускается представить доклинические и клинические резюме, однако они необходимы лишь при представлении новых дополнительных исследований.

3. Досье на внесение изменений в соответствии с Приложением № 19 к Правилам регистрации Союза

Все заявления о внесении изменений должны подаваться в формате ОТД.

Заявления о внесении изменений IA/IB типов и обосновывающую их документацию следует представлять следующим образом:

При наличии сопроводительного письма его следует поместить в Модуле 1, 1.0 «Сопроводительное письмо».

Контрольный перечень условий, подлежащих соблюдению, и необходимой документации, т.е. выдержку из соответствующего раздела Приложения № 19 к Правилам регистрации, следует поместить в разделе 1.2 «Форма заявления» после самой формы заявления.

Документы, по возможности, следует распределить по соответствующим разделам ОТД, в первую очередь внутри Модуля 3 «Качество» и 1.3 «Общая характеристика лекарственного препарата, листок-вкладыш и маркировка», что будет включать замену разделов и дополнительные сведения.

Если документы невозможно распределить по отдельным предусмотренным ОТД разделам, то их необходимо включить в 1.2 «Форма заявления». К ним могут относиться декларации, сертификаты, обоснования и т.д. По возможности, их следует организовать согласно Дополнениям к форме заявления новых препаратов (Дополнения 1–22). При невозможности распределить документы ни по одному из дополнений, их допускается расположить за дополнениями. Не следует использовать раздел «Дополнительные данные» Модуля 1, за исключением специфичных для страны сведений.

При подаче в бумажном виде документы следует представить с разделителями либо в виде отдельных файлов в соответствии с руководствами по эОТД.

Заявления о внесении изменений II типа и обосновывающую их документацию следует представить следующим образом (неисчерпывающий перечень в зависимости от величины изменения и вспомогательных данных):

Модуль 1:

1.0 Сопроводительное письмо

1.1 Содержание

1.2 Общая документация

1.2.1. Заявление о внесении изменений в регистрационное досье

1.2.2. Документы, подтверждающие оплату экспертных работ

1.2.4. Перевод на русский язык и заверенная в установленном порядке копия экспертного отчета уполномоченного органа по результатам внесения изменений в стране-производителе или в

стране – держателе регистрационного удостоверения лекарственного препарата при наличии и необходимости для целей внесения изменений

1.2.6. Рекомендация Экспертного комитета по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата при наличии и необходимости для целей внесения изменений

1.3 Информация о препарате

1.3.1 ОХЛП, маркировка и листок-вкладыш (если применимо)

1.3.2 Макеты маркировки (если применимо)

1.3.3 Результаты пользовательского тестирования текста листка-вкладыша при наличии и необходимости для целей внесения изменений

1.3.4 Копии ОХЛП и ИМП, одобренных уполномоченным органом страны-производителя и (или) страны-держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата с датой последнего пересмотра, заверенные уполномоченным лицом держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата при наличии и необходимости для целей внесения изменений

1.4 Информация по регуляторному статусу лекарственного препарата с заявленным к внесению изменением в других странах при наличии и необходимости для целей внесения изменений

1.5. Документы по качеству

Соответствующие документы, затрагивающие вносимое изменение, в соответствии с разделами 1.5.1–1.5.6 Приложения № 1 к Правилам регистрации Союза

1.6. Документы по производству

Соответствующие документы, затрагивающие вносимое изменение, в соответствии с разделами 1.6.1–1.6.11 Приложения № 1 к Правилам регистрации Союза

1.7 Сведения о специалистах

1.8. Специфические требования для различных типов заявлений

Соответствующие документы, затрагивающие вносимое изменение, в соответствии с разделами 1.8.1–1.8.4 Приложения № 1 к Правилам регистрации Союза

1.9 Оценка риска для окружающей среды (например, новое показание с значительным увеличением частоты применения)

1.10. Сведения о фармаконадзоре (например, при изменениях)

Соответствующие документы, затрагивающие вносимое изменение, в соответствии с разделами 1.10.1–1.11.4 Приложения № 1 к Правилам регистрации Союза

1.11 Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака при наличии и необходимости для целей внесения изменений.

Модуль 2:

Согласно Приложению № 19 к Правилам регистрации Союза, изменение II типа должно сопровождаться соответствующими обновлениями обзоров/резюме или аддендами (даже если изменение подано по запросу уполномоченного органа). Сведения об экспертах и подписи следует представить в Модуле 1.7, отделив их от фактических обзора/резюме.

Модули 3, 4, 5:

Обосновывающие данные следует включить в Модули 3, 4 и (или) 5 соответственно и согласно структуре ОТД.

4. Новые заявления, упомянутые в Дополнении I к Приложению № 19 к Правилами регистрации Союза («расширения»)

Доклинические и клинические обзоры и резюме должны быть, в частности, сосредоточены на следующих элементах:

- анализе результатов дополнительных исследований. Результаты следует проанализировать с позиций данных опубликованной литературы и предыдущих подач документов. Дополнительные исследования в табличном формате следует подавать, если это необходимо в соответствии с указаниями по составлению модулей 4 и 5;
- если применимо, обновлении опубликованной литературы, затрагивающей вещество и настоящее заявление о внесении изменений. Документация может содержать аннотированные статьи, опубликованные в реферируемых журналах, которые в этих целях допускается подавать;
- каждое ранее неизвестное притязание в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) или не выводимое из свойств лекарственного препарата и (или) терапевтической группы, требует анализа в доклинических и клинических обзорах и резюме и должно быть обосновано опубликованной литературой и (или) дополнительными исследованиями.

Все заявления о расширении должны подаваться в соответствии новым форматом ОТД.

Во всех случаях необходимо представлять Модули 1 и 2. При отсутствии новых клинических и (или) доклинических данных соответствующие обзоры и резюме допускается заменить пояснениями специалистов. Однако для описания новых сведений или данных, обосновывающих заявление, необходимо представить резюме и обзоры в формате ОТД. В такие резюме и обзоры в формате ОТД необходимо включить все заголовки (нумерацию и названия разделов), однако при отсутствии изменений допускается делать перекрестные ссылки с указанием «не изменилось» (или аналогичное).

5. Заявления о подтверждении регистрации

Все заявления о подтверждении регистрации следует подавать в формате ОТД. Следует учитывать положения, содержащиеся в соответствующих руководствах и рекомендациях по продлению регистрации.

Специальные рекомендации по растительным лекарственным препаратам

В целях облегчения расстановки ссылок названия разделов Модулей 2 и 3 были скопированы. Текст, следующий за названиями разделов, носит объяснительный и иллюстративный характер исключительно в отношении растительных лекарственных препаратов. Содержание указанных разделов должно содержать сведения, описанные в документах Союза.

Специальные рекомендации по заполнению Модулей 2 и 3 растительных лекарственных препаратов представлены в конце документа.

Сведения о мастер-файле активной фармацевтической субстанции (МФАФС)

Согласно Приложению № 10 к Правилам регистрации Союза, обеспечение поступления полного МФАФС (т.е. части заявителя («открытой») и ограниченной («закрытой») части производителя фармацевтической субстанции) с подписанным оригиналом Разрешения на доступ ведомств напрямую от производителя фармацевтической субстанции в формате ОТД, синхронизированного с по времени с подачей заявления о регистрации, является обязанностью заявителя. Копию «Разрешения на доступ» следует включить в раздел 1.5.3 Модуля 1 и направить уполномоченному органу, которому подано заявление. Часть заявителя («открытая») МФАФС следует включить в раздел 3.2.S документации по качеству, представленной в формате ОТД.

Ограниченная («закрытая») часть производителя фармацевтической субстанции МФАФС должна соответствовать структуре Модуля 3.2.S ОТД. Необходимо, также как часть МФАФС, представить отдельное общее резюме по качеству сведений, включенных в ограниченную («закрытую») часть производителя фармацевтической субстанции.

Изменение МФАФС

При изменении раздела МФАФС документацию о таком изменении следует подать в формате ОТД.

При изменении данных МФАФС ДРУ должен подать уполномоченным органам соответствующие изменение.

Европейский сертификат соответствия статьям Европейской фармакопеи (СЕФ)

Заявители вправе использовать схему СЕФ с целью замены некоторых сведений, требуемых в Модуле 3 в отношении фармацевтических субстанций, описанных в Европейской фармакопее.

В разделе на фармацевтическую субстанцию (в соответствующем разделе Модуля 3.2.S) необходимо сослаться на сертификат соответствия. Сертификаты соответствия предназначены для замены данных соответствующих разделов, поэтому дополнительные сведения не требуются, не считая технических характеристик субстанции, отсутствующих в сертификате соответствия (например, если в сертификате соответствия не описан особый технический класс).

В разделе 1.5.1 Модуля 1 и в Модуле 3.R необходимо представить полную копию сертификата соответствия (включая все дополнения).

ТГЭ-соответствие также возможно подтвердить с помощью СЕФ.

Документы Союза по качеству, безопасности и эффективности

При составлении досье на регистрацию, заявители должны учитывать документы Союза, затрагивающие качество, безопасность и эффективность лекарственных препаратов, опубликованные Комиссией.

В отношении части досье по качеству применимы статьи и общие главы Фармакопеи Евразийского союза. Все материалы от жвачных животных должны также соответствовать требованиям по трансмиссивным губчатым энцефалопатиям.

Модуль 1. административная информация

1.0. Сопроводительное письмо (как в общем техническом документе (далее – ОТД))

В этот раздел необходимо включить сопроводительное письмо к заявлению.

При необходимости в качестве приложения к сопроводительному письму допускается представить документ «К сведению экспертов», представляя более подробные сведения с целью улучшения навигации (например, о гиперссылках, расположении томов и т. д.).

1.1. Содержание

Необходимо представить полное содержание модулей 1–5 регистрационного досье. В случае заявлений о регистрации оригинальных лекарственных препаратов необходимо включить все разделы (см. также «Введение»).

Модуль 1:

- 1.0 Сопроводительное письмо
- 1.1 Содержание
- 1.2 Форма заявления
- 1.3 Информация о препарате
 - 1.3.1 Общая характеристика лекарственного препарата, маркировка и листок-вкладыш
 - 1.3.2 Макеты
 - 1.3.3 Образцы упаковки
 - 1.3.4 Консультация с целевыми группами пациентов
 - 1.3.5 Информация о препарате, утвержденная в государствах-членах
 - 1.3.6 Брайль
- 1.4 Сведения об экспертах
 - 1.4.1 По качеству
 - 1.4.2 По доклиническим исследованиям
 - 1.4.3 По клиническим исследованиям
- 1.5 Специальные требования к различным видам заявлений
 - 1.5.1 Сведения о библиографических заявлениях
 - 1.5.2 Сведения о заявлениях на воспроизведенные, «гибридные» или биоаналогичные препараты
 - 1.5.3 Исключительные права / данные (расширенные)

- 1.5.4 Исключительные обстоятельства
- 1.5.5 Условная регистрация
- 1.6 Оценка риска для окружающей среды
 - 1.6.1 Не-ГМО
 - 1.6.2 ГМО
- 1.7 Сведения, затрагивающие исключительные права на орфанные препараты
 - 1.7.1 Аналогичность
 - 1.7.2 Исключительные права
- 1.8 Сведения, затрагивающие фармаконадзор
 - 1.8.1 Система фармаконадзора
 - 1.8.2 Система управления рисками
- 1.9 Сведения, затрагивающие клинические исследования
- 1.10 Сведения, затрагивающие детей
- Ответы на запросы
- Дополнительные данные

Модуль 2: резюме общего технического документа

- 2.1 Содержание ОТД (Модули 2–5)
- 2.2 Введение
- 2.3 Общее резюме по качеству — введение
 - 2.3.S Общее резюме по качеству — фармацевтическая субстанция
 - 2.3.P Общее резюме по качеству — лекарственный препарат
 - 2.3.A Общее резюме по качеству — приложения
 - 2.3.R Общее резюме по качеству — региональные сведения
- 2.4 Доклинический обзор
- 2.5 Клинический обзор
- 2.6 Повествовательные и табличные доклинические резюме
 - 2.6.1 Введение
 - 2.6.2 Фармакологическое повествовательное резюме
 - 2.6.3 Фармакологическое табличное резюме
 - 2.6.4 Фармакокинетическое повествовательное резюме
 - 2.6.5 Фармакокинетическое табличное резюме

- 2.6.6 Токсикологическое повествовательное резюме
- 2.6.7 Токсикологическое табличное резюме
- 2.7 Клинические резюме
 - 2.7.1 Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов
 - 2.7.2 Резюме исследований клинической фармакологии
 - 2.7.3 Резюме клинической эффективности
 - 2.7.4 Резюме безопасности
 - 2.7.5 Ссылки
 - 2.7.6 Аннотации (синопсис) отдельных исследований

Модуль 3: качество

- 3.1 Содержание Модуля 3
- 3.2 Основные данные
- 3.3 Ссылки на литературу

Модуль 4: отчеты о доклинических исследованиях

- 4.1 Содержание Модуля 4
- 4.2 Отчеты об исследованиях
- 4.3 Ссылки на литературу

Модуль 5: отчеты о клинических исследованиях

- 5.1 Содержание Модуля 5
- 5.2 Табличный перечень всех клинических исследований
- 5.3 Отчеты о клинических исследованиях
- 5.4 Ссылки на литературу

1.2. Общая документация

1.2.1. Заявление о регистрации лекарственного препарата (на бумажном и электронном носителях в форматах *.doc, *.docx и *.pdf) заполняется по форме в соответствии с Приложением № 2 к настоящим Правилам.

1.2.2. Документы, подтверждающие оплату экспертных работ и (или) оплату сбора за регистрацию (пошлины) в соответствии с законодательством государства – члена Евразийского экономического союза (далее – государства-члены), осуществляющего регистрацию лекарственного препарата (в случае отсутствия в законодательстве государства-члена запрета на истребование у заявителя документов, которые находятся в распоряжении или могут быть получены уполномоченным органом самостоятельно).

1.2.3. Заверенная в установленном порядке копия сертификата на лекарственный препарат в соответствии с форматом, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

При отсутствии такого сертификата – документ, подтверждающий регистрацию в стране-производителе и (или) в стране – держателе регистрационного удостоверения лекарственного препарата (заверенный в установленном порядке) (при наличии).

При отсутствии регистрации в стране-производителе или стране – держателе регистрационного удостоверения лекарственного препарата представляется пояснительная записка с обоснованием отсутствия данных о регистрации.

1.2.4. Перевод на русский язык и заверенная в установленном порядке копия экспертного отчета уполномоченного органа при регистрации лекарственного препарата в стране–производителе или в стране – держателе регистрационного удостоверения лекарственного препарата (при наличии).

1.2.5. Заключение (рекомендация) уполномоченного органа (уполномоченной организации) государства-члена по итогам предварительного научного консультирования относительно рассматриваемого лекарственного препарата в государствах-членах (при наличии).

1.2.6. Рекомендация Экспертного комитета по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии (далее – Комиссия) по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата (при наличии).

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата (далее – ОХЛП), инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее – ИМП), маркировка

1.3.1. Проекты ОХЛП, ИМП, составленные на русском языке в соответствии с Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденными Комиссией.

ОХЛП и ИМП надлежит составлять, используя шаблоны, приведенные в Приложениях № 10 и 15 к вышеупомянутым требованиям.

Наименования разделов и заголовков, а также их последовательность изменять не допускается.

Языковые версии документов допускается представить после окончательного согласования русскоязычной версии.

1.3.2. Макеты (полноцветные копии плоского оригинала-макета, обеспечивающие воспроизведение как вторичной (потребительской), так и первичной (внутренней) упаковки и маркировки лекарственного препарата в двухмерном исполнении, называемые «бумажной копией» или

«компьютерной версией») вторичной (потребительской), первичной (внутренней) и промежуточной упаковок, составленные на русском языке в соответствии с Требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утверждаемыми Комиссией. Макеты промежуточной упаковки, этикеток, стикеров представляются при наличии.

1.3.3. Результаты пользовательского тестирования текста ИМП (при наличии).

При представлении результатов пользовательского тестирования необходимо кратко обобщить, как было проведено тестирование и каким образом в окончательную редакцию ИМП внесены все необходимые изменения. Резюме необходимо представить в данном разделе модуля, по следующей форме:

1. краткое описание лекарственного препарата;
2. краткое описание проведенного тестирования или изучения отдельных элементов ИМП (использованная методика, пояснения по критериям выбора участников для тестирования, язык тестирования);
3. использованные анкеты (опросные листы, в том числе инструкции по их заполнению и формы наблюдения);
4. исходная и пересмотренная редакция ИМП;
5. краткое описание и обсуждение результатов тестирования (ответы субъектов, выявленные проблемы и изменения, внесенные в соответствующие разделы ИМП);
6. заключение.

Все остальные детали необходимо представить по запросу уполномоченного органа (экспертной организации).

Подробное описание требований представлено в Требованиях к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденными Комиссией

1.3.4. Копии ОХЛП и ИМП, одобренных уполномоченным органом страны-производителя и (или) страны – держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата с датой последнего пересмотра, заверенные уполномоченным лицом держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата (при наличии).

Если лекарственные препараты не зарегистрированы в стране производителя или стране держателя регистрационного удостоверения, допускается представить ОХЛП и ИМП, одобренных уполномоченными органами других стран с обоснованием выбора страны или стран.

В случае лекарственных препаратов, зарегистрированных по централизованной процедуре в Европейском союзе, необходимо представить ОХЛП и ИМП, одобренные по централизованной процедуре.

Если ОХЛП и ИМП доступны в сети интернет на официальных веб-порталах уполномоченных органов соответствующих стран, достаточно представить URL-ссылки. Уполномоченный орган/экспертный орган оставляет за собой право требования перевода на русский язык указанных документов.

1.4. Информация о регуляторном статусе лекарственного препарата в других странах (при наличии)

1.4.1. Перечень стран, в которых лекарственный препарат подан на регистрацию, зарегистрирован, получил отказ в регистрации или его обращение на рынке было приостановлено, с указанием наименования лекарственного препарата, номера и даты регистрационного удостоверения, срока его действия или даты принятия решений об отказе в регистрации, приостановлении действия регистрационного удостоверения. Представляемая информация должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения.

При указании сведений о регистрационном статусе целесообразно приводить ссылки на официальные веб-порталы уполномоченных органов соответствующих стран.

1.5. Документы по качеству

1.5.1. Сертификат соответствия статье Фармакопеи Евразийского экономического союза или Европейской фармакопеи по губчатой энцефалопатии или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья, в случае использования фармацевтических субстанций животного происхождения (если применимо).

1.5.2. Письмо держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции с обязательством сообщать о всех изменениях производителю лекарственного препарата и уполномоченному органу государства-члена, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены в мастер-файл фармацевтической субстанции (нотариально заверенная копия письма с подписью уполномоченного лица по качеству с переводом).

1.5.3. Письмо, подтверждающее согласие держателя мастер-файла фармацевтической субстанции на представление документов закрытой части мастер-файла на фармацевтическую субстанцию по запросу уполномоченного органа.

Форма разрешения на доступ к закрытой части мастер-файла активной фармацевтической субстанции приведена в Дополнении № 2 к Приложению № 10 к Правилам регистрации Союза.

1.5.4. Копия сертификата соответствия фармацевтической субстанции требованиям Европейской фармакопеи (при наличии).

1.5.5. Копия сертификата на мастер-файл плазмы, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

1.5.6. Копия сертификата на мастер-файл вакцинного антигена, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

1.6. Документы по производству

1.6.1. Заверенная в установленном порядке копия действующего документа, подтверждающего соответствие производителя (производственной площадки) заявляемого на регистрацию лекарственного препарата требованиям правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией (далее – Правила надлежащей производственной практики Союза), выданного уполномоченным органом государства-члена.

Заверенные в установленном порядке копии действующих документов, подтверждающих соответствие производителя надлежащей производственной практике (далее – GMP), выданных уполномоченными органами страны (стран), в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства), и (или) иным уполномоченным органом, адрес в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия GMP (например, EudraGMP) (при наличии).

1.6.2. Заверенные в установленном порядке копии действующего разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств (с приложениями), выданного уполномоченным органом страны, в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства).

1.6.3. Заверенные в установленном порядке копия отчета (копии отчетов) инспекции производственной площадки (производственных площадок на разные этапы производства) на соответствие GMP, проведенной уполномоченным органом страны-производителя или иным уполномоченным органом в течение последних 3 лет, с планом и отчетом о проведении корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) после инспекции (при наличии) и ссылка на сайт уполномоченного органа по базе GMP-инспекций (например, EudraGMP) (при наличии).

1.6.4. Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата и производителем лекарственного препарата по вопросам соблюдения требований GMP, если держатель регистрационного

удостоверения лекарственного препарата не участвует в производстве лекарственного препарата (при наличии).

1.6.5. Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между контрактной производственной площадкой и производителем по вопросам соблюдения требований GMP, если весь процесс или один из этапов производства лекарственного препарата осуществляется на контрактной производственной площадке (если применимо).

1.6.6. Сведения о всех регуляторных мерах, принятых уполномоченным органом в течение последних 3 лет по результатам инспекций в отношении заявленной производственной площадки (при наличии).

1.6.7. Письмо уполномоченного лица по качеству о соответствии условий производства заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям Правил надлежащей производственной практики Союза, в том числе в отношении исходных материалов для каждой производственной площадки, используемой в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая площадки, на которых осуществляются контроль качества и контроль в процессе производства. Письмо должно быть подписано уполномоченным лицом по качеству и заверено печатью (штампом) производителя при необходимости с переводом на русский язык.

1.6.8. Сведения о рекламациях в отношении качества лекарственных препаратов, произведенных на производственной площадке заявляемого к регистрации лекарственного препарата, за последние 3 года либо подтверждение отсутствия рекламаций.

1.6.9. Согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям международных договоров и актов, составляющих право Союза.

1.6.10. Заверенная заявителем копия основного досье (мастер-файл) производственной площадки (производственных площадок) (если применимо).

1.6.11. Схема стадий производства с указанием всех производственных площадок, задействованных в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая выпускающий контроль качества.

1.7. Информация о специалистах

Специалисты обязаны представить подробные отчеты о своих наблюдениях по результатам проверки в документах и данных, которые составляют регистрационное досье, в частности модули 3, 4, 5 (химическая, фармацевтическая и биологическая документация, доклиническая и клиническая документация соответственно). Специалисты должны указать критические положения, затрагивающие качество лекарственного препарата,

а также описать исследования, проведенные на животных и у человека, и представить все данные по их анализу.

Указанные требования необходимо учесть в сводном резюме по качеству, доклиническом обзоре (данные об исследованиях, проведенных на животных) и клиническом обзоре, которые необходимо включить в Модуль 2 регистрационного досье.

Специалисты должны иметь соответствующую квалификацию.

Следует указать наличие профессиональных отношений между специалистом, составившим резюме, и заявителем.

1.7.1. Информация о специалисте, подготовившем резюме по качеству.

Качество:

Имя эксперта:

Подпись:

Адрес:

Дата:

Сведения об образовании, специализации и профессиональном опыте специалиста.

1.7.2. Информация о специалисте, подготовившем резюме по доклиническим данным.

Доклинические данные (фармакология, фармакокинетика, токсикология):

Имя специалиста

Подпись

Адрес:

Дата:

Сведения об образовании, специализации и профессиональном опыте специалиста.

1.7.3. Информация о специалисте, подготовившем резюме по клиническим данным.

Клинические данные:

Имя специалиста

Подпись

Адрес:

Дата:

Сведения об образовании, специализации и профессиональном опыте специалиста.

1.8. Специфические требования для различных типов заявлений

1.8.1. Письмо держателя регистрационного удостоверения о дополнительном торговом наименовании лекарственного препарата представляется, если

заявитель планирует регистрировать лекарственный препарат под разными торговыми наименованиями в стране-производителе, в референтном государстве и государствах признания (если применимо). В письме должны быть указаны гарантии того, что в этих целях используется одно регистрационное досье. Письмо должно быть подписано держателем регистрационного удостоверения и датировано.

1.8.2. Документы по клиническим исследованиям (если применимо):

1.8.2.1. Разрешение уполномоченного органа на проведение клинического исследования, в том числе на внесенные поправки.

В данный раздел необходимо включить все разрешения уполномоченных органов стран, выдавших их с целью проведения клинических исследований (включая разрешения, согласующие внесение поправок в протоколы и другие разрешения), результаты которых используются в представленном регистрационном досье.

1.8.2.2. Перечень проведенных инспекций на соответствие надлежащей клинической практике (GCP) по заявляемому на регистрацию лекарственному препарату с указанием уполномоченных органов, проводивших инспекции, даты проведения, результатов (при наличии).

Перечень инспекций включает инспекции исследовательских центров, принимавших участие в клинических исследованиях лекарственного препарата, инспекции спонсора или контрактной исследовательской организации по клиническим исследованиям лекарственного препарата или инспекции иных организаций, имеющих отношение к исследованию (например, аналитической лаборатории, задействованной в клинических исследованиях лекарственного препарата), прочие GCP-инспекции.

В случае если клиническое исследование проведено полностью в исследовательских центрах третьих стран, в перечень необходимо включить результаты GCP-инспекций, проведенных в исследовательских центрах, в которых в рамках исследования данного лекарственного препарата было включено максимальное число пациентов. Инспекции могут быть проведены по другому исследованию, в том числе другого препарата, владельцем регистрационного удостоверения на которое является не заявитель. В этом случае уполномоченные органы (экспертные организации) самостоятельно запрашивают отчеты о таких инспекциях у соответствующих регуляторных органов, и они не представляются в разделе 1.8.3.3 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата.

1.8.2.3. Копии отчетов о проведении перечисленных в пункте 1.8.3.2 настоящего приложения GCP-инспекций (при наличии).

1.8.2.4. Копии договоров между спонсором клинического исследования и исследовательским центром (контрактной исследовательской организацией) (в случае необходимости после изъятия конфиденциальной информации).

Необходимо представить все договоры со всеми исследовательскими центрами и контрактными исследовательскими организациями, участвовавших в проведении клинических исследований, результаты которых включены в рассматриваемое регистрационное досье.

1.8.3. Таблица с перечнем клинических исследований (если применимо).

Допускается использовать шаблон, приведенный в модуле 5.

1.8.4. Письмо держателя регистрационного удостоверения о соответствии клинических исследований заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

1.9. Документы заявителя об оценке потенциальной опасности для окружающей среды (размещаются как приложение № 1 к модулю) (при наличии).

1.9.1. Письмо заявителя о том, что лекарственные препараты содержат генетически модифицированные организмы или получены из них (если применимо).

1.10. Информация относительно фармаконадзора заявителя в государстве-члене

1.10.1. Мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией (далее – Правила надлежащей практики фармаконадзора Союза) представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявление о регистрации лекарственного препарата на рынок Союза.

При последующих заявлениях о регистрации лекарственных препаратов от имени данного держателя регистрационного удостоверения представляется краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения должна включать в себя в том числе следующие элементы:

1. письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор. Если держатель регистрационного удостоверения не находится на территории государства-члена, также необходимо подтверждение о наличии контактного лица по фармаконадзору на территории государства-члена;
2. указание государства, в котором проживает и выполняет свои функции уполномоченное лицо;

3. контактные данные уполномоченного лица и контактного лица по фармаконадзору (если применимо);
4. заявление (декларация), подписанное держателем регистрационного удостоверения, о том, что он обязуется выполнять задачи и обязанности, перечисленные в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Союза;
5. ссылка на расположение (адрес) мастер-файла системы фармаконадзора.

1.10.2. Письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор на территории государства-члена.

1.10.3. План управления рисками на лекарственный препарат, заявляемый на регистрацию, подготовленный в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Союза. План управления рисками может быть представлен в электронном виде, с обязательным представлением резюме на бумажном носителе (если применимо).

1.10.4. Документы, заверенные надлежащим образом, подтверждающие наличие взаимодействия, обеспечивающего надлежащее выполнение несколькими юридическими лицами всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения, в случае если держателями регистрационных удостоверений лекарственного препарата, выданных референтным государством и государствами признания, являются разные юридические лица (если применимо).

1.11. Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака (при наличии).

Модуль 2. Резюме общего технического документа

Модуль 2.1

Содержание Общего технического документа (Модули 2–5)

Модуль 2: резюме общего технического документа

- 2.1 Содержание ОТД (Модули 2–5)
- 2.2 Введение
- 2.3 Общее резюме по качеству — введение
- 2.4 Доклинический обзор
- 2.5 Клинический обзор
- 2.6 Повествовательные и табличные доклинические резюме
 - Фармакология
 - Фармакокинетика
 - Токсикология
- 2.7 Клинические резюме
 - Биофармацевтические исследования и связанные с ними аналитические методы
 - Исследования клинической фармакологии
 - Клиническая эффективность
 - Клиническая безопасность
 - Аннотации (синопсис) отдельных исследований

Модуль 3: качество

- 3.1 Содержание Модуля 3
- 3.2 Основные данные
- 3.3 Ссылки на литературу

Модуль 4: отчеты о доклинических исследованиях

- 4.1 Содержание Модуля 4
- 4.2 Отчеты об исследованиях
- 4.3 Ссылки на литературу

Модуль 5: отчеты о клинических исследованиях

- 5.1 Содержание Модуля 5
- 5.2 Табличный перечень всех клинических исследований
- 5.3 Отчеты о клинических исследованиях

5.4 Ссылки на литературу

Модуль 2.2

Введение

Общее введение к лекарственному препарату должно включать сведения о его фармакологическом классе, механизме действия и предполагаемом клиническом применении. Введение, в целом, не должно превышать одну страницу.

Модуль 2.3. Общее резюме по качеству

Общее резюме по качеству (ОРК) — это резюме, описывающее содержание и отражающее соответствующие подробные данные, представленные в Модуле 3. В ОРК не должно содержаться сведений, данных или обоснований, которые не включены в Модуль 3 или другие части ОТД.

В ОРК необходимо включить достаточное количество информации из каждого раздела, чтобы позволить эксперту по качеству осуществить обзор Модуля 3. В ОРК необходимо обозначить ключевые параметры качества лекарственного препарата и представить обоснования, когда производитель отклонялся от методических рекомендаций по качеству. В ОРК необходимо также представить обсуждение основных вопросов, относящихся как к Модулю по качеству, так и затрагивающих вспомогательную информацию из других Модулей (например, определение примесей в токсикологических исследованиях описано в модуле 4), включая перекрестные ссылки на том и страницу других Модулей.

Объем ОРК обычно не превышает 40 страниц текста, не считая таблиц и рисунков. Для биотехнологических лекарственных препаратов и лекарственных препаратов, полученных с использованием более сложных процессов, документ может быть больше, но не превышать 80 страниц (не считая таблиц и рисунков).

Ниже *курсивом* обозначены таблицы, рисунки и другие данные, которые можно непосредственно скопировать из Модуля 3.

Введение

Введение должно содержать торговое наименование, непатентованное наименование или общепринятое наименование фармацевтической субстанции, название компании, лекарственной(ых) форм(ы), дозировки(ок), путь введения и заявленного(ых) показания(й) к применению.

2.3.S Активная фармацевтическая субстанция (наименование, производитель)

2.3.S.1 Общая информация (наименование, производитель)

Необходимо представить сведения из раздела 3.2.S.1.

2.3.S.2 Производство (название, производитель)

Необходимо представить сведения из раздела 3.2.S.2:

- Сведения о производителе;
- Краткое описание процесса производства (включая, например, ссылки на исходные материалы, критичные стадии и переработку) и его контроля, которые направлены на упорядоченное и воспроизводимое производство материала(ов) надлежащего качества;
- *Схема, описанная в разделе 3.2.S.2.2;*
- Описание исходных материалов и их источников, сырья биологического происхождения, использованных при производстве фармацевтической субстанции (см. раздел 3.2.S.2.3);
- Обсуждение выбора и обоснования критичных стадий производства, контроля процессов и критериев приемлемости. Необходимо описать ключевые промежуточные продукты (см. раздел 3.2.S.2.4);
- Описание валидации и (или) анализа процесса (см. раздел 3.2.S.2.5);
- Краткое резюме об основных внедренных производственных изменениях на протяжении всей разработки и вывод об использованных методах для оценки однородности лекарственного препарата (см. раздел 3.2.S.2.6). В ОРК необходимо представить перекрестные ссылки на доклинические и клинические исследования, в которых использовались серии лекарственного препарата, на которые повлияли изменения процесса производства (см. модули ОТД-Б и ОТД-Э досье).

2.3.S.3 Установление характеристик (наименование, производитель)

Для новых химических соединений

Необходимо представить резюме интерпретации доказательств, подтверждающих структуру и изомерию (см. раздел 3.2.S.3.1).

Если фармацевтическая субстанция хиральна, необходимо указать, использовались ли в доклинических и клинических исследованиях отдельные стереоизомеры или их смесь. Необходимо представить сведения о стереоизомере фармацевтической субстанции, который будет использоваться в производстве готового препарата, вводимого в оборот.

Для биотехнологических лекарственных препаратов

Необходимо представить описание целевой молекулы и родственных соединений, а также резюме по общим свойствам, отличительным признакам и описанию свойств (например, первичной структуре, структурам более высоких порядков и биологической активности) (см. раздел 3.2.S.3.1).

Для новых химических соединений и биотехнологических лекарственных препаратов

В ОРК необходимо представить резюме по потенциальным и реальным примесям, образующимся при синтезе, производстве и (или) деградации, а также основания выбора критериев приемлемости по отдельным примесям и сумме примесей. В ОРК также необходимо представить резюме о содержании примесей в сериях фармацевтической субстанции, использованных в доклинических и клинических исследованиях и стандартных сериях, произведенных с помощью предлагаемого промышленного процесса производства. В ОРК необходимо указать способ квалификации предлагаемых пределов содержания примесей.

Необходимо представить табличное резюме данных (см. раздел 3.2.S.3.2) с графическим сопровождением (если применимо).

2.3.S.4 Контроль качества фармацевтической субстанции (наименование, производитель)

Необходимо представить краткое резюме по обоснованию спецификации(й), аналитических методик и их валидации.

Необходимо включить спецификацию из раздела 3.2.S.4.1.

Необходимо включить табличное резюме анализов серии из раздела 3.2.S.4.4 с графическим сопровождением (если применимо).

2.3.S.5 Стандартные образцы и материалы (наименование, производитель)

Необходимо включить сведения из раздела 3.2.S.5 (табличные данные, если применимо).

2.3.S.6 Система контейнер/укупорка (наименование, производитель)

Необходимо включить краткое описание и анализ сведений, представленных в разделе 3.2.S.6.

2.3.S.7 Стабильность (наименование, производитель)

В настоящем разделе необходимо представить резюме проведенных исследований (условия, серии, аналитические методики) и краткий анализ результатов и выводов, предлагаемых условий хранения, даты повторного испытания и срока годности (см. раздел 3.2.S.7.1).

Необходимо представить протокол пострегистрационного изучения стабильности (см. раздел 3.2.S.7.2).

2.3.P Лекарственный препарат

2.3.P.1 Описание и состав лекарственного препарата (наименование, лекарственная форма)

Следует предоставить сведения из раздела 3.2.P.1.

Необходимо описать состав согласно разделу 3.2.P.1.

2.3.P.2 Фармацевтическая разработка (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить обсуждение сведений и данных из раздела 3.2.P.2.

Необходимо представить табличное резюме, в котором приведены составы лекарственных препаратов, применявшихся в клинических исследованиях, а также профили растворения (в соответствующих случаях).

2.3.P.3 Производство (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить сведения из раздела 3.2.P.3:

- информация о производителе;
- краткое описание процесса производства и контролей, которые необходимы для упорядоченного и воспроизводимого производства лекарственного препарата надлежащего качества;
- *схема, представленная в разделе 3.2.P.3.3;*
- краткое описание валидации и (или) анализа процесса (см. раздел 3.2.P.3.5).

2.3.P.4 Контроль качества вспомогательных веществ (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить краткое резюме по контролю качества вспомогательных веществ (см. раздел 3.2.P.4).

2.3.P.5 Контроль качества лекарственного препарата (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить краткое резюме по обоснованию спецификации(й), резюме по аналитическим методикам и их валидации, описание свойств примесей.

Необходимо представить спецификацию из раздела 3.2.P.5.1.

Необходимо представить табличное резюме анализов серии из раздела 3.2.P.5.4 с графическим сопровождением (если применимо).

2.3.P.6 Стандартные образцы и материалы (наименование, лекарственная форма)

Необходимо включить сведения из раздела 3.2.P.6 (табличные данные, если применимо).

2.3.P.7 Система контейнер/укупорка (наименование, лекарственная форма)

Необходимо включить краткое описание и обсуждение сведений, представленных в разделе 3.2.P.7.

2.3.P.8 Стабильность (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить резюме проведенных исследований (условия, серии, аналитические методики) и краткое обсуждение результатов и выводов исследований стабильности и анализа данных. Заключение о предлагаемых условиях хранения и сроке годности, а также, если применимо, условиях хранения и сроке годности восстановленного (готового к применению) лекарственного препарата.

Необходимо представить табличное резюме результатов изучения стабильности из раздела 3.2.P.8.3 с графическим представлением (если применимо).

Необходимо представить пострегистрационный протокол изучения стабильности (см. раздел 3.2.P.8.2).

2.3.A Приложения

2.3.A.1 Производственные площадки и оборудование (наименование, производитель)

Биотехнологические лекарственные препараты:

Необходимо представить резюме о производственной площадке, описанной в разделе 3.2.A.1.

2.3.A.2 Оценка безопасности посторонних агентов (название, лекарственная форма, производитель)

Необходимо представить анализ мер, принятых для контроля над эндогенными и посторонними агентами при производстве.

Необходимо предоставить табличное резюме по факторам редукции при очистке от вирусов (см. раздел 3.2.A.2).

2.3.A.3 Вспомогательные вещества

2.3.R Региональные сведения

Необходимо включить краткие сведения, характерные для региона, описанные в разделе 3.2.R (если применимо).

Модуль 2.4. Доклинический обзор

Доклинический обзор должен представлять собой комплексный всесторонний анализ сведений, содержащихся в ОТД. Объем такого обзора, как правило, не должен превышать 30 страниц.

Общие вопросы

Доклинический обзор должен представлять собой комплексную объективную оценку результатов фармакологических, фармакокинетических и токсикологических исследований лекарственного препарата. Если имеются соответствующие руководства по проведению таких исследований, то необходимо их учитывать, а любое отклонение от них следует проанализировать и обосновать. Необходимо проанализировать и обосновать стратегию проведения доклинических исследований. Необходимо указать на соответствие представленных исследований требованиям GLP. Необходимо указать на любую взаимосвязь доклинических данных с показателями качества лекарственного препарата, результатами клинических исследований или эффектами, отмеченными для родственных лекарственных препаратов, если таковая обнаружена.

За исключением лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, необходимо дать оценку примесям и продуктам деградации, содержащимся в фармацевтической субстанции и лекарственном препарате, и сопроводить ее информацией об их потенциальных фармакологических и токсикологических эффектах. Такая оценка должна служить частью обоснования предлагаемых пределов содержания примесей в фармацевтической субстанции и лекарственном препарате и содержать перекрестные ссылки на документацию по качеству. Необходимо проанализировать последствия любых изменений хиральности, химической формы и профиля примесей между соединением, использовавшимся в доклинических исследованиях, и лекарственным препаратом, выпускаемым в оборот. Для лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, необходимо оценить сопоставимость материалов, использовавшихся в доклинических и клинических исследованиях и лекарственном препарате, выпускаемым в оборот. Если в состав лекарственного препарата входит новое вспомогательное вещество, то необходимо представить оценку данных о его безопасности.

Необходимо принять во внимание значимую научную литературу и свойства родственных лекарственных препаратов. Если вместо результатов проведенных заявителем исследований используются подробные ссылки на научную литературу, то их необходимо сопроводить соответствующим обоснованием, включающим анализ дизайна исследований и любых отклонений от имеющихся руководств. Кроме того, необходимо также обсудить доступность данных о качестве серий фармацевтической субстанции, использовавшихся в исследованиях, на которые ссылается заявитель.

Доклинический обзор должен содержать соответствующие ссылки на табличные резюме в следующей форме: (Таблица Х.Х., номер исследования/отчета).

Содержание и структура

Доклинический обзор необходимо представить в следующей последовательности:

1. Обзор стратегии доклинических исследований
2. Фармакология
3. Фармакокинетика
4. Токсикология
5. Комплексный обзор и выводы
6. Перечень ссылок на литературные источники

Необходимо оценить исследования, проведенные в целях установления фармакодинамических эффектов, механизма действия и потенциальных нежелательных явлений, и представить заключение о значимости возникших проблем.

При оценке данных о фармакокинетике, токсикокинетике и метаболизме следует рассмотреть соответствие использовавшихся аналитических методик, фармакокинетических моделей и производных параметров. Также может потребоваться привести перекрестные ссылки на более подробное рассмотрение отдельных вопросов в рамках фармакологических или токсикологических исследований (например, влияния патологических состояний, физиологических изменений, выработки антител к лекарственному препарату, межвидовые аспекты токсикокинетических данных). Необходимо проанализировать противоречивые данные. Необходимо проанализировать результаты межвидового сравнения метаболизма и системной экспозиции лекарственного препарата у человека и животных (AUC , C_{max} и другие значимые параметры); следует осветить такие вопросы, как ограничения и применимость результатов доклинических исследований при прогнозировании потенциальных нежелательных явлений у человека.

Необходимо оценить начало, тяжесть и продолжительность токсических эффектов, зависимость их от дозы и степень обратимости (или необратимости), видоспецифичные и половые различия, а также проанализировать важные свойства, особенно в отношении:

- a) фармакодинамики
- b) токсических признаков
- c) причин смерти
- d) обнаруженных патологических изменений
- e) генотоксической активности (химическая структура соединения, механизм его действия, а также связь с известными генотоксичными соединениями)

- f) канцерогенного потенциала во взаимосвязи с химической структурой рассматриваемого соединения, его связи с известными канцерогенами, его генотоксическим потенциалом, а также данными о его воздействии на организм
- g) канцерогенного риска для человека (при наличии данных эпидемиологических исследований, последние необходимо учитывать)
- h) фертильности, эмбрио-фетального развития, пре- и постнатальной токсичности
- i) исследований на неполовозрелых животных
- j) последствий применения препарата до и во время беременности, в период грудного вскармливания и раннего развития ребенка
- k) местной переносимости
- l) прочих токсикологических исследований и (или) исследований, направленных на решение определенных проблем.

Анализ результатов токсикологических исследований необходимо проводить в логическом порядке таким образом, чтобы все значимые данные, поясняющие определенный эффект и (или) явление, были собраны воедино. При рассмотрении возможности экстраполяции данных, полученных у животных, на человека необходимо учитывать следующее:

- a) исследованные виды животных
- b) количество исследованных животных
- c) исследованные пути введения
- d) исследованные дозы
- e) продолжительность лечения или исследования
- f) системные экспозиции у видов животных, участвовавших в токсикологических исследованиях, при дозе, не оказывающей явного нежелательного действия (NOAEL), и при токсических дозах, применительно к экспозиции у человека при применении лекарственного препарата в максимальной рекомендуемой дозе для человека. Рекомендуется представить таблицы или графики, обобщающие такие данные.
- g) влияние фармацевтической субстанции, выявленное в доклинических исследованиях, по отношению к ожидаемому влиянию на человека.

Если вместо проведения экспериментов на целых животных используются альтернативные подходы, необходимо подтвердить их научную обоснованность.

В комплексном обзоре и выводах необходимо точно описать свойства лекарственного препарата у человека, установленные в доклинических исследованиях, и прийти к логическим, хорошо аргументированным

выводам, свидетельствующим о безопасности рассматриваемого лекарственного препарата при предлагаемом клиническом применении. Учитывая результаты фармакологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, необходимо проанализировать значение результатов доклинических исследований для безопасного применения лекарственного препарата у человека (т.е. в соответствии с информацией о препарате).

Модуль 2.5. Клинический обзор

Предисловие

Цель клинического обзора — представить критический анализ клинических данных в ОТД. В обзоре необходимо сослаться на регистрационные данные, содержащиеся в подробном клиническом резюме, отчетах об отдельных клинических исследованиях (Приложение № 1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, далее — «Требования к отчету о клиническом исследовании») и прочих значимых отчетах; однако, прежде всего, в нем необходимо представить выводы и следствие указанных данных, а не перечисление их. В частности, в клиническом резюме необходимо дать подробное обобщение фактов клинических данных ОТД, а в клиническом обзоре — представить лаконичное обсуждение и интерпретацию этих данных наряду с иными значимыми сведениями (например, данные, полученные на животных, или вопросы качества лекарственного препарата, которые могут иметь клиническое значение).

Клинический обзор, прежде всего, предназначен для пользования регуляторными органами при экспертизе клинического раздела регистрационного досье. Обзор также применяется в качестве обобщенных клинических данных экспертами, проводящими экспертизу других разделов регистрационного досье. В клиническом обзоре необходимо представить преимущества и недостатки программы разработки лекарственного препарата и результатов исследования; проанализировать пользу и риски при предлагаемом применении лекарственного препарата и описать, как полученные результаты подтверждают правильность ключевых разделов информации о назначении.

Для достижения указанных целей в клиническом обзоре следует:

- a) описать и разъяснить общий подход к клинической разработке лекарственного препарата, включая важные решения относительно дизайна исследований;
- b) оценить качество дизайна и проведения исследований, а также дать заключение о соответствии требованиям GCP;
- c) представить краткий клинический обзор, включая важные ограничения (например, недостаточность сравнительных исследований с особо значимым лекарственным препаратом сравнения или отсутствие сведений об определенных группах пациентов, необходимых конечных точках или о применении в составе комбинированной терапии);
- d) дать оценку пользы и рисков на основании результатов соответствующих клинических исследований, включая пояснение, каким образом данные об эффективности и безопасности обосновывают предложенную дозу и показание к применению, а также оценку того, как сведения о назначении

препарата и другие подходы будут способствовать повышению пользы и снижению рисков;

- e) рассмотреть определенные вопросы эффективности и безопасности, возникшие в ходе разработки, и способы их оценки и решения;
- f) рассмотреть нерешенные проблемы, объяснить, почему их нельзя рассматривать в качестве препятствий для регистрации лекарственного препарата, а также описать пути их решения;
- g) объяснить, на чем основаны важные или необычные рекомендации по применению лекарственного препарата.

Клинический обзор должен быть относительно кратким документом (около 30 страниц). Однако его объем будет зависеть от величины досье. В целях обеспечения лаконичности и облегчения понимания в тексте рекомендуется использовать графики и краткие таблицы. В разделе не следует копировать данные, полностью представленные в каком-либо другом разделе, на более подробные данные, представленные в клиническом резюме или Модуле 5, рекомендуется делать перекрестные ссылки.

Содержание

- 2.5.1 Обоснования разработки лекарственного препарата
- 2.5.2 Обзор биофармации
- 2.5.3 Обзор клинической фармакологии
- 2.5.4 Обзор эффективности
- 2.5.5 Обзор безопасности
- 2.5.6 Заключение о пользе и рисках
- 2.5.7 Ссылки на литературу

Подробное обсуждение содержания разделов клинического обзора

2.5.1 Обоснование разработки лекарственного препарата

При описании оснований разработки лекарственного препарата следует:

- a) определить фармакологический класс лекарственного препарата;
- b) описать клинические/патофизиологические состояния, на профилактику, лечение или диагностику (целевое показание) которых направлен лекарственный препарат;
- c) включить краткий обзор основных методов лечения, в настоящее время используемых у целевой популяции;
- d) кратко обобщить научные предпосылки проведения исследований лекарственного препарата по показанию(ям), которое(ые) изучалось(ись);
- e) кратко описать программу клинической разработки лекарственного препарата, включая проводимые и запланированные клинические исследования, а также представить обоснование решения о подаче заявления о регистрации на текущем этапе программы. Кратко описать план использования результатов клинических исследований, проведенных в других странах;
- f) описать и объяснить соответствие или несоответствие дизайна, проведения и анализа результатов исследований современным стандартным подходам. Следует приводить ссылки на соответствующую литературу. Необходимо указать на регламентирующие документы и наличие научного консультирования (по крайней мере, того региона(ов), в котором обзор подается на экспертизу) с указанием, как выполнялись полученные рекомендации. Необходимо ссылаться на официальные рекомендательные документы (например, протоколы официальных совещаний, официальные руководства, письма уполномоченных органов), включая при этом копии в раздел ссылок Модуля 5.

2.5.2 Обзор биофармацевтических свойств

Целью настоящего раздела является критический анализ всех важных аспектов, связанных с биодоступностью, которые могут повлиять на эффективность и (или) безопасность состава лекарственного препарата,

выпускаемого в оборот (например, соответствие лекарственной формы/дозировки, различия между составом лекарственного препарата, выпускаемого в оборот, и составом, изученным в клинических исследованиях, а также влияние приема пищи на экспозицию лекарственного препарата).

2.5.3 Обзор клинической фармакологии

Целью настоящего раздела является критический анализ фармакокинетических (ФК), фармакодинамических (ФД) и соответствующих данных *in vitro*, представленных в ОТД. При анализе необходимо рассмотреть все значимые данные и объяснить, почему и как они подтверждают правильность сделанных выводов. При анализе следует обратить внимание на необычные результаты и известные или потенциальные проблемы либо отметить отсутствие таковых. В разделе необходимо рассмотреть:

- а) фармакокинетику (ФК), например, сравнительную ФК у здоровых субъектов, пациентов и особых групп; ФК, связанную с эндогенными (например, возраст, пол, раса, почечная и печеночная недостаточность) и экзогенными (например, курение, сопутствующая терапия, диета) факторами; скорость и степень абсорбции; распределение, включая связь с белками плазмы; пути метаболизма, включая влияние потенциального генетического полиморфизма и образование активных и неактивных метаболитов; экскрецию; зависимость от времени изменения ФК-показателей; вопросы стереохимии; клинически значимые ФК-взаимодействия с другими лекарственными препаратами или другими веществами;
- б) фармакодинамику (ФД), сведения о механизме действия, например, связывание с рецепторами; начало и (или) окончание действия; взаимосвязь благоприятных и неблагоприятных ФД-эффектов с дозой или концентрацией в плазме (т.е. взаимосвязь ФК и ФД); ФД-обоснование предложенной дозы и режима дозирования; клинически значимые ФД-взаимодействия с другими лекарственными препаратами или веществами; возможные генетические различия в реакции организма на действие лекарственного препарата.
- в) интерпретацию результатов и последствий исследований иммуногенности, клинических микробиологических исследований и других ФД-исследований лекарственных препаратов того же класса, представленных в разделе 2.7.2.4 клинического резюме.

2.5.4 Обзор эффективности

Целью настоящего раздела является критический анализ клинических данных, затрагивающих эффективность лекарственного препарата в целевой популяции. Необходимо проанализировать все значимые данные: и положительные, и отрицательные — и необходимо объяснить, каким образом

указанные данные обосновывают предложенные показания и рекомендации по применению. Необходимо обозначить исследования, значимые для оценки эффективности, а также указать причины, не позволяющие считать некоторые явно надлежащие и хорошо контролируемые исследования значимыми для оценки эффективности. Необходимо перечислить досрочно прекращенные исследования и рассмотреть их влияние на оценку эффективности.

Необходимо, как правило, рассмотреть следующие вопросы:

- a) значимые характеристики популяции пациентов, включая демографические факторы; стадию заболевания и другие потенциально важные ковариаты; все значимые популяции пациентов, исключенные из ключевых исследований; а также участие детей и пожилых лиц. Необходимо проанализировать различия между исследованной(ыми) популяцией(ями) и популяцией, которая, как ожидается, будет принимать лекарственный препарат после его выпуска в оборот.
- b) последствия использованных дизайнов исследований, включая отбор пациентов, длительность исследований и выбор конечных точек и контрольных(ой) групп(ы). Конечным точкам, в отношении которых имеется ограниченный опыт, необходимо уделить особое внимание. Необходимо обосновать использование суррогатных конечных точек. Необходимо также проанализировать валидацию всех использованных шкал.
- c) если для подтверждения эффективности проводились исследования не меньшей эффективности, необходимо подтвердить, что они обладали аналитической чувствительностью, и обосновать границу не меньшей эффективности.
- d) статистические методы и все ограничения, которые могли повлиять на интерпретацию результатов исследования (например, важные изменения дизайна исследования, включая оценки конечных точек и запланированных анализов, по сравнению с описанными в исходном протоколе; обоснование всех незапланированных анализов; процедуры обращения с недостающими данными; а также коррекции при множественных конечных точках).
- e) сходства и различия результатов между исследованиями или между подгруппами пациентов одного исследования, а также их влияние на интерпретацию данных по эффективности.
- f) наблюдавшуюся зависимость между эффективностью, дозой и режимом дозирования по каждому показанию к применению как во всей популяции, так и в различных подгруппах пациентов.
- g) обоснование применимости (при необходимости) данных, полученных в другом регионе.

- h) данные по эффективности лекарственных препаратов, предназначенных для длительного применения, подтверждающие наличие длительной поддерживающей эффективности и определяющие длительный режим дозирования. Необходимо рассмотреть возможность развития привыкания.
- i) данные (при наличии), предполагающие, что результаты лечения могут быть улучшены посредством мониторинга концентрации лекарственного препарата в плазме, и документацию об оптимальном диапазоне концентрации в плазме.
- j) клиническую значимость величины наблюдавшихся эффектов.
- k) если использовались суррогатные конечные точки, необходимо указать характер и величину ожидаемой клинической пользы и основания подобных предположений.
- l) эффективность в особых группах пациентов. Если при недостаточных клинических данных заявлена эффективность в определенной популяции, необходимо, опираясь на эффекты в общей популяции, обосновать такую экстраполяцию эффективности.

2.5.5 Обзор безопасности

Целью настоящего раздела является критический анализ данных по безопасности, с описанием того, как результаты подтверждают и обосновывают предложенные рекомендации по применению. При критическом анализе безопасности необходимо рассмотреть:

- a) нежелательные явления, характерные для фармакологического класса. Необходимо описать подходы, использованные для мониторинга аналогичных явлений.
- b) специальные подходы при мониторинге определенных нежелательных явлений (например, офтальмологических, удлинения интервала Q–T).
- c) значимые токсикологические данные на животных и данные о качестве лекарственного препарата. Необходимо рассмотреть полученные данные, которые влияют или могут повлиять на оценку безопасности при клиническом применении.
- d) особенности популяции пациентов и величину экспозиции как для исследуемого лекарственного препарата, так и для контрольной терапии. Необходимо принимать во внимание ограниченность базы данных по безопасности (например, обусловленную критериями включения/невключения и демографическими характеристиками субъектов исследования), а также подробно рассмотреть последствия такой ограниченности для прогнозирования безопасности лекарственного препарата, находящегося на рынке.
- e) обычные и несерьезные нежелательные явления со ссылкой в клиническом резюме на таблицы этих явлений, возникавших как при

применении исследуемого лекарственного препарата, так и контролей. Обсуждение должно быть емким, уделяющим основное внимание явлениям с относительно высокой частотой возникновения (частота которых выше, чем у плацебо), а также тем, которые проявлялись при лечении активным контролем или другими лекарственными препаратами рассматриваемого терапевтического класса. Особый интерес представляют явления, которые при применении исследуемого лекарственного препарата по сравнению с активным контролем значительно более (или менее) частые или вызывают значительно бóльшие (или меньшие) опасения (учитывая длительность и тяжесть наблюдаемых явлений).

- f) серьезные нежелательные явления (в клиническом резюме необходимо дать перекрестные ссылки на соответствующие таблицы). В настоящем разделе необходимо рассмотреть абсолютное количество и частоту развития серьезных нежелательных явлений, включая смерть и прочие важные нежелательные явления (например, при которых лекарственный препарат отменяют или изменяют его дозу), а также проанализировать результаты, полученные при применении исследуемого лекарственного препарата по сравнению с контрольной терапией. Необходимо дать заключение относительно причинно-следственной связи (или отсутствия таковой) между перечисленными явлениями и исследуемым лекарственным препаратом. Необходимо также рассмотреть данные лабораторных исследований, свидетельствующих о реальных или потенциальных серьезных нежелательных явлениях.
- g) сходства и различия результатов между проведенными исследованиями и их влияние на интерпретацию данных по безопасности.
- h) все различия в частоте возникновения нежелательных явлений в подгруппах пациентов, разделенных, к примеру, по демографическим факторам, массе тела, сопутствующим заболеваниям, сопутствующей терапии или же полиморфному метаболизму.
- i) зависимость нежелательных явлений с дозой, режимом дозирования и продолжительностью лечения.
- j) долгосрочная безопасность;
- k) методы профилактики, смягчения и купирования нежелательных явлений;
- l) симптомы передозировки; потенциал развития лекарственной зависимости, синдрома «отмены» и злоупотребления лекарственным препаратом или указание на отсутствие таких опасений.
- m) мировой опыт медицинского применения. Необходимо кратко описать следующее:
 - величину мирового опыта,
 - все вновь выявленные или различающиеся данные по безопасности;

- все регуляторные действия, связанные с безопасностью;
- п) подтверждение применимости данных, полученных в другом регионе (если применимо).

2.5.6 Выводы о пользе и рисках

Преамбула

Цель настоящего раздела заключается в представлении емкой, целостной и понятно объясненной оценки пользы и рисков лекарственного препарата с точки зрения его целевого назначения. Оценка пользы и рисков основывается на соотнесении ключевых видов пользы и ключевых рисков лекарственного препарата. Под ключевыми видами пользы понимаются благоприятные эффекты, как правило, оцениваемые по первичным и прочим клинически важным конечным точкам в исследованиях в рамках программы разработки; ключевые риски — это неблагоприятные эффекты, важные с клинической точки зрения и (или) с точки зрения здоровья населения в связи с их частотой возникновения и (или) тяжестью. Выявление ключевых видов пользы и ключевых рисков препарата требует критической оценки всей совокупности сведений об эффективности и безопасности лекарственного препарата. Ключевыми видами пользы и рисков необязательно являются все виды пользы и рисков. Последующая оценка пользы и рисков зарегистрированных препаратов рассматривается в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Союза, в котором также используются понятия ключевых видов пользы и ключевых рисков.

При заполнении данного раздела необходимо учесть следующее:

- а) В разделе 2.5.6 необходимо рассмотреть те аспекты терапевтического контекста, пользы и рисков, описанных в последующих разделах, наиболее значимые для оценки пользы и рисков. Чтобы избежать ненужного повторения в данном разделе, необходимо использовать ссылки на более подробные сведения, представленные в других разделах досье.
- б) Если планируется несколько показаний к применению, заявитель должен определить, будет ли он рассматривать их в соответствующих разделах вместе или отдельно. Если показания рассматриваются отдельно, для каждого из них следует, используя заголовки, предусмотреть отдельный раздел (например, 2.5.6.1 «Пневмония» и 2.5.6.1 «Инфекция верхних дыхательных путей»).
- в) В некоторых случаях определенные эффекты лекарственного препарата можно обоснованно описать в качестве либо пользы, либо рисков, но их не следует рассматривать в качестве обоих.
- г) Данные о пользе и рисках могут проистекать из различных источников в различных популяциях. В случае целесообразности допускается представить агрегированные результаты. Заявитель должен объяснить

способ работы с различными источниками данных (например, исключение определенных исследований, стратегия объединения).

- e) Если целевая популяция отличается от исследованной популяции (например, если применялись стратегии обогащения), оценку пользы и рисков необходимо представить в отношении целевой популяции.
- f) При описании терапевтического контекста, пользы, рисков, а также оценки пользы и рисков допускается учитывать сведения о точке зрения пациентов¹.
- g) Заявители вправе по своему усмотрению использовать обобщающие таблицы и графики для объяснения клинической важности ключевых видов пользы и ключевых рисков, а также полученной оценки пользы и рисков.

2.5.6.1 Терапевтический контекст

В данном разделе необходимо кратко рассмотреть терапевтический контекст применения лекарственного препарата. Понятие «терапевтический контекст» (therapeutic context) характеризует заболевание или состояние, подлежащее лечению, целевую популяцию, а также пользы и риски имеющихся методов лечения². Необходимо рассмотреть важные ограничения в понимании состояния и неопределенности вокруг пользы и рисков имеющихся методов лечения. Если известны различия между значимыми субпопуляциями, их необходимо рассмотреть. Здесь не следует приводить сведения о пользе и рисках лекарственного препарата, поскольку их необходимо рассмотреть в разделах 2.5.6.2 и 2.5.6.3 соответственно.

2.5.6.1.1 Заболевания или состояние

В данном разделе приводится описание аспектов заболевания или состояния, являющихся наиболее значимыми для целевой популяции или имеющих наибольшее влияние на нее (например, заболеваемость, продолжительность, инвалидизация, смертность, качество жизни, обусловленное здоровьем). Рассмотрение следует сосредоточить на тех аспектах заболевания, которые будут фигурировать в предлагаемом показании к применению лекарственного препарата. В соответствующих случаях необходимо также рассмотреть социальные последствия заболевания или его последствия для здоровья населения (например, влияние недостаточной профилактики и контроля инфекционного заболевания).

¹ Сведения о взглядах пациентов описывают взгляды и предпочтения пациентов в отношении терапевтического контекста, пользы и рисков. Эти сведения можно получить непосредственно от пациентов или опосредованно от других заинтересованных лиц (например, родителей и ухаживающих лиц), используя качественные, количественные и описательные методы. Подробное представление этих сведений (при их наличии), следует включить в модуль 5.

² В целях раздела 2.5.6 понятие «терапия» включает как фармакологические, так и нефармакологические вмешательства, а также профилактические меры и диагностические средства. Кроме того, понятия «терапия» и «лечение» используются взаимозаменяемо.

2.5.6.1.2 Имеющиеся методы лечения

В данном разделе приводится описание основных методов лечения у целевой популяции (т.е. методы лечения, наиболее часто применяемые и (или) рекомендуемые в клинических руководствах) и медицинской потребности в новых методах лечения с позиций эффективности, безопасности, переносимости, удобства и предпочтительности (если применимо). В случае заболеваний, лечение которых осуществляется с помощью различных фармакологических классов, этот анализ допускается упростить, группируя и оставляя комментарии по фармакологическому классу. Допускается также рассмотреть другие вмешательства, используемые в целевой популяции, если их использование обосновано сложившейся клинической практикой и клиническими руководствами. Такие вмешательства могут предусматривать медицинские и хирургические процедуры, применение лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям и другие нефармакологические вмешательства (например, изменение рациона, физиотерапия). Допускается отметить основные различия в имеющихся методах лечения между регионами. Если никакие методы лечения для целевой популяции в настоящее время не доступны, на это необходимо указать.

2.5.6.2 Польза

Данный раздел содержит фактическое резюме данных о ключевых видах пользы, которые будут рассматриваться при оценке пользы и рисков лекарственного препарата. Польза — это благоприятные эффекты лекарственного препарата. В некоторых случаях пользу можно описать с помощью комбинации конечных точек исследования (например, польза от улучшения контроля над бронхиальной астмой, описываемой с помощью частоты обострений и госпитализаций, а также числа астматических летальных исходов). Если основой оценки пользы являе(ю)тся суррогатная(ые) конечная(ые) точка(и), необходимо объяснить способность суррогатной точки прогнозировать клиническую пользу и основание такого ожидания. К пользе также могут относиться важные характеристики лекарственного препарата, такие как удобство (например, более удобный режим дозирования и путь введения), которые могут повышать приверженность, или польза, которая влияет на лиц, помимо пациента (например, население получает пользу от вакцины вследствие коллективного иммунитета).

При **выявлении** ключевых видов пользы лекарственного препарата необходимо учесть следующие характеристики:

- клиническую важность пользы (например, увеличение продолжительности жизни, излечение, модификация течения заболевания, симптоматическое облегчение, увеличение приверженности пациента, улучшение функции или качества жизни, профилактика прогрессирования

заболевания, профилактика инфекционного заболевания, постановка диагноза);

- величину абсолютной разности в частоте эффекта в исследуемой популяции и контрольной(ых) популяции(ях); в некоторых случаях информативно также представление разности в относительных по отношению к контролю величинах (например, если частота ответа в группе препарата составила 20 %, а в контрольной группе 8 %, абсолютная разность составляет 12 % (т.е. 20 % – 8 %), а относительный эффект равен 2,5 (т.е. 20 %/8 %)).

При **описании** каждого ключевого вида пользы, помимо вышеуказанных пунктов, иногда целесообразно также рассмотреть следующее:

- а) временные характеристики ключевого вида пользы (например, время наступления, продолжительность действия препарата во времени);
- б) вариабельность ключевого вида пользы, принимая во внимание соответствующие субпопуляции, такие как определенные по возрасту, полу, этнической принадлежности, функции органа, тяжести заболевания или генетическому полиморфизму.

Данный раздел должен также содержать анализ преимуществ, ограничений и неопределенности доказательства, касающегося каждого ключевого вида пользы и последствий этих сведений. Возможно рассмотрение следующих факторов сообразно обстоятельствам:

- а) вопросов дизайнов исследований (например, превосходство или не меньшая эффективность по отношению к активному контролю, превосходство над плацебо, ослепление, отсутствие контроля);
- б) полноты сбора данных и продолжительности последующего наблюдения;
- с) числа клинических исследований и согласованности результатов между исследованиями;
- д) зависимости между экспозицией (например, концентрацией лекарственного препарата в крови) и пользой;
- е) обобщаемости результата клинического исследования для клинической практики (например, клинически важные различия между исследуемой популяцией и целевой популяцией);
- ф) надежности суррогатных конечных точек (при их использовании) прогнозировать пользу у целевой популяции.

2.5.6.3 Риски

Данный раздел содержит фактическое резюме данных о ключевых рисках, которые будут рассматриваться при оценке пользы и рисков лекарственного препарата. К рискам относятся нежелательные явления и прочие неблагоприятные эффекты, связанные с лекарственным препаратом. К рассматриваемым рискам также относятся лекарственные взаимодействия;

риски, выявленные в доклинических исследованиях; риски для лиц, помимо пациента (например, для плода, лиц, готовящих и вводящих лекарственный препарат); и риски, основанные на знаниях о фармакологическом классе или актуальных знаниях о препарате. Иногда целесообразно учитывать такие факторы, как потенциальное неправильное применение, злоупотребление и непредусмотренное применение препарата.

Ключевые риски, описываемые в настоящем разделе, могут не включать все риски, описанные в других разделах (например, плане управления рисками, информации о назначении). При **выявлении** ключевых рисков лекарственного препарата необходимо учесть следующие их характеристики:

- a) серьезность и (или) тяжесть,
- b) частоту,
- c) обратимость,
- d) переносимость.

При **описании** каждого ключевого риска, помимо вышеуказанных пунктов, иногда целесообразно также рассмотреть следующее:

- a) частоту, как правило, следует представить в виде абсолютной разности с контролем (например, плацебо, активным контролем) и в контексте фоновой частоты в популяции пациентов. В некоторых случаях информативно также представление разности в относительных по отношению к контролю величинах. Если частота в экспериментальной группе составляет 8 %, в контрольной группе — 5 %, то абсолютная разность равна 3 % (т.е. 8 % – 5 %), а относительный риск — 1,6 (т.е. 8 %/5 %);
- b) способность отслеживать, минимизировать риски или управлять ими;
- c) вариабельность ключевого риска, принимая во внимание соответствующие субпопуляции, такие как определенные по возрасту, полу, этнической принадлежности, функции органа, тяжести заболевания или генетическому полиморфизму;
- d) временные характеристики нежелательного явления в исследуемой популяции (например, время наступления и разрешения, является ли частота явления наибольшей в начале лечения и впоследствии снижается, является относительно постоянной во времени или повышается при кумуляции экспозиции).

Данный раздел должен также содержать анализ преимуществ, ограничений и неопределенности доказательства, касающегося каждого ключевого риска и последствий этих сведений. Возможно рассмотрение следующих факторов сообразно обстоятельствам:

- a) вопросов дизайнов исследований (например, превосходство или не меньшая эффективность по отношению к активному контролю, превосходство над плацебо, ослепление, отсутствие контроля);
- b) достаточности оценки риска (например, число пациентов, число и дизайн исследований, продолжительность экспозиции, частота мониторинга);
- c) расследования(й) для прояснения вопросов безопасности, выявленных в ходе разработки (например, офтальмологическое расследование, проведенное для прояснения доклинических данных);
- d) полноты сбора данных и продолжительности последующего наблюдения;
- e) числа пациентов в соответствующих субпопуляциях, получивших планируемую дозу;
- f) механизма возникновения нежелательного явления (если известен), включая доклинические сведения и класс-эффекты;
- g) полноты сведений о характеристиках пациентов (например, анамнез курения, применение сопутствующих лекарственных препаратов), способных сказаться на риске;
- h) согласованности результатов между исследованиями;
- i) зависимости между экспозицией (например, концентрацией лекарственного препарата в крови) и риском;
- j) обобщаемости результата клинического исследования для клинической практики (например, клинически важные различия между исследуемой популяцией и целевой популяцией).

Необходимо также рассмотреть предлагаемый подход к управлению каждым ключевым риском, включая объяснение причин того, почему подход обеспечивает обоснованную уверенность в том, что риск поддается достаточному управлению. Повторение сведений из плана управления рисками необязательно. В определенных случаях обсуждение общего подхода к управлению рисками достаточно и допускается включить после идентификации и описания всех ключевых рисков.

2.5.6.4 Оценка пользы и рисков

Данный раздел должен содержать заключение заявителя об оценке пользы и рисков лекарственного препарата по предлагаемому(ым) показанию(ям). Он должен начинаться с емкого объяснения причин и оценочных суждений, использованных для оценки и взвешивания ключевых видов пользы и ключевых рисков. Кроме того, заявитель должен объяснить, как все неопределенности повлияли на интерпретацию данных, а также их влияние на оценку пользы и рисков.

При **описании** оценки пользы и рисков необходимо учесть следующие дополнительные аспекты:

- а) влияние терапевтического контекста на оценку, которое может включать сведения о точке зрения пациентов (при наличии). Это обсуждение должно состоять из следующего:

каким образом тяжесть заболевания и ожидаемая польза повлияли на приемлемость рисков терапии,

каким образом лекарственный препарат удовлетворяет медицинские нужды;

- б) ключевые аспекты управления рисками, являющиеся важными для получения положительной оценки пользы и рисков, такие как:

предлагаемая информация о препарате,

возможность беспрепятственного выявления неответчиков, позволяющая им быстро прекратить лечение,

прочие виды деятельности по управлению рисками, такие как реестры и ограниченные системы дистрибуции.

Существует множество подходов к проведению оценки пользы и рисков. Настоящее руководство не предписывает какой-либо определенный подход. Описательный подход, понятно излагающий интерпретацию данных и оценку пользы и рисков, как правило, достаточен. Заявитель вправе выбрать использование методов, количественно выражающих основные суждения и неопределенности в оценке. Допускается представить анализы, сравнивающие и (или) сопоставляющие пользу и риски с использованием представленных доказательств. Вместе с тем, перед использованием какого-либо метода заявитель должен определить его полезность, сложность, насколько устоялся метод и простоту интерпретации его результатов. В этой ситуации письменное резюме и объяснение выводов следует представить в данном разделе, а подробное описание методов и результатов следует включить раздел 2.5.6.5. Таблицы и рисунки допускается включить в данный раздел с целью подкрепления или обеспечения большей понятности основных положений и заключений.

При **описании** оценки пользы и рисков необходимо, как правило, рассмотреть следующее:

- а) влияние терапевтического контекста на оценку, включая то, как тяжесть заболевания и ожидаемая польза влияют на принятие рисков терапии и как лекарственный препарат будет вписываться в имеющиеся методы терапии. Это обсуждение допускается дополнить доступными сведениями о точке зрения пациентов;

- б) способность пациента или медицинского работника определять наступление планируемого эффекта лекарственного препарата, обеспечивая соответствующее ослабление рисков за счет отмены терапии у неответчиков;

с) ключевые аспекты предложенной информации о препарате и деятельности по управлению рисками, являющиеся важными для достижения положительной оценки пользы и рисков.

2.5.6.5 Приложение

В данном разделе допускается изложить подробное представление методов и результатов, использованных при оценке пользы и рисков, которые обобщены в разделе 2.5.6.4.

2.5.7 Ссылки на литературу

Необходимо представить список использованной литературы, составленный в соответствии с текущей редакцией Единых требований к рукописям, подаваемым в биомедицинские журналы, Международного комитета редакторов медицинских журналов (МКРМЖ, ICMJE)³ или системой, используемой в «Chemical Abstracts». Копии всех ссылок, цитированных в клиническом обзоре, необходимо представить в разделе 5.4 Модуля 5.

³ Первая редакция Единых требований к рукописям, подаваемым в биомедицинские журналы, была утверждена Ванкуверской группой и опубликована в 1979 г.

Модуль 2.6. Доклинические повествовательные и табличные резюме

Основной целью доклинических текстовых и табличных резюме является представление всестороннего фактического синопсиса доклинических данных. Интерпретация данных, клиническая значимость результатов, связь с аспектами качества лекарственного препарата, а также значение результатов доклинических исследований для безопасного применения лекарственного препарата (т.е. в соответствии с информацией о препарате).

Доклинические повествовательные резюме

Введение

Настоящее руководство призвано помочь авторам в подготовке повествовательных резюме доклинической фармакологии, фармакокинетики и токсикологии в приемлемом формате. В нем отсутствуют требования к перечню исследований и лишь определен формат представления полученных доклинических данных.

Ниже приведены последовательность и содержание разделов доклинического повествовательного резюме. Следует подчеркнуть, что ни один документ не способен описать все возможные варианты, поэтому наилучшим руководством по составлению приемлемого документа является здравый смысл и четкое представление о требованиях эксперта уполномоченного органа, осуществляющего оценку. Следовательно, при необходимости допускается изменять формат с целью наилучшего представления информации и облегчения понимания и анализа результатов.

По возможности необходимо проанализировать возрастные и половые эффекты. В соответствующих случаях необходимо включить значимые данные о стереоизомерах и (или) метаболитах. Последовательное использование единиц измерения на протяжении всех резюме облегчит их экспертизу. Также целесообразно привести таблицу преобразования одних единиц в другие.

В разделах «Обсуждение» и «Выводы» необходимо объединить сведения обо всех исследованиях и всех видах животных, использованных в экспериментах; кроме того, экспозицию у исследованных животных необходимо сопоставить с таковой у человека при назначении ему максимальных рекомендуемых доз.

Общее представление результатов

Порядок изложения информации внутри разделов

Исследования *in vitro* (при их наличии) должны предшествовать исследованиям *in vivo*. В необходимости обобщения результатов ряда исследований одного вида в разделах «Фармакокинетика» и «Токсикология» их необходимо упорядочить по видам животных, пути введения и продолжительности (начиная с наименьшей).

Порядок представления результатов по видам животных:

- a) Мыши
- b) Крысы
- c) Хомяки
- d) Прочие грызуны
- e) Кролики
- f) Собаки
- g) Нечеловекообразные приматы
- h) Прочие млекопитающие, не относящиеся к грызунам
- i) Немлекопитающие

Порядок представления результатов по путям введения:

- a) Предполагаемый путь введения человеку
- b) Пероральный
- c) Внутривенный
- d) Внутримышечный
- e) Внутривентриальный
- f) Подкожный
- g) Ингаляционный
- h) Местный
- i) Иной

Использование таблиц и рисунков

Несмотря на то, что доклинические повествовательные резюме должны преимущественно быть представлены в виде текста, некоторая содержащаяся в них сведения могут быть более эффективно и (или) более кратко изложены с помощью таблиц и рисунков. Примеры форм, которые допускается включать в повествовательные резюме, приведены в Приложении А.

С целью предоставления авторам свободы в определении оптимальной структуры повествовательных резюме таблицы и рисунки предпочтительно приводить по ходу текста. В качестве альтернативы их допускается сгруппировать вместе в конце каждого доклинического повествовательного резюме.

По тексту необходимо привести ссылки на табличные резюме в следующей форме: (таблица Х.Х., номер исследования/отчета).

Объем доклинических повествовательных резюме

Несмотря на то, что формальное ограничение объема доклинических повествовательных резюме отсутствует, рекомендуется, в целом, не

превышать общий объем 100–150 страниц по трем доклиническим повествовательным резюме.

Последовательность повествовательных резюме и табличных резюме

Рекомендуется следующий порядок:

- a) Введение
- b) Повествовательное резюме по фармакологии
- c) Табличное резюме по фармакологии
- d) Повествовательное резюме по фармакокинетике
- e) Табличное резюме по фармакокинетике
- f) Повествовательное резюме по токсикологии
- g) Табличное резюме по токсикологии

Содержание доклинических повествовательных и табличных резюме

2.6.1 Введение

Цель настоящего раздела — ознакомить эксперта с лекарственным препаратом и его предлагаемым клиническим применением. В него необходимо включить следующие ключевые элементы:

- a) Краткие сведения о структуре лекарственного препарата (рекомендуется представить структурную формулу) и его фармакологических свойствах;
- b) Сведения о предлагаемых показаниях, дозе и длительности применения.

2.6.2 Повествовательное резюме по фармакологии

Данные повествовательного резюме по фармакологии необходимо изложить в следующем порядке:

- a) Краткое резюме
- b) Первичная фармакодинамика
- c) Вторичная фармакодинамика
- d) Фармакологическая безопасность
- e) Фармакодинамические лекарственные взаимодействия
- f) Обсуждение и выводы
- g) Таблицы и рисунки (либо здесь, либо по тексту)

2.6.2.1 Краткое резюме

Необходимо представить краткое описание (приблизительно 2–3 страницы) основных результатов фармакологических исследований. Этот раздел необходимо начинать с краткого описания общей оценки фармакологических данных, обращая внимание на все значимые аспекты, такие как включение

и (или) исключение определенных данных (например, отсутствие экспериментальной животной модели).

2.6.2.2 Первичная фармакодинамика

Необходимо кратко описать и оценить результаты исследования первичной фармакодинамики*. Целесообразно соотнести фармакологические свойства рассматриваемого лекарственного препарата с имеющимися данными (например, селективностью, безопасностью, активностью и т.д.) других представителей этого класса.

2.6.2.3 Вторичная фармакодинамика

В настоящем разделе необходимо обобщить результаты исследования вторичной фармакодинамики* по системам органов (в соответствующих случаях) и дать им оценку.

2.6.2.4 Фармакологическая безопасность

В настоящем разделе необходимо обобщить и оценить результаты исследований фармакологической безопасности*. Если исследования вторичной фармакодинамики способствуют прогнозированию или оценке возможных нежелательных явлений у человека, то в некоторых случаях они могут внести свой вклад в оценку безопасности. В этом случае такие исследования вторичной фармакодинамики необходимо рассматривать совместно с исследованиями фармакологической безопасности.

2.6.2.5 Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

В настоящем разделе необходимо кратко описать исследования фармакодинамических лекарственных взаимодействий, если таковые проводились.

2.6.2.6 Обсуждение и выводы

В настоящем необходимо проанализировать оценку фармакологических исследований и рассмотреть значимость всех возникших затруднений.

2.6.2.7 Таблицы и рисунки

По ходу текста допускается включать таблицы и рисунки. В качестве альтернативы их можно представить в конце резюме.

2.6.3 Табличное резюме по фармакологии (см. приложение В)

2.6.4 Повествовательное резюме по фармакокинетике

Данные повествовательного резюме по фармакокинетике необходимо изложить в следующем порядке:

- a) Краткое резюме
- b) Методы анализа
- c) Абсорбция
- d) Распределение

- e) Метаболизм
- f) Выделение
- g) Фармакокинетические лекарственные взаимодействия
- h) Прочие фармакокинетические исследования
- i) Обсуждение и выводы
- j) Таблицы и рисунки (либо здесь, либо по тексту)

2.6.4.1 Краткое резюме

Необходимо представить краткое описание (приблизительно 2–3 страницы) основных результатов фармакокинетических исследований. Этот раздел необходимо начинать с краткого описания общей оценки фармакокинетических данных, обращая внимание, к примеру, на то, использовались ли те же виды и линии животных и штаммы микроорганизмов, что и в фармакологических и токсикологических исследованиях, а также были ли подобными или идентичными исследованные составы и лекарственные формы.

2.6.4.2 Методы анализа

В настоящем разделе необходимо представить краткое описание методов анализа биологических образцов, включая пределы обнаружения и количественного определения аналитической методики. По возможности, в нем следует рассмотреть данные валидации аналитического метода и стабильность биологических образцов. В последующих соответствующих разделах необходимо проанализировать возможное влияние различных методов анализа на интерпретацию результатов исследований.

2.6.4.3 Абсорбция

В настоящем разделе необходимо кратко описать следующее:

- a) Абсорбция (степень и скорость абсорбции, результаты исследований *in vivo* и *in situ*)
- b) Кинетические параметры, биоэквивалентность и (или) биодоступность (фармакокинетические исследования с использованием сыворотки, плазмы, крови)

2.6.4.4 Распределение

В настоящем разделе необходимо кратко описать следующее:

- a) Исследования распределения в тканях
- b) Связь с белками и распределение в клетках крови
- c) Исследования переноса через плаценту

2.6.4.5 Метаболизм (межвидовое сравнение)

В настоящем разделе необходимо кратко описать следующее:

- a) Химические структуры и количество метаболитов в биологических образцах
- b) Возможные пути метаболизма
- c) Пресистемный метаболизм (ЖКТ/эффекты «первого прохождения» через печень)
- d) Исследования метаболизма *in vitro*, включая исследования цитохрома P450
- e) Индукция и ингибирование ферментов

2.6.4.6 Выведение

В настоящем разделе необходимо кратко описать следующее:

- a) Пути и степень выведения
- b) Экскреция с грудным молоком

2.6.4.7 Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

В настоящем разделе необходимо кратко описать доклинические фармакокинетические исследования лекарственных взаимодействий (*in vitro* и (или) *in vivo*), если таковые проводились.

2.6.4.8 Прочие фармакокинетические исследования

В настоящем разделе необходимо кратко описать доклинические исследования на экспериментальных моделях заболевания (например, на животных с патологией почек), если таковые проводились.

2.6.4.9 Обсуждение и выводы

В настоящем разделе необходимо проанализировать фармакокинетические исследования и рассмотреть значимость всех возникших затруднений.

2.6.4.10 Таблицы и рисунки

По ходу текста допускается включать таблицы и рисунки. В качестве альтернативы их можно представить в конце резюме.

2.6.5 Табличное резюме по фармакокинетике (см. приложение В)

2.6.6 Повествовательное резюме по токсикологии

Данные повествовательного резюме по токсикологии необходимо изложить в следующем порядке:

- a) Краткое резюме
- b) Токсичность при однократном введении
- c) Токсичность при многократном введении
- d) Генотоксичность
- e) Канцерогенность

- f) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность
- g) Исследования на неполовозрелых животных
- h) Местная переносимость
- i) Прочие токсикологические исследования
- j) Обсуждение и выводы
- k) Таблицы и рисунки (либо здесь, либо по тексту)

2.6.6.1 Краткое резюме

Необходимо кратко, на нескольких страницах (обычно не более 6), описать основные результаты токсикологических исследований. Используя таблицу с перечислением основных токсикологических исследований, в разделе допускается указывать объем токсикологической оценки (в таблице не следует приводить результаты), например:

ПРОГРАММА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Вид и продолжительность исследования	Путь введения	Виды животных	Введенное соединение*
Токсичность однократном введении	при Внутрь внутривенно	и Крысы и мыши	Исходное вещество
Токсичность однократном введении	при Внутрь внутривенно	и Крысы и мыши	Метаболит X
Токсичность многократном введении	при		
1 месяц	Внутрь	Крысы и собаки	Исходное вещество
6 месяцев	Внутрь	Крысы	--
9 месяцев	Внутрь	Собаки	--
и т.д.			

* Столбец необходим, если исследуются метаболиты

Весь объем токсикологических исследований необходимо описать во взаимосвязи с предлагаемым клиническим применением. Необходимо указать GLP-статус исследований.

2.6.6.2 Токсичность при однократном введении

Необходимо очень кратко обобщить данные по токсичности при однократном введении, упорядочив их по видам животных и путям введения. В некоторых случаях целесообразно использовать табличное представление.

2.6.6.3 Токсичность при многократном введении (включая вспомогательные токсикокинетические данные)

Необходимо обобщить исследования, упорядочив их по видам животных, путям введения и продолжительности эксперимента, приводя краткие детали методологии и освещая важные результаты (например, характер и тяжесть токсического повреждения органа-мишени, взаимосвязь дозы (экспозиции) и эффекта, высшие нетоксические дозы и т.д.). В отношении второстепенных исследований допускается меньшая подробность (основные исследования — это определенные GLP-исследования, описанные в Руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов).

2.6.6.4 Генотоксичность

Исследования необходимо кратко описать в следующем порядке:

- a) Система клеток немлекопитающих *in vitro*
- b) Система клеток млекопитающих *in vitro*
- c) Система на млекопитающих *in vivo* (включая вспомогательные токсикокинетические данные)
- d) Прочие системы

2.6.6.5 Канцерогенность (включая вспомогательные токсикокинетические данные)

Необходимо кратко объяснить, как выбирались исследования, и указать основания выбора высоких доз. Отдельные исследования необходимо описать в следующем порядке:

- a) Длительные исследования (по видам животных, включая исследования по поиску диапазона доз, которые не подлежат включению в разделы по токсичности при многократном введении или фармакокинетике)
- b) Исследования средней или малой продолжительности (включая исследования по поиску диапазона доз, которые не подлежат включению в разделы по токсичности при многократном введении или фармакокинетике)
- c) Прочие исследования

2.6.6.6 Репродуктивная и онтогенетическая токсичность (включая исследования по поиску диапазона доз и вспомогательные токсикокинетические данные)

Исследования необходимо кратко описать в следующем порядке, приводя краткие сведения о методологии и освещая важные результаты:

- a) Фертильность и эмбриональное развитие
- b) Эмбрио-фетальное развитие
- c) Пре- и постнатальное развитие, включая материнскую функцию
- d) Исследования, в которых дозы вводились потомству (неполовозрелым животным) и (или) оценивались отдаленные последствия (если таковые проводились).

В случае изменения дизайнов исследований необходимо соответствующим образом изменить подзаголовки.

2.6.6.7 Местная переносимость

Если проводились исследования местной переносимости, необходимо кратко их описать, упорядочив по видам животных, путям введения и длительности, приводя краткие сведения о методологии и освещая важные результаты.

2.6.6.8 Прочие токсикологические исследования (при наличии)

Если проводились прочие исследования, необходимо кратко их описать. В соответствующих случаях необходимо представить обоснование их проведения.

- a) Антигенность
- b) Иммунотоксичность
- c) Исследования механизма действия (если данные не содержатся в других разделах)
- d) Лекарственная зависимость
- e) Исследования метаболитов
- f) Исследования примесей
- g) Прочие исследования

2.6.6.9 Обсуждение и выводы

В настоящем разделе необходимо проанализировать оценку токсикологических исследований и рассмотреть значимость всех возникших проблем. Рекомендуется использовать обобщающие таблицы и рисунки.

2.6.6.10 Таблицы и рисунки

По ходу текста допускается включать таблицы и рисунки. В качестве альтернативы их можно представить в конце резюме.

2.6.7 Табличное резюме по токсикологии (см. приложение В)

Руководство по составлению доклинического табличного резюме

Обобщающие таблицы по доклиническим данным в Общем техническом документе рекомендуется представлять согласно описанному в настоящем руководстве формату. При достаточном обосновании заявители вправе изменить формат, чтобы обеспечить наилучшее представление информации, а также облегчить понимание и оценку результатов.

Требования к объему доклинических исследований в настоящем руководстве не представлены, в нем даны лишь рекомендации по оформлению таблиц с результатами проведенных исследований. В зависимости от ситуации заявители вправе добавлять или исключать некоторые разделы из приведенного формата. В одном табличном формате допускается представлять результаты нескольких исследований. При необходимости допускается представить результаты одного исследования в нескольких табличных форматах.

Рекомендуемые форматы таблиц для доклинических табличных резюме приведены в Приложениях В и С ниже. В Приложении В приведены шаблоны, которые необходимо использовать при составлении таблиц. Шаблоны снабжены комментариями (курсивом), представляющими руководство по подготовке таблиц (при подготовке таблиц необходимо удалить сведения, выделенные курсивом). В Приложении С приведены примеры табличных резюме. Цель таких примеров — представить дополнительное руководство по предполагаемому содержанию и формату табличных резюме. Однако выбор наилучшего способа представления данных для каждого лекарственного препарата — обязанность заявителя. Авторам необходимо учитывать, что в некоторых регионах экспертиза табличных резюме (наряду с повествовательными резюме) является началом экспертизы доклинических данных. Представление данных в форматах согласно шаблонам и примерам должно обеспечивать достаточную степень детализации информации, необходимой эксперту, а также представлять емкий обзор взаимосвязанных сведений.

Результаты исследований на неполовозрелых животных необходимо представить в таблицах, используя шаблоны соответствующих видов исследований.

При подготовке таблиц для табличного доклинического резюме необходимо придерживаться порядка изложения сведений доклинических повествовательных резюме.

Приложение А. Примеры таблиц и рисунков для повествовательных резюме
Таблицы и рисунки Приложения А представлены исключительно в качестве примеров. Заявители должны обеспечить оформление таблиц и рисунков, используя подходящий лекарственному препарату формат.

В таблицы или текст необходимо включить ссылки на исследования.

В таблицы допускается включать статистические данные (при необходимости).

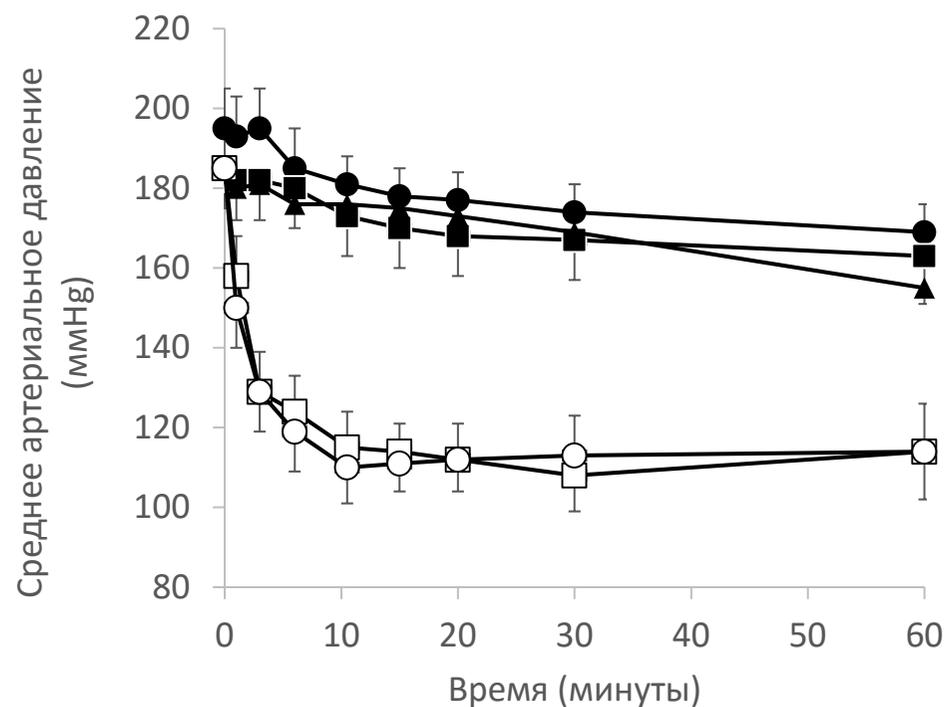
Таблица X

Связывание соединения X и его главных метаболитов, а также соединений сравнения с рецепторами X₂ и X₃ человека

Соединение	X ₂	X ₂	X ₃	X ₃
	K _{i1}	K _{i2}	K _{i1}	K _{i2}
	(нМЛЬ/Л)	(нМЛЬ/Л)	(нМЛЬ/Л)	(нМЛЬ/Л)
1	538	2730	691	4550
2	2699	100	2,0	181
3	578	14,4	141	10400
4	20	100	10,7	7,9
5	2100	3,1	281	28
6	7,5	8,4	44	2,8
7	3,11	3,76	1,94	1,93

K_{i1} и K_{i2} — соответственно высоко- и низкоафинные связывания (по результатам исследования №)

Рисунок X. Артериальное давление после многократного введения X крысам SHR^a



Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)

Артериальное давление после многократного введения X крысам SHR^a [Источник]. Гипотензивный эффект после 5-минутной (s) внутривенной инфузии солевого раствора в сравнении с X, 3 мг/кг, внутривенно в виде инфузии крысам SHR на фоне предварительной терапии (солевой раствор в дозе 1 мл/кг дважды в день внутрь в течение 7 (m) или 14 (p) дней или X, 25 мг/кг (внутрь), в течение 7 (l) или 14 (n) дней. Статистическая значимость при предварительной терапии солевым раствором — $p < 0,05$; все прочие точки после введения — $p < 0,01$. Значения представляют среднее \pm стандартная ошибка среднего.

^aSHR = крысы со спонтанной артериальной гипертензией (n=5 на группу).

Таблица X
Модель-независимые фармакокинетические параметры соединения X (у мышей) после однократного перорального введения в дозах 2, 10 и 30 мг/кг [ссылка]

Параметр (единицы)	Значения					
	Самцы			Самки		
Пол						
Доза (мг/кг)	2	10	30	2	10	30
C _{max} (нг/мл)	4,9	20,4	30,7	5,5	12,9	28,6
T _{max} (ч)	0,8	0,4	0,3	0,4	0,5	0,3
AUC _{0-t} (нг×ч/мл)	21,6	80,5	267	33,3	80,	298
AUC _{0-∞} (нг×ч/мл)	28,3	112	297	40,2	90	327

Фармакокинетические параметры для каждой временной точки определялись по результатам анализа плазмы, объединенной от трех животных

Таблица X
Экскреция радиоактивного материала после однократного введения [¹⁴C]X самцам мышей [ссылка]

Доза (мг/кг)/путь введения	Процент от введенной дозы		
	Моча*	Фекалии	
2,8 в/в	88,1±7,4	5,5±0,7	93,6±6,9
8,8 внутрь	89,4±4,7	6,9±1,4	95,3±3,4

Экскреция определялась на протяжении 168 ч после введения

Средние значения \pm SD (n=5 для перорального и 5 для внутривенного введения)

* включая радиоактивность в смывах с клеток (22,1 % после приема внутрь и 21,7 % после в/в).

+ включая радиоактивность в тушках животных

Таблица X. Концентрация радиоактивных материалов в тканях самцов крыс после однократного внутривенного введения [¹⁴C]X в дозе 1,75 мг/кг [ссылка]

Ткани	Концентрация (нг×экв.*/г)				
	1 ч	6 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Кровь	105	96,6	2,34	2,34	3,65
Плазма	142	175	3,12	НО	НО
Надпочечник и	656	49,2	14,3	9,63	НО
Костный мозг	359	31,5	НО	НО	НО
Головной мозг	116	9,37	НО	НО	НО
Глаза	124	28,9	4,69	НО	НО
Жировая ткань	490	44,0	10,2	6,25	5,47
Сердце	105	26,6	НО	НО	НО
Почки	1280	651	21,6	13,3	9,63
Толста кишка	570	2470	39,3	12,0	НО
Печень	875	380	133	87,7	64,6
Легкие	234	59,1	7,55	НО	НО

* нг эквивалентна X как свободного основания/г.

N=5 животных/временна точка

НО — не определялось.

Таблица X. Экскреция радиоактивного материала после однократного введения [¹⁴C]X самцам крыс [ссылки]

	Доза (мг/кг)/ путь введения	В процентах от введенной дозы			
		Моча	Фекалии	Желчь	Итого
1,75	в/в	61,3±9,3	30,3±4,1	–	95,2±5,0
1,75	внутри	57,4±3,8	37,0±3,4	–	95,2±1,5
2	внутри	72,3±0,8	26,9±1,9	–	99,5±1,1
20	внутри	23,5±6,3	0,5±0,2	76,0±5,9	100±0,8
220	внутри	67,1±9,0	24,8±5,0	–	93,3±6,8

Экскреция определялась на протяжении 168 ч у крыс Wistar: средние значения ±SD (n=5); – не определяли.

Итого включает радиоактивность в тушках животных и в смывах клеток.

Таблица X. Сравнительные фармакокинетические данные и системная экспозиция X после перорального введения мышам, крысам, собакам и пациентам [ссылка]

Вид животных (состав препарата)	Доза (мг/кг/сут)	Системная (плазменная) экспозиция		Ссылки
		C_{max} (нг/мл)	AUC (нг×ч/мл)#	
Человек (таблетки)	0,48 ^{\$}	36,7	557	X
Мыши (раствор)	8,8	68,9 (1,9)*	72,7 (0,2)*	Y
	21,9	267 (7,3)*	207 (0,5)*	
	43,8	430 (11,7)*	325 (0,7)*	
Крысы (раствор)	50	479 (13,0)*	1580 (2,8)*	Z
Собаки (раствор)	1,5	5,58 (0,2)*	15,9 (<0,1)*	V
	5	24,8 (0,7)*	69,3 (0,1)*	
	15	184 (5,0)*	511 (0,9)*	

Представлены данные по животным мужского и женского пола после ежедневного многократного перорального введения (в конце 60-дневного исследования у мышей, 14-дневного исследования у крыс и однолетнего исследования у собак). Данные для человека получены путем экстраполяции с данных по нормализованным дозам, полученным у пациентов мужского и женского пола при приеме 3 раза в сутки.

— AUC_{0-6} у мышей, AUC_{0-t} у крыс и собак и в дозе, нормализованной по $AUC_{0-t} \times 24$ у человека; \$ — вычислена по общей суточной дозе исходя из массы тела человека 50 кг; * — числа в круглых скобках представляют отношение экспозиций у животных к таковым значениям у человека.

Таблица X. Частота развития пролиферативных интерстициальных поражений клеток (Лейдига) у крыс [ссылка]

Поражение	Доза, группы			
	Контроль	3 мг/кг	30 мг/кг	100 мг/кг
Гиперплазия (только)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Аденома (только)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Аденома + Гиперплазия	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Всего*	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)

* Аденома и (или) гиперплазия

Приложение В. Шаблоны табличных доклинических резюме

Шаблоны табличных доклинических резюме

2.6.3 Фармакология

- 2.6.3.1 Обзор фармакологии
- 2.6.3.2 Первичная фармакодинамика*
- 2.6.3.3 Вторичная фармакодинамика*
- 2.6.3.4 Фармакологическая безопасность
- 2.6.3.5 Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

2.6.5 Фармакокинетика

- 2.6.5.1 Обзор фармакокинетики
- 2.6.5.2 Аналитические методы и отчеты о валидации*
- 2.6.5.3 Фармакокинетика: абсорбция после однократного введения
- 2.6.5.4 Фармакокинетика: абсорбция после многократного введения
- 2.6.5.5 Фармакокинетика: распределение по органам
- 2.6.5.6 Фармакокинетика: связь с белками плазмы
- 2.6.5.7 Фармакокинетика: исследование беременных и кормящих грудью животных
- 2.6.5.8 Фармакокинетика: прочие исследования распределения
- 2.6.5.9 Фармакокинетика: метаболизм *in vivo*
- 2.6.5.10 Фармакокинетика: метаболизм *in vitro*
- 2.6.5.11 Фармакокинетика: возможные пути метаболизма
- 2.6.5.12 Фармакокинетика: индукция/ингибирование ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты
- 2.6.5.13 Фармакокинетика: выведение
- 2.6.5.14 Фармакокинетика: выведение в желчь
- 2.6.5.15 Фармакокинетика: лекарственные взаимодействия
- 2.6.5.16 Фармакокинетика: прочее

2.6.7 Токсикология

- 2.6.7.1 Обзор токсикологии
- 2.6.7.2 Токсикокинетика: обзор токсикокинетических исследований
- 2.6.7.3 Токсикокинетика: обзор токсикокинетических данных
- 2.6.7.4 Токсикология: фармацевтическая субстанция

- 2.6.7.5 Токсичность при однократном введении
- 2.6.7.6 Токсичность при многократном введении: второстепенные исследования
- 2.6.7.7 Токсичность при многократном введении: основные исследования
- 2.6.7.8 Генотоксичность *in vitro*
- 2.6.7.9 Генотоксичность *in vivo*
- 2.6.7.10 Канцерогенность
- 2.6.7.11 Репродуктивная и онтогенетическая токсичность: второстепенные исследования
- 2.6.7.12 Репродуктивная и онтогенетическая токсичность: фертильность и раннее эмбриональное развитие до имплантации (основные исследования)
- 2.6.7.13 Репродуктивная и онтогенетическая токсичность: влияние на эмбрио-фетальное развитие (основные исследования)
- 2.6.7.14 Репродуктивная и онтогенетическая токсичность: влияние на пре- и постнатальное развитие, включая материнские функции (основные исследования)
- 2.6.7.15 Исследования на неполовозрелых животных**
- 2.6.7.16 Местная переносимость
- 2.6.7.17 Прочие токсикологические исследования

* Табличное резюме — на усмотрение заявителя. Таблицы и рисунки предпочтительно включать в доклиническое повествовательное резюме.

** Если проводились исследования на неполовозрелых животных, их результаты необходимо представить в таблицах, используя шаблоны соответствующих видов исследований, и расположить в разделе 2.6.7.15.

2.6.3.1 Фармакология**Обзор****Исследуемый материал: (1)**

<u>Вид исследования</u>	<u>Тест-система</u>	<u>Способ введения</u>	<u>Исследовательский центр</u>	<u>Исследования № (4)</u>	<u>Расположение Том</u>	<u>Раздел</u>
Первичная фармакодинамика						(3)
(2)						
Вторичная фармакодинамика						
Фармакологическая безопасность						
Фармакодинамические лекарственные взаимодействия						

Примечания: (1) Международное непатентованное наименование (МНН)

(2) В таблице должна иметься одна строка для каждого отчета по фармакологии в том же порядке, что и в ОТД. Отчеты, которые содержат Декларацию соответствия надлежащей лабораторной практике (GLP), следует отметить в сноске.

(3) Необходимо обозначить расположение технического отчета в ОТД.

(4) Или номер отчета (во всех таблицах).

**2.6.3.4 Фармакологическая
безопасность (1)**

Исследуемый материал: (2)

**Исследованные
системы
органов**

**Вид/линия
животных**

**Способ
введения**

**Дозы^а
(мг/кг)**

**Пол и
количество
в группе**

**Значимые
результаты**

**Соответствие
GLP**

**Исследования
№ (3)**

Примечания: (1) Необходимо обобщить все исследования фармакологической безопасности.

(2) Международное непатентованное наименование (МНН).

(3) Или номер отчета (во всех таблицах).

^а

Однократная доза, если не указано иное.

2.6.5.1**Фармакокинетика****Обзор****Исследуемый материал: (1)**

<u>Вид исследования</u>	<u>Тест-система</u>	<u>Способ введения</u>	<u>Исследовательский центр</u>	<u>Исследования №</u>	<u>Расположение Том</u>	<u>Раздел</u>
Абсорбция						(3)
(2)						
Распределение						
Метаболизм						
Экскреция						
Фармакокинетические лекарственные взаимодействия						
Другое						

Примечания: (1) Международное непатентованное наименование (МНН).

(2) В таблице должна иметься одна строка для каждого отчета по фармакокинетике в том же порядке, что и в ОТД. Отчеты, которые содержат Декларацию соответствия надлежащей лабораторной практике (GLP), следует отметить в сноске.

(3) Необходимо обозначить расположение технического отчета в ОТД.

**2.6.5.3 Фармакокинетика: абсорбция
после однократного введения**

Исследуемый материал: (1)

**Расположение в Том Раздел
ОТД:**

Исследования №

Вид животных

Пол (М/Ж)/Количество животных

(4)

Условия кормления

Носитель/лекарственная форма

Способ введения

Доза (мг/кг)

**Образец (например, цельная кровь,
плазма, сыворотка)**

Аналит

Методика (2)

Фармакокинетические параметры:

Дополнительные сведения: (3)

- Примечания:*
- (1) Международное непатентованное наименование (МНН).*
 - (2) Например, ВЭЖХ либо радиоизотопный анализ ^{14}C -меченного соединения с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика.*
 - (3) Например, краткие повествовательные результаты, видовые, половые различия, дозозависимость или специальные комментарии.*
 - (4) Для каждого проведенного исследования следует выделить один столбец. В качестве сравнения необходимо включить репрезентативные сведения о максимальной рекомендуемой дозе у человека.*
-

2.6.3.1 Фармакокинетика: абсорбция при многократном введении **Исследуемый материал:**

[Данные допускается представлять в виде таблиц, например, в формате раздела 2.6.5.3, если применимо]

Формат А

2.6.5.5 Фармакокинетика: распределение по органам

Исследуемый материал:

Расположение в Том **Раздел**
ОТД:
Исследование №

Вид животных:

Пол (М/Ж)/Количество животных:

Условия кормления:

Носитель/лекарственная форма:

Способ введения:

Доза (мг/кг):

Радионуклид:

Удельная активность:

Сроки отбора образцов:

Концентрация (единицы измерения)

Ткани/органы

T(1)

T(2)

T(3)

T(4)

T(5)

t_{1/2?}

Дополнительные сведения:

Альтернативный формат В

2.6.5.5 Фармакокинетика: распределение в органах

Исследуемый материал:

Расположение в Том Раздел

ОТД:

Исследование №

Вид животных:

Пол (М/Ж)/Количество животных:

Условия кормления:

Носитель/лекарственная форма:

Способ введения:

Доза (мг/кг):

Радионуклид:

Удельная активность:

Аналит/Методика (единицы):

Сроки отбора образцов:

Ткани/органы	<u>C₁</u>	<u>Последняя временная точка</u>
	<u>конц.</u> <u>T/П¹⁾</u>	<u>конц.</u> <u>T/П¹⁾</u> <u>Время</u> <u>AUC</u> <u>t_{1/2}?</u>

Дополнительные сведения:

¹⁾ [Ткани]/[Плазма]

2.5.5.6 Фармакокинетика: связывание с белками плазмы

Исследуемый материал:

Исследуемая система:

Соединение-мишень, тест-система и метод:

<u>Вид животных</u>	<u>Исследованные концентрации</u>	<u>% связывания</u>	<u>Исследование №</u>	<u>Расположение в ОТД</u>	
	<u>ии</u>	<u>я</u>		<u>Том</u>	<u>Раздел</u>

Дополнительные сведения:

Концентрация:

Молоко:

Плазма:

Молоко/плазма:

Новорожденные:

Дополнительные сведения:

Примечания к Таблице 2.6.5.7

- (1) Даже если данные получены по результатам исследований репродуктивной токсичности, их следует представить в этой таблице.
- (2) Международное непатентованное наименование (МНН).
- (3) Необходимо описать отобранные образцы тканей (например, плазма крови самки, концентрации у плода).

2.6.5.8 Фармакокинетика: прочие исследования распределения Исследуемый материал:

Метабол

изм

Фекалии

Дополнительные сведения:

Примечание: для сравнения необходимо включить данные у человека (при наличии).

2.6.5.10 Фармакокинетика: метаболизм *in vitro*

Исследуемый материал:

**Расположение в ОТД:
Исследование №**

Том

Раздел

Время

Концентрация:

Соединения

Исходное соединение

М-1

М-2

Дополнительные сведения:

Примечание: для сравнения необходимо включить данные у человека (при наличии).

2.6.5.11 Фармакокинетика: возможные метаболические пути

Исследуемый материал:

(Необходимо проиллюстрировать возможную схему метаболизма, указав виды животных, у которых отмечались метаболические реакции).

2.6.5.12 Фармакокинетика: индукция/ингибирование ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Исследуемый материал:

Расположение в ОТД:

Том

Раздел

Исследование №

Примечание: только доклинические исследования.

Вид исследования:

Методика:

Табличные результаты:

Дополнительные сведения:

2.6.5.14 Фармакокинетика: экскреция в желчь

Исследуемый материал:

[Данные допускается представлять в виде таблиц, например, в формате раздела 2.6.5.13, если применимо]

2.6.5.15 Фармакокинетика: лекарственные взаимодействия

Исследуемый материал:

Расположение в ОТД: Том Раздел

Исследование

№

Вид исследования:

Методика:

Табличные результаты:

Дополнительные сведения:

2.6.5.16 *Фармакокинетика: прочее*

Исследуемый материал:

Расположение в Том Раздел

ОТД:

Исследование №

Вид исследования:

Методика:

Табличные результаты:

Дополнительные сведения:

2.6.7.1**Токсикология****Обзор****Исследуемый материал: (1)**

	Вид и линия <u>животны</u>	Способ введени <u>я</u>	Длительност ь <u>дозирования</u>	<u>Доза</u> (<u>мг/кг^а</u>)	Соответст -вие <u>GLP</u>	Исследо- вательски <u>й центр</u>	Исследо -вание <u>№</u>	Расположени е	
<u>Вид исследования</u>	<u>х</u>	<u>я</u>	<u>дозирования</u>	<u>)</u>	<u>-вие GLP</u>	<u>й центр</u>	<u>№</u>	<u>Том</u>	<u>Раздел</u>
Токсичность при однократном введении	(2)							(3)	
Токсичность при многократном введении									
Генотоксичность									
Канцерогенность									
Эмбриотоксичност ь и репродуктивная токсичность									
Местная переносимость									
Прочие токсикологически е исследования									

Примечания: (1) Международное непатентованное наименование (МНН).

(2) *В таблице должна иметься одна строка для каждого отчета по токсикологии в том же порядке, что и в ОТД.*

(3) *Необходимо указать местоположение технического отчета в ОТД.*

^a Если не указано иное. Для токсичности при многократном введении необходимо указать NOAEL (дозу, не оказывающую явного нежелательного действия).

2.6.7.2
Токсикокинетика

Обзор токсикокинетических исследований

Исследуемый материал: (1)

Расположение:

<u>Вид исследования</u> (2)	<u>Тест-система</u>	<u>Способ введения</u>	<u>Доза (мг/кг)</u>	<u>Соответствие GLP</u>	<u>Исследование №</u>	<u>Том</u>	<u>Раздел</u>
--	----------------------------	-------------------------------	----------------------------	--------------------------------	------------------------------	-------------------	----------------------

- Примечания:*
- (1) Международное непатентованное наименование (МНН).*
 - (2) В таблице должна иметься одна строка для каждого отчета по токсикокинетике в том же порядке, что и в ОТД (раздел 3, Токсикология).*
 - (3) Необходимо указать местоположение технического отчета в ОТД.*

2.6.7.3 Токсикокинетика

Обзор токсикокинетических данных (2)

Исследуемый материал: (1)

- Примечания: (1) *Международное непатентованное наименование (МНН).*
- (2) *Необходимо составить 1–3-страничные резюме (таблицы и (или) рисунки) равновесных токсикокинетических данных в формате, способствующем межвидовым сравнениям, включая человека.*

2.6.7.4 Токсикология

Фармацевтическая субстанция

Исследуемый материал: (1)

<u>Серия №</u>	<u>Чистота (%)</u>	<u>Контролируемые примеси ()</u>	<u>Исследование №</u>	<u>Вид исследования</u>
ПРЕДЛАГАЕМАЯ <u>СПЕЦИФИКАЦИЯ:</u>				
(2)				(3)

- Примечания:
- (1) *Международное непатентованное наименование (МНН).*
 - (2) *Необходимо в приблизительном хронологическом порядке перечислить все промышленные серии лекарственного препарата, использованные в токсикологических исследованиях.*
 - (3) *Необходимо указать, в каких токсикологических исследованиях была использована каждая серия.*

2.6.7.5 Токсичность при однократном введении (1)

Исследуемый материал: (2)

<u>Вид/линия животных</u>	<u>Способ введения (носитель/состав препарата)</u>	<u>Дозы (мг/кг)</u>	<u>Пол и количество в группе</u>	<u>Наблюдавшаяся максимальная нелетальная доза (мг/кг)</u>	<u>Приблизительная летальная доза (мг/кг)</u>	<u>Значимые результаты</u>	<u>Исследование №</u>
---------------------------	--	---------------------	----------------------------------	--	---	----------------------------	-----------------------

Примечания: (1) Все исследования токсичности с однократным введением необходимо обобщить в том же порядке, что и ОТД. В целях указания особенностей, например, необычной продолжительности, скорости инфузии или возраста субъектов исследования следует пользоваться сносками.

(2) Международное непатентованное наименование (МНН).

2.6.7.6 Токсичность при многократном введении

Неосновные исследования (1)

Исследуемый материал: (2)

Вид животных х/ линия	Способ введения (носитель/с остав препарата)	Продолжительность введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	NOAEL^a (мг/кг)	Значимые результаты	Исследование №
------------------------------	---	-----------------------------------	---------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------	-----------------------

Примечания: (1) Все исследования токсичности с многократным введением (включая все токсикологические исследования по поиску диапазона доз), не являющиеся GLP-исследованиями, описанными в [руководстве ICH M3](#), следует обобщить в том же порядке, что и в ОТД.

(2) Международное непатентованное наименование (МНН).

^a — доза, не оказывающая явного нежелательного действия

2.6.7.7 (1) Токсичность при многократном введении (2)

Вид животных/линия:

Исходный возраст:

Дата первого введения:

Особенности:

Высшая нетоксическая доза:

Суточная доза (мг/кг)

Количество животных

Токсикокинетика: AUC () (4)

Значимые результаты

Умершие или забитые в состоянии агонии

Масса тела (%^a)

Потребление пищи (%^a)

Потребление воды ()

Клинические наблюдения

Офтальмоскопия

Электрокардиография

Название отчета:

Продолжительность введения:

Продолжительность последозового периода:

Способ введения:

Носитель/лекарственная форма:

Исследуемый материал: (3)

Исследование №

**Расположение в ОТД:
Том Раздел**

Соответствие GLP:

0 (Контроль)

М: Ж: М: Ж: М: Ж: М: Ж:

(5)

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный (6)

(7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

а В конце периода введения. Для контролей приведены средние групповые значения. Показана доля отличия опытных групп от контрольных. Статистическая значимость результатов основывается на фактических данных (а не на доле различий).

(продолжение)

2.6.7.7 (1) Токсичность при многократном введении

Исследование № (продолжение)

Суточная доза (мг/кг)	0 (Контроль)						
Количество животных	<u>М:</u> <u>Ж:</u>						
Гемограмма							
Биохимия сыворотки							
Анализ мочи							
Масса органов ^а (%)							
Макропатология							
Гистопатология							
Дополнительные исследования							
Последозовая оценка:							
Количество обследованных							
(8) (9)							

– Отсутствие значимых результатов.

(7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

а Указаны как абсолютные, так и относительные различия массы от контролей с их направлением. Число обозначает долю различия в абсолютных массах органов.

Примечания к таблице 2.6.7.7

- (1) Таблицы следует нумеровать по возрастанию, например, 2.6.7.7А, 2.6.7.7В, 2.6.7.7С и т.д.
- (2) Для каждого исследования токсичности с многократным введением, описанного в [руководстве ICH M3](#), следует предусмотреть отдельную таблицу, равно как и в отношении прочих исследований токсичности с многократным введением, рассматриваемых в качестве основных.
- (3) Международное непатентованное наименование (МНН).
- (4) Равновесная АUC, C_{max} , C_{SS} или прочие токсикокинетические сведения, подтверждающие результаты исследования. Если приведены данные других исследований, в сноске следует указать номер исследования.
- (5) **НЕОБХОДИМО ПРЕДСТАВИТЬ ЛИШЬ ЗНАЧИМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.** Если дополнительные параметры (отличные от указанных в шаблоне) проявляют значимые изменения, их следует включить в таблицы. В целом, представляют данные на конец периода введения; однако если в более ранних временных точках обнаруживались дополнительные значимые результаты, их также следует включить в документацию. В целях отражения дополнительных сведений об испытаниях или результатах допускается использовать сноски.
- (6) Или иная подходящая шкала.
- (7) Следует отразить методы статистических анализов.
- (8) Необходимо перечислить все параметры, отражающих изменения, обусловленные лекарственным препаратом. Настоящий раздел следует удалить, если исследование не включает последозовую оценку.
- (9) При необходимости сведения о животных, подвергнутых более ранней некропсии, следует представить отдельно.

2.6.7.8 (1) Генотоксичность: in vitro

Название отчета:

Исследуемый материал: (2)

Тест на индукцию:

Количество независимых методик:

Исследование №

Штаммы:

Количество повторных культур:

**Расположение в ОТД: Том
Раздел**

Метаболизирующая система:

**Количество проанализированных
клеток/культур:**

**Носители: Для исследуемого
материала:**

Для положительных контролей:

Соответствие GLP:

Обработка:

Дата обработки:

Цитотоксические эффекты:

Генотоксические эффекты:

Метаболическая
активация

Исследуемый
материал

Концентрация
или доза
((3))

Без активации

(4)

С активацией

*Примечания: (1) Таблицы следует нумеровать по возрастанию, например (например, 2.6.7.8А, 2.6.7.8В).
Результаты повторных испытаний следует отразить на следующих страницах.*

(2) Международное непатентованное наименование (МНН).

(3) Следует включить единицы.

(4) Если наблюдалась преципитация, об этом следует указать в сноске.

(5) Следует отразить методы статистических анализов.

(5) p <0,05; ** p <0,01.*

2.6.7.9 (1) Генотоксичность: in vivo

Название отчета:

Исследуемый материал: (2)

Тест на индукцию:

Схема введения:

Исследование №

Вид животных /линия:

Время отбора образцов:

**Расположение в ОТД: Том
Раздел**

Возраст:

Способ введения:

Исследованные клетки:

Носитель/лекарственная форма:

Соответствие GLP:

**Количество исследованных
клеток/животных:**

Дата введения:

Специальные условия:

**Токсические/цитотоксические
эффекты:**

Генотоксические эффекты:

Подтверждение экспозиции:

**Исследуемый
материал**

**Доза
(мг/кг)**

**Количество
животных**

Примечания: (1) *Таблицы должны нумероваться по возрастанию (например, 2.6.7.9А, 2.6.7.9В).*

(2) *Международное непатентованное наименование (МНН).*

(3) *Методы статистических исследований должны быть указаны*

(3) ** $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.*

2.6.7.10 (1) Канцерогенность**Вид животных/линия:****Исходный возраст:****Дата первого введения
препарата:****Обоснование выбора высокой
дозы: (3)****Специальные условия:****Суточная доза (мг/кг)****Пол****Токсикокинетика: AUC () (4)****Количество животных****В начале исследования****Количество погибших/забитых
в состоянии агонии****Забитых по окончании
исследования****Выживание(%)****Масса тела (%^a)****Потребление пищи (%^a)****Название отчета:****Длительность введения:****Способ введения:****Носитель/лекарственная форма:****Обращение с контрольными
группами:**

0 (Контроль)

МЖМЖМЖМЖ

(5)

Исследуемый материал: (2)**Исследование №****Расположение в ОТД: Том
Раздел****Соответствие GLP:**

(6) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

^a * На 6-м месяце. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

(продолжение)

2.6.7.10 (1) Канцерогенность Исследование № (продолжение)

Суточная доза (мг/кг)	<u>(Контроль)</u>		<u>0 (Контроль)</u>							
Количество обследованных	<u>М</u>	<u>Ж</u>	<u>М</u>	<u>Ж</u>	<u>М</u>	<u>Ж</u>	<u>М</u>	<u>Ж</u>	<u>М</u>	<u>Ж</u>
Количество животных <u>с опухолевыми</u> <u>поражениями:</u> (7)										

Значимые результаты:

Макропатология

Гистопатология

(неопухолевые поражения)

— Значимые результаты отсутствуют.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Примечания к таблице 2.6.7.10

- (1) Таблицы следует нумеровать по возрастанию: 2.6.7.10А, 2.6.7.10В и т.д. Для каждого исследования канцерогенности следует предусмотреть отдельную таблицу.
- (2) Международное непатентованное наименование (МНН).
- (3) Согласно руководству ICH S1C.
- (4) Равновесная АUC, C_{max} , C_{SS} или прочие токсикокинетические сведения, подтверждающие результаты исследования. Если приведены данные других исследований, в сноске следует указать номер исследования.
- (5) Если дополнительные параметры проявляют значимые изменения, их следует включить в таблицы. В целях отражения дополнительных сведений об испытаниях или результатах допускается использовать сноски.
- (6) Следует отразить методы статистических анализов.
- (7) Сначала необходимо перечислить опухолевые поражения, обусловленные лекарственным препаратом. Остальные опухолевые поражения следует перечислить по органам/тканям в алфавитном порядке.

2.6.7.11 Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

**Неосновные исследования
(1)**

**Исследуемый материал:
(2)**

Вид животных / линия	Способ введения (носитель/ <u>состав препарата</u>)	<u>Период введения</u>	<u>Дозы (мг/кг)</u>	<u>Количество на группу</u>	<u>Значимые результаты</u>	<u>Исследование №</u>
-----------------------------	--	-------------------------------	----------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------

Примечания: (1) Все исследования репродуктивной токсичности (включая все токсикологические исследования по поиску диапазона доз), не являющиеся GLP-исследованиями, описанными в руководстве ICH M3, следует обобщить в том же порядке, что и в ОТД. Однако поисковые исследования следует обобщить, используя более подробный шаблон.

(2) Международное непатентованное наименование (МНН).

2.6.7.12 (1) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность — фертильность и раннее эмбриональное развитие (до имплантации) (3)

План исследования соответствует ИСН 4.1.1?

Вид животных /линия:

Исходный возраст:

Дата первого введения:

Специальные условия:

Высшая нетоксическая доза:

F₀ Самцы:

F₀ Самки:

F₁ Приплод:

Суточная доза (мг/кг)

Самцы: Токсикокинетика: AUC () (4)

Количество обследованных

Количество умерших/забитых в состоянии агонии

Клинические наблюдения

Результаты некропсии

Масса тела (%^a)

Потребление пищи (%^a)

Среднее количество дней до спаривания

Название отчета:

Исследуемый материал: (2)

**Продолжительность введения:
М:**

День спаривания: (8) Ж:

День кесарева сечения:

Способ введения:

Носитель/лекарственная форма:

Исследование №

**Расположение в ОТД: Том
Раздел**

Соответствие GLP:

0 (Контроль)

Число спаривавшихся самцов

Число фертильных самцов (5)

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++Умеренный +++Выраженный (6)

(7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

^a Через 4 недели введения. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий). (продолжение)

2.6.7.12 (1) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследование № (продолжение)

Суточная доза (мг/кг)

0 (Контроль)

Самки Токсикокинетика: AUC () (4)

Количество обследованных

Количество умерших/забитых в состоянии агонии

Клинические наблюдения

Результаты некропсии

Масса тела до спаривания (%^a)

Масса во время гестации (%^a)

Потребление пищи до спаривания (%^a)

Потребление пищи во время гестации (%^a)

Среднее количество экстральных циклов/14 дней

Среднее количество дней до спаривания

Количество спермопозитивных самок

Количество беременных самок

Количество мертвых или полностью резорбировавшихся плодов

Среднее количество желтых тел

Среднее количество имплантаций

Средняя доля предимплантационных потерь

Среднее количество живых зигот

Среднее количество резорбций

Количество погибших зигот

Средняя доля постимплантационных потерь

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный
(6)

(7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

^a Перед спариванием или в конце беременности. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

Примечания к таблицам 2.6.7.12, 2.6.7.13 и 2.6.7.14

- (1) При проведении нескольких исследований данного вида Таблицы следует нумеровать по возрастанию: 2.6.7.12А, 2.6.7.12В, 2.6.7.13А, 2.6.7.13В и т.д.
- (2) Международное непатентованное наименование (МНН).
- (3) При использовании модифицированного плана исследования таблицы следует изменить соответствующим образом.
- (4) Равновесная АUC, C_{max} , C_{SS} или прочие токсикокинетические сведения, подтверждающие результаты исследования. Если приведены данные других исследований, в сноске следует указать номер исследования.
- (5) В НАСТОЯЩИХ ШАБЛОНАХ ПРИВЕДЕНЫ ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ ДОЛЖНО БЫТЬ ГИБКИ И СООТВЕТСТВОВАТЬ ОПТИМАЛЬНОМУ СТАТИСТИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ И ДИЗАЙНУ ИССЛЕДОВАНИЯ. Если дополнительные параметры проявляют значимые изменения, их следует включить в таблицы. В целях отражения дополнительных сведений об испытаниях или результатах допускается использовать сноски.
- (6) Или иная подходящая шкала.
- (7) Следует отразить методы статистических анализов.
- (8) Следует указать день спаривания, например, День 0 или День 1.

2.6.7.13 (1) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность — влияние на эмбрио-фетальное развитие (3)

План исследования соответствует ИСН 4.1.3?

Вид животных /линия:

Начальный возраст:

Дата первого введения:

Специальные условия:

Высшая нетоксическая доза

F₀ Самки:

F₁ Приплод:

Суточная доза(мг/кг)

Самки: Токсикокинетика: AUC () (4)

Количество беременных

Количество умерших/забитых в состоянии агонии (5)

Количество мертвых или полностью резорбировавшихся плодов в приплоде

Клинические наблюдения

Результаты некропсии

Масса тела (%^a)

Потребление пищи (%^a)

Среднее количество желтых тел

Среднее количество имплантаций

Название отчета:

Продолжительность введения:

День спаривания: (8)

День кесарева сечения:

Способ введения:

Носитель/лекарственная форма:

Исследуемый материал: (2)

Исследование №

**Расположение в ОТД: Том
Раздел**

Соответствие GLP:

0 (Контроль)

Средняя доля предимплантационных потерь

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++
Выраженный (6) G = день гестации

(7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

^a В конце периода введения. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

(продолжение)

2.6.7.13 (1) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Суточная доза (мг/кг)

0 (Контроль)

Приплод: Количество исследованных приплодов

Количество живых плодов

Среднее количество резорбций

Количество приплодов с мертвыми плодами

Средняя доля постимплантационных потерь

Средняя масса тела плода (г)

Распределение плодов по полу

Аномалии развития:

Общие внешние аномалии

Висцеральные аномалии

Скелетные аномалии

Всего пораженных плодов (приплодов)

– Отсутствие значимых результатов.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

2.6.7.14 (1) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность — влияние на пре- и постнатальное развитие, включая материнскую функцию (3)

План соответствует ICH 4.1.2?

Вид животных /линия:

Исходный возраст:

Дата первого введения:

Высшая нетоксическая доза:

F₀ Самки:

F₁ Самцы:

F₁ Самки:

Суточная доза (мг/кг)

F₀ Самки: Токсикокинетика: AUC () (4)

Количество беременных

Количество умерших/забитых в состоянии агонии

Количество мертвых или полностью резорбированных плодов в приплоде

Клинические наблюдения

Результаты некропсии

Гестационная масса тела (%^a)

Масса тела при лактации (%^a)

Название отчета:

Исследуемый материал: (2)

Продолжительность введения:

Исследование №

День спаривания: (8)

**Расположение в ОТД: Том
Раздел**

Способ введения:

Носитель/лекарственная форма:

Соответствие GLP:

**Приплоды отбракованные/
неотбракованные:**

0 (Контроль)

Потребление пищи при беременности (5)
(%^a)

Потребления пищи при лактации (%^a)

Средняя продолжительность гестации
(дни)

Патологические роды

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный (6) G = день гестации

(7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

L = день лактации

^a В конце периода введения. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий). (продолжение)

2.6.7.14 (1) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследование №
(продолжение)

Суточная доза (мг/кг)

0 (Контроль)

F₁ Приплод:
(до
отлучения
от груди)

Количество обследованных приплодов
Среднее количество имплантаций
Среднее количество детенышей в приплоде
Среднее количество живорожденных в приплоде
Количество приплодов с мертворожденными
Постнатальная выживаемость (до 4 дня)
Постнатальная выживаемость до отлучения от груди
Общее количество приплодов с потерями
Изменение массы тела детенышей^a (г)
Распределение потомства по полу
Клинические признаки патологии у потомства
Результаты некропсии потомства

F₁ Самцы:
(после
отлучения
от груди)

Число исследованных после отлучения от груди на приплод
Число умерших/забитых в состоянии агонии
Клинические наблюдения
Результаты некропсии
Изменение массы тела^b (г)
Потребление пищи (%^c)
Отделение крайней плоти
Сенсорная функция
Двигательная активность
Обучаемость и память
Среднее количество дней до спаривания
Число справивавшихся самцов

Число фертильных самцов

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный (6)

(7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

a С рождения до отлучения от груди.

b После отлучения от груди до спаривания.

c В конце периода после отлучения от груди. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий). (продолжение)

2.6.7.14 (1) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследование №
(продолжение)

Суточная доза
(мг/кг)

0 (Контроль)

F₁ Самки:

(после отлучения
от груди)

Число исследованных животных после отлучения от груди

Число умерших/забитых в состоянии агонии

Клинические наблюдения

Результаты некропсии

Изменение массы тела до спаривания^a (г)

Изменение массы тела при беременности (г)

Потребление пищи до спаривания (%^b)

Потребление пищи при беременности (%^{ab})

Средний возраст при открытии влагалища (дни)

Сенсорная функция

Двигательная активность

Обучаемость и память

Среднее количество дней до спаривания

Количество спермопозитивных самок

Количество беременных самок

Среднее количество желтых тел

Среднее количество имплантаций

Средние предимплантационные потери

F₂ (приплод)

Среднее количество живых зачатий на приплод

Среднее количество резорбций

Количество приплодов с мертвыми зачатиями

Количество мертвых зачатий

Средние постимплантационные потери

Постнатальная выживаемость на 4-й день

Массы тела плодов (г)

Распределение плодов по полу (% самцы)

Пороки развития плода

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный (6)

(7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

a От отлучения от груди до спаривания.

b Перед спариванием или в конце беременности. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

2.6.7.14 (I) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследование №
(продолжение)

Суточная доза
(мг/кг)

0 (Контроль)

F₁ Самки:

(после отлучения
от груди)

Число исследованных животных после отлучения от груди

Число умерших/забитых в состоянии агонии

Клинические наблюдения

Результаты некропсии

Изменение массы тела до спаривания^a (г)

Изменение массы тела при беременности (г)

Потребление пищи до спаривания (%^b)

Потребление пищи при беременности (%^{ab})

Средний возраст при открытии влагалища (дни)

Сенсорная функция

Двигательная активность

Обучаемость и память

Среднее количество дней до спаривания

Количество спермопозитивных самок

Количество беременных самок

Средняя продолжительность гестации

Патологические роды

F₂ (приплод)

Количество обследованных приплодов

Среднее количество имплантаций

Среднее количество детенышей в приплоде

Среднее количество живорожденных в приплоде

Среднее количество мертворожденных в приплоде

Постнатальная выживаемость на 4-й день

Постанатальная выживаемость до отлучения от груди

*Примечание:
альтернативный формат
при естественных родах*

Изменение массы тела детенышей^a (г)

Распределение детенышей по полу

Клинические признаки патологии у детенышей

Результаты некропсии детенышей

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный (6)

(7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

a От рождения до спаривания.

b Перед спариванием или в конце беременности. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

**2.6.7.16 Местная переносимость
(1)**

Исследуемый материал: (2)

<u>Вид</u> <u>животных/линия</u>	<u>Способ</u> <u>введения</u>	<u>Дозы</u> <u>(мг/кг)</u>	<u>Пол и количество в</u> <u>группе</u>	<u>Значимые</u> <u>результаты</u>	<u>Исследование</u> <u>№</u>
---	--	---------------------------------------	--	--	---

Примечания: (1) Необходимо обобщить все исследования местной переносимости.

(2) Международное непатентованное наименование (МНН).

**2.6.7.17 Прочие токсикологические исследования
(1)**

Исследуемый материал: (2)

Вид животных <u>/линия</u>	<u>Способ</u> <u>введения</u>	Продолжительность <u>введения</u>	<u>Дозы (мг/кг)</u>	Пол и количество в <u>группе</u>	<u>Значимые</u> <u>результаты</u>	<u>Исследование</u> <u>№</u>
---	--	--	----------------------------	---	--	---

*Примечания: (1) Необходимо обобщить все вспомогательные токсикологические исследования.
(2) Международное непатентованное наименование (МНН).*

Приложение С. Примеры доклинических табличных резюме

ПРИМЕР

2.6.3.1 Фармакология

<u>Вид исследования</u>	<u>Тест-система</u>	<u>Способ введения</u>	<u>Исследовательский центр</u>	<u>Исследование №</u>	<u>Исследуемый материал: куритол натрия</u>	
					Расположение в ОТД:	
					<u>Том</u>	<u>Раздел</u>
Первичная фармакодинамика						
Противовирусная активность к вирусу ветряной оспы	Фибробласты легких эмбриона человека	<i>in vitro</i>	ОАО «Спонсор»	95401	1	
Противовирусная активность к вирусу ветряной оспы	Клинические изоляты	<i>in vitro</i>	ОАО «Спонсор»	95402	1	
Противовирусная активность к вирусу простого герпеса	Фибробласты легких эмбриона человека	<i>in vitro</i>	ОАО «Спонсор»	95406	1	
Противовирусная активность к цитомегаловирусу	Фибробласты легких эмбриона человека	<i>in vitro</i>	ОАО «Спонсор»	95408	1	
Противовирусная активность к вирусу ветряной оспы	Мыши линии ICR	Кормление через зонд	ОАО «Спонсор»	95411	1	

Противовирусная активность к вирусу ветряной оспы обезьян	Африканские зеленые мартышки	Назогастральная интубация	ОАО «Спонсор»	95420	1
Вторичная фармакодинамика					
Противомикробная активность	Грамположительные и грамотрицательные бактерии; дрожжевые грибы	<i>in vitro</i>	ОАО «Спонсор»	95602	1
Фармакологическая безопасность					
Влияние на ЦНС ^a	Мыши, кролики и кошки	Кормление через зонд	ОАО «Спонсор»	95703	2
Влияние на сердечно-сосудистую систему	Собаки	Кормление через зонд, в/в	ОАО «Спонсор»	95706	2
Фармакодинамические лекарственные взаимодействия					
Взаимодействие анти-ВИЧ-активностью азидотимидина	с Т-лимфоциты человека	<i>in vitro</i>	ОАО «Спонсор»	95425	2

^a Отчет включает Декларацию соответствия GLP.

ПРИМЕР

**2.6.3.4 Фармакологическая
безопасность (1)**

Исследуемый материал:
куритол натрия

Исследованные системы органов	Вид/линия животных	Способ введения	Дозы^a (мг/кг)	Пол и количество в группе	Значимые результаты	Соответствие GLP	Исследование №
ЦНС	Мыши CD-1	Кормление через зонд	0, 10, 50, 250	10, самцы	Незначительная пролонгация гексобарбитальной анестезии (≥ 10 мг/кг). Отсутствие анальгезирующих, противосудорожных или каталептических свойств. Отсутствие влияния на согласованную, тракционную и спонтанную двигательную активность.	Да	92201
Почки, ЖКТ, ЦНС, гемостаз	Мыши CD-1	Кормление через зонд	0, 10, 50,	6, самцы	Небольшое увеличение	Нет	92205

		зонд	250		эксcreции с мочой натрия и калия (≥ 50 мг/кг). Отсутствие влияния на время прохождения пищи через ЖКТ (прием активированного угля), диаметр зрачков, время свертывания крови и объем мочи.		
Сердечно-сосудистая	Беспородные собаки	Внутривенно	0, 3, 10, 30	3, 3, самцы	Дозозависимое обратимое снижение артериального давления, увеличение ЧСС и частоты дыхания (все дозы). Незначительные изменения на ЭКГ в дозе 30 мг/кг. Отсутствие влияния на сердечный выброс,	Да	92210

ударный объем,
общее
периферическое
сопротивление.

^a Однократная доза, если не указано иное.

ПРИМЕР

2.6.5.1

Фармакокинетика

Обзор

Исследуемый материал: куритол натрия

<u>Вид исследования</u>		<u>Тест-система</u>	<u>Способ введения</u>	<u>Исследовательский центр</u>	<u>Исследования №</u>	<u>Расположение Том</u>	<u>Раздел</u>
Абсорбция							
Абсорбция экскреция	и	Крысы	Через зонд, в/в	ОАО «Спонсор»	93302	1	
Абсорбция экскреция	и	Собаки	Через зонд, в/в	ОАО «Спонсор»	93304	1	
Абсорбция экскреция	и	Обезьяны	Через зонд, в/в	ОАО «Спонсор»	93306	1	
Распределение							
Однократная доза распределение тканях	— в	Крысы	Через зонд	ОАО «Спонсор»	93307	1	
Множественное введение распределение тканях	— в	Крысы	Через зонд	ОАО «Спонсор»	93308	1	
Связывание белками плазмы	с	Мыши, крысы,	<i>in vitro</i>	ОАО «Спонсор»	93311	1	
Связывание белками плазмы	с	Собаки, обезьяны,	Таблетки/Через зонд/	ОАО «Спонсор»	93312	1	

		Человек, крысы, собаки	Капсулы			
Метаболизм						
Метаболиты крови, моче, кале	в	Крысы	Через зонд	ОАО «Спонсор»	93402	1
Метаболиты крови, моче, кале	в	Собаки	Через зонд	ОАО «Спонсор»	93407	1
Экскреция						
Абсорбция эксекреция	и	Крысы	Через зонд, в/в	ОАО «Спонсор»	93302	1
Абсорбция эксекреция	и	Собаки	Через зонд, в/в	ОАО «Спонсор»	93304	1
Абсорбция эксекреция	и	Обезьяны	Через зонд, в/в	ОАО «Спонсор»	93306	1
Фармакокинетические лекарственные взаимодействия		Крысы	Через зонд	ОАО «Спонсор»	94051	1
Взаимодействие с азидотимидином ^а						

^аОтчет содержит Декларацию соответствия GLP.

ПРИМЕР

2.6.5.3 Фармакокинетика: абсорбция после однократного введения

Исследуемый материал: куритол натрия

Расположение в ОТД: Том 1 Раздел
Исследование № 95104

Вид животных	<u>Мыши</u>	<u>Крысы</u>	<u>Собаки</u>	<u>Обезьяны</u>	<u>Человек</u>
Пол (М/Ж)/Количество животных	М/4	М/3	Ж/4	М/2	М/6
Условия кормления	После кормления	Натошак	Натошак	После кормления	Натошак
Носитель/лекарственная форма	Суспензия 10 % акация	Суспензия 10 % акация	Капсулы	Суспензия 10 % акация	Таблетки
Способ введения	Через зонд	Через зонд	Капсулы	Через зонд	Внутрь
Доза (мг/кг)	15	8	5	5	4 мг
Образец (например, цельная кровь, плазма, сыворотка)	Плазма	Плазма	Плазма	Плазма	Плазма
Аналит	TRA ^a	ММ-180801	ММ-180801	ММ-180801	ММ-180801
Методика (2)	ЖСС*	ВЭЖХ	ВЭЖХ	ВЭЖХ	ВЭЖХ
Фармакокинетические параметры:					
T_{max} (часы)	4,0	1,0	3,3	1,0	6,8
C_{max} (нг/мл или нг-экв/мл)	2,260	609	172	72	8,2
AUC (нг или нг-экв × ч/мл)	15,201	2,579	1,923	582	135

(Период определения, ч)	(0–72)	(0–24)	(0,5–48)	(0–12)	(0–24)
T ½ (ч)	10,6	3,3	9,2	3,2	30,9
(Период определения, ч)	(7–48)	(1–24)	(24–96)	(1–12)	(24–120)

Дополнительные сведения:

Введенная однократно внутрь доза мышам, крысам, собакам и обезьянам подвергалась высокой абсорбции.

В исследовании по изучению концентрации соединения в воротной и нижней полой венах через 30 мин после введения крысам его концентрация в портальном кровотоке была приблизительно в 15 раз выше, чем в системном. Такой результат свидетельствует о наличии высокого метаболизма и (или) секреции соединения с желчью у крыс.

^a — Общая радиоактивность, ¹⁴C.

* ЖСС — жидкостная сцинтилляционная спектрометрия.

ПРИМЕР

Формат А

2.6.5.5 Фармакокинетика: распределение по органам

Исследуемый материал: куритол
натрия

Расположение в ОТД: Том 21, Раздел
Исследование № 95207

Вид животных: крысы

Пол (М/Ж)/Количество животных: 3М/в каждый
момент определения

Условия кормления: натощак

Носитель/лекарственная форма: раствор/вода

Способ введения: перорально, через зонд

Доза (мг/кг): 10

Радионуклид: ¹⁴C

Удельная активность: 2×10⁵ Бк/мг

Сроки отбора образцов: 0,25, 0,5, 2, 6, 24, 96 и 192
ч

Ткани/органы	Концентрация (мкг/мл)					
	0,25	0,5	2	6	24	t _{1/2} ?
Кровь	9,2	3,7	1,8	0,9	0,1	
Плазма	16,5	7,1	3,2	1,6	0,2	
Головной мозг	0,3	0,3	0,2	0,1	но	
Легкие	9,6	14,1	7,3	2,9	0,1	
Печень	73,0	54,5	19,9	12,4	3,2	

Почки	9,6	13,2	4,9	3,8	0,6
Яички	0,3	0,5	0,6	0,5	0,1
Мышцы	1,0	1,2	0,8	0,3	но

Дополнительные сведения:

Изучены сердце, тимус, надпочечники, селезенка, желудок, кишечник, ..., но результаты не представлены.
но — Не обнаружено.

ПРИМЕР

Альтернативный формат В

2.6.5.5 Фармакокинетика: распределение по органам

Исследуемый материал: куритол натрия
Расположение в ОТД: Том 21, Раздел
Исследование № 95207

Вид животных: крысы

Пол (М/Ж)/Количество животных: 3М/в каждый момент определения

Условия кормления: после кормления

Носитель/лекарственная форма: раствор/солевой раствор

Способ введения: внутривенно

Доза (мг/кг): 1

Радионуклид: немеченое соединение

Удельная активность: –

Аналит/Методика: неизмененное соединение (мкг/мл)/ВЭЖХ

Сроки отбора образцов: 10 мин, 1, 4, 8, 24, 48, 96 и 168 ч

Ткани/органы	<u>С_{1ч}</u>		<u>Последняя временная точка</u>				
	<u>конц.</u>	<u>Т/П¹⁾</u>	<u>конц.</u>	<u>Т/П¹⁾</u>	<u>Время</u>	<u>AUC</u>	<u>t_{1/2}</u>
Сердце	1,4	0,08	0,44	22	48	57,3	37,3
Печень	4,5	6	1,85	92,5	48	290	51,7
Почки	2,8	0,20	1,07	53,5	48	126	36,3
Селезенка	6,5	8,6	3,5	175	48	410	46,9

Дополнительные сведения:

¹⁾ [Ткани]/[Плазма].

ПРИМЕР

2.5.5.6 Фармакокинетика: связывание с белками плазмы

Исследуемый материал:
куритол натрия

Исследуемая система: *in vitro*

Соединение-мишень, тест-система и метод: плазма, ультрафильтрация

<u>Вид животных</u>	<u>Исследованные</u>		<u>Исследование №</u>	<u>Расположение в ОТД:</u>	
	<u>концентрации</u>	<u>% связывания</u>		<u>Том</u>	<u>Раздел</u>
Крысы	1–100	82,1–85,4	95301	21	
Собаки	мкмоль/л	83,5–88,2	95301	21	
Человек	1–100	75,2–79,4	96-103-03	45	
	мкмоль/л				
	1–100				
	мкмоль/л				

Дополнительные сведения:

ПРИМЕР

2.6.5.7 Фармакокинетика: исследование беременных или кормящих животных

Проникновение через плаценту

Вид животных: Крысы

День гестации/Количество животных: 14-й и 19-й дни гестации/3 животных на каждую временную точку

Носитель/лекарственная форма: раствор/вода

Способ введения: Перорально, через зонд

Доза (мг/кг): 5

Аналит: Общая радиоактивность, ^{14}C

Методика: ЖСС

Время (ч)

Концентрация/количество (% доза)

Материнская плазма

Плацента

Околоплодная жидкость

Плод

	<u>14 дней/30</u>	<u>14 дней/24</u>	<u>19 дней/30</u>	<u>19 дней/24</u>
	<u>мин</u>	<u>ч</u>	<u>мин</u>	<u>ч</u>
Материнская плазма	12,4	0,32	13,9	0,32
Плацента	3,8	0,14	3,3	0,32
Околоплодная жидкость	0,07	0,04	0,04	0,13
Плод	0,54	0,03	0,39	0,10

Дополнительные сведения:

Также исследованы материнская кровь, печень, почки, яичник, матка, но результаты не представлены

Экскреция с молоком

Вид животных: крысы

День лактации/Количество животных: 7/3

Прием пищи: после кормления

Носитель/лекарственная форма: раствор/вода

Исследуемый материал:

куритол натрия

Расположение в ОТД: Том 22, Раздел

Исследование № 95702

Расположение в ОТД: Том 22
Раздел

Исследование № 95703

Способ введения: перорально, через зонд

Доза (мг/кг): 5

Аналит: общая радиоактивность, ^{14}C

Методика: ЖСС

Время (ч)	1	2	4	6	8	24
Концентрация:						
Молоко:	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	0,4
Плазма:	1,5	1,4	1,2	0,8	0,6	0,1
Молоко/плазма:	0,40	0,57	0,83	1,4	2,2	4,0

Новорожденные

Дополнительные сведения:

ПРИМЕР

2.6.5.9 Фармакокинетика: метаболизм *in vivo*

Исследуемый материал: куритол натрия

Пол (М/Ж)/Количество животных:

Крысы: М/4

Собаки: Ж/3

Люди: М/8

Условия кормления: после кормления

Носитель/лекарственная форма:

Крысы:
раствор/вода

Собаки: Капсулы

Люди: 75 мг
таблетки

Способ введения:

Крысы: Через зонд*

Собаки:
Перорально
капсулы*

Люди:
Перорально
таблетки

Доза (мг/кг)

Крысы: 5 мг/кг

Собаки: 5 мг/кг

Люди: 75 мг

Радионуклид: ¹⁴C

Удельная активность: 2·10⁵ Бк/мг

Вид животных	Образец	Сроки отбора образцов (или период)	% от введенной дозы в образце	% соединения в образце			Исследование №	Расположение в ОТД:	
				Исходно	М1	М2		Том	Раздел
Крысы	Плазма	0,5 ч	–	87,2	6,1	3,4	95076	26	
	Моча	0–24 ч	2,1	0,3	н.о.	0,2			
	Желчь	0–4 ч	28,0	15,5	7,2	5,1			
	Фекалии и	–	–	–	–	–			
Собаки	Плазма	0,5 ч	–	92,8	н.о.	7,2	95082	26	

	Моча	0–24 ч	6,6	6,4	н.о.	н.о.		
	Желчь	0–4 ч	32,0	28,5	2,8	н.о.		
	Фекалии	–	–	–	–	–		
Человек	Плазма	1 ч	–	87,5	следы	12,5	CD-102	42
	Моча	0–24 ч	5,5	2,4	2,9	n. d.		
	Желчь	–	–	–	–	–		
	Фекалии	–	–	–	–	–		

Дополнительные сведения:

* — Интрадуоденальное введение для сбора желчи

н.о. — Не обнаружено.

ПРИМЕР

2.6.5.13

**Фармакокинетика:
эксекреция**

Исследуемый материал: куритол натрия

Вид животных	<u>Крысы</u>			<u>Крысы</u>			<u>Собаки</u>			<u>Собаки</u>		
	<u>а</u>	<u>и</u>	<u>о</u>	<u>а</u>	<u>и</u>	<u>о</u>	<u>а</u>	<u>и</u>	<u>о</u>	<u>а</u>	<u>и</u>	<u>о</u>
Пол (М/Ж)/Количество животных:	М/4			М/4			М/3			М/3		
Условия кормления:	Натошак			Натошак			Натошак			Натошак		
Носитель/лекарственная форма	Раствор			Раствор			Капсулы			Раствор		
Способ введения:	Вода Перорально			Солевой раствор В/в			Перорально			Солевой раствор В/в		
Доза (мг/кг):	10			5			10			5		
Аналит:	ОРА ^а			ОРА ^а			ОРА ^а			ОРА ^а		
Методика:	ЖСС			ЖСС			ЖСС			ЖСС		
Путь экскреции	<u>а</u>	<u>и</u>	<u>о</u>	<u>а</u>	<u>и</u>	<u>о</u>	<u>а</u>	<u>и</u>	<u>о</u>	<u>а</u>	<u>и</u>	<u>о</u>
Время												
0–24 ч	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0–48 ч	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0–72 ч	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0–96 ч	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102

Исследование №

95102

95156

Расположение в ОТД

Том 20, Раздел

Том 20, Раздел

Дополнительные сведения:

а — Общая радиоактивность; процент выведения, ^{14}C .

ПРИМЕР

**2.6.5.14 Фармакокинетика:
эксекреция в желчь**

Исследуемый материал: куриitol натрия

Вид животных	<u>Крысы</u>			<u>Крысы</u>		
	Пол (М/Ж)/Количество животных:	Условия кормления:	Носитель/лекарственная форма:	Пол (М/Ж)/Количество животных:	Условия кормления:	Носитель/лекарственная форма:
Пол (М/Ж)/Количество животных:	М/4	Натошак	Раствор	М/4	Натошак	Раствор
Условия кормления:	Натошак	Натошак	Раствор	Натошак	Натошак	Раствор
Носитель/лекарственная форма:	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Солевой раствор	Солевой раствор
Способ введения:	Вода	Вода	Вода	В/в	В/в	В/в
Доза (мг/кг):	Перорально	Перорально	Перорально	5	5	5
Аналит:	10	10	10	ОРА ^а	ОРА ^а	ОРА ^а
Методика:	ЖСС	ЖСС	ЖСС	ЖСС	ЖСС	ЖСС
Путь экскреции	<u>Желчь</u>	<u>Моча</u>	<u>Всего</u>	<u>Желчь</u>	<u>Моча</u>	<u>Всего</u>
Время	37	–	37	75	–	75
0–2 ч	50	–	50	82	–	82
0–4 ч	62	–	62	86	–	86
0–8 ч	79	9	86	87	11	98
0–24 ч	83	10	93	88	11	99

Исследование № 95106

Расположение в ОТД: Том 20 Раздел

а — **Общая радиоактивность; процент выведения, ^{14}C .**

ПРИМЕР

2.6.7.1 Токсикология

Обзор

Исследуемый материал: куритол натрия

<u>Вид исследования</u>	<u>Вид и линия животных</u>	<u>Способ введения</u>	<u>Длительность дозирования</u>	<u>Доза (мг/кг^а)</u>	<u>Соответствие GLP</u>	<u>Исследовательский центр</u>	<u>Исследование №</u>	<u>Расположение в ОТД</u>	
								<u>Том</u>	<u>Раздел</u>
Токсичность при однократном введении	Мыши (CD-1)	Через зонд	–	0, <u>1000</u> , <u>2000</u> , 5000	Да	ОАО «Спонсор»	96046	1	
		В/в	–	0, <u>100</u> , 250, 500	Да	ЗАО «КИО»	96047	1	
	Крысы (Вистар)	Через зонд	–	0, <u>1000</u> , 2000, 5000	Да	ОАО «Спонсор»	96050	1	
		В/в	–	0, 100, 250, 500	Да	ЗАО «КИО»	96051	1	
Токсичность при многократном введении	Мыши (CD-1)	Диета	3 месяца	0, 62, 5, <u>250</u> , 1000, 4000, 7000	Да	ЗАО «КИО»	940178	2	
		Крысы (Вистар)	Диета	2 недели	0, <u>1000</u> , 2000, 4000	Нет	ОАО «Спонсор»	94019	3
	Крысы (Вистар)	Через зонд	2 недели	0, <u>500</u> ,	Нет	ОАО	94007	3	

		зонд		1000, 2000		«Спонсор»		
		Через зонд	3 месяца	0, <u>200</u> , 600, 1800	Да	ОАО «Спонсор»	94214	4
		Через зонд	6 месяцев	0, 100, <u>300</u> , 900	Да	ОАО «Спонсор»	95001	5
	Собаки (бигль)	Капсулы	1 месяц	0, 10, <u>40</u> , 100	Да	ОАО «Спонсор»	94020	6
		Капсулы	9 месяцев	0, <u>5</u> , 20, 50	Да	ОАО «Спонсор»	96041	7
	Обезьяны (Cynomolgus)	Через зонд	5 дней	0, <u>500</u> , 1000	Нет	ЗАО «КИО»	94008	8
Генотоксичность	<i>S. typhimurium</i> и <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>	–	0, 500, 1000, 2500 и (или) 5000 мкг/чашка				
	Люди	<i>in vitro</i>	–	0, 2,5, 5, 10, 20 И 40 мкг/мл	Да	ЗАО «КИО»	97634	9
	Лимфоциты человека							
	Крысы	Через	3 дня	0, 1000,	Да	ОАО	96037	9

(Вистар) зонд

2000

«Спонсор»

^a — Если не указано иначе. Подчеркнута NOAEL (доза, не оказывающая явного нежелательного действия), установленная в исследованиях токсичности с однократным и многократным введением.
(продолжение)

ПРИМЕР

2.6.7.1 Токсикология

Обзор (продолжение)

Исследуемый материал: куритол натрия

<u>Вид исследования</u>	<u>Вид и линия животных</u>	<u>Способ введения</u>	<u>Длительность дозирования</u>	<u>Доза (мг/кг)</u> ^{a)}	<u>Соответствие GLP</u>	<u>Исследовательский центр</u>	<u>Исследование №</u>	<u>Расположение в ОТД</u>	
								<u>Том</u>	<u>Раздел</u>
Канцерогенность	Мыши (CD-1)	С пищей	21 месяц	0, 0, 25, 100, 400	Да	ЗАО «КИО»	95012	10	
	Крысы (Вистар)	Через зонд	24 месяца	0, 0, 25, 100, 400	Да	Sponsor Inc	95013	12	
Репродуктивная токсичность	Крысы (Вистар)	Через зонд	^a	0, 5, 30, 180	Да	ЗАО «КИО»	96208	14	
	Крысы (Вистар)	Через зонд	Ж: G6–G15 ^b	0, 10, 100, 1000	Да	ОАО «Спонсор»	94211	15	
	Кролики (NZW)	Через зонд	Ж: G6–G18 ^b	0, 1, 5, 25	Да	ЗАО «КИО»	97028	16	
Местная переносимость	Крысы (Вистар)	Через зонд	Ж: G6–L21 ^b	0, 7,5, 75, 750	Да	ОАО «Спонсор»	95201	17	
	Кролики (NZW)	Кожный	1 ч	0, 15 мг	Нет	ОАО «Спонсор»	95015	18	

**Прочие
токсикологическ
ие исследования**

Антигенность	Морские свинки	Подкожно	1 раз в неделю в течение 3 недель	0,5 мг	Нет	ЗАО «КИО»	97012	18
Примеси	Крысы (Вистар)	Через зонд	2 недели	0, 1000, 2000	Да	ОАО «Спонсор»	97025	18

a — Самцы: 4 недели до спаривания. Самки: от 2 недель до спаривания — до 7-го дня беременности.

b — G — день беременности, L — день лактации.

ПРИМЕР

2.6.7.2 Токсикокинетика

Обзор токсикокинетических исследований

Исследуемый материал: куритол натрия
Расположение

<u>Вид исследования</u>	<u>Тест-система</u>	<u>Способ введения</u>	<u>Доза (мг/кг)</u>	<u>Соответствие GLP</u>	<u>Исследование №</u>	<u>Том</u>	<u>Раздел</u>
Трехмесячное исследование поиска безопасных доз	Мыши	С пищей	62,5, 250, 1000, 4000, 7000	Да	94018	2	1
Двухнедельное исследование токсичности	Крысы	Через зонд	500, 1000, 2000	Нет	94007	3	200
Шестимесячное исследование токсичности	Крысы	Через зонд	100, 300, 900	Да	95001	5	1
Одномесячное исследование токсичности	Собаки	Капсулы	10, 40, 100	Да	94020	6	1
Девятимесячное исследование токсичности	Собаки	Капсулы	5, 20, 50	Да	96041	7	1
Исследование канцерогенности	Мыши	С пищей	25, 100, 400	Да	95012	10	1
Исследование канцерогенности	Крысы	Через зонд	25, 100, 400	Да	95013	12	1
Токсикокинетическое исследование	Кролики	Через зонд	1, 5, 25	Нет	97231	16	1

ПРИМЕР

2.6.7.3 Токсикокинетика

Обзор токсикокинетических исследований

Исследуемый материал:
куритол натрия

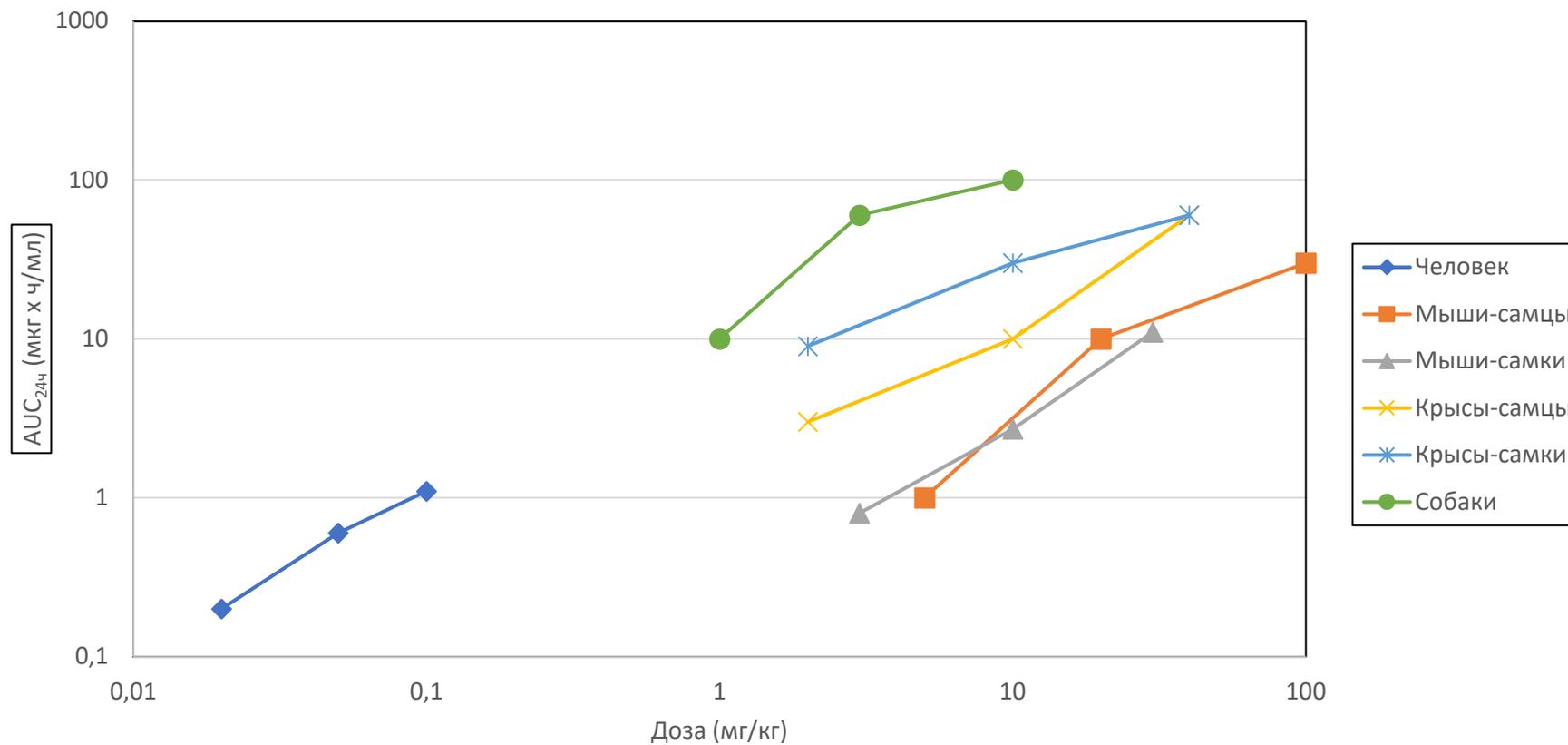
<u>Суточная доза</u> <u>(мг/кг)</u>	Равновесная AUC (мкг×ч/мл)						
	Мыши ^a		Крысы ^b		<u>Собаки</u> ^c	<u>Самки кролики</u> ^b	<u>Люди</u> ^f
	<u>М</u>	<u>Ж</u>	<u>М</u>	<u>Ж</u>			
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	
40					10		
50					12		
62,5	35	40					
100	40	48	25 ^d , 20 ^e	27 ^d , 22 ^e	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			
900			200	190			
1000	2103	1870	250	240			
2000			327	321			

4000	4975	3987
7000	8241	7680

- a — С пищей.
- b — С помощью зонда.
- c — В капсулах
- d — Шестимесячное исследование токсичности.
- e — Исследование канцерогенности.
- f — Протокол 147-007

ПРИМЕР

2.6.7.3 Токсикокинетика Обзор токсикокинетических данных Исследуемый материал: куритол натрия



Значения равновесных $AUC_{24\text{ ч}}$ неизменного соединения ММ-180991 у человека после многократного введения внутрь 1, 2,5 и 5 мг один раз в сутки в сравнении с соответствующим параметром у мышей в исследовании канцерогенности, крыс в 6-месячном исследовании токсичности и собак в 9-месячном исследовании токсичности.

ПРИМЕР

2.6.7.4 Токсикология

Фармацевтическая субстанция

Исследуемый материал: куритол натрия

<u>Серия №</u>	<u>Чистота (%)</u>	<u>Контролируемые примеси^a</u>			<u>Исследование №</u>	<u>Вид исследования</u>
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>		
ПРЕДЛАГАЕМАЯ СПЕЦИФИКАЦИЯ: LN125	<u>>95</u>	<u>≤0,1</u>	<u>≤0,2</u>	<u>≤0,3</u>	–	–
	98,2	0,1	0,1	0,2	94007	Двухнедельное исследование по поиску диапазона с пероральным введением (на крысах)
					94008 96718	Пятидневное исследование по поиску диапазона доз с пероральным введением (на обезьянах) Тест Эймса
94NA103	99,1	0,2	0,1	0,2	96046	Исследование с однократным пероральным введением (на мышах)
					96050	Исследование с однократным пероральным введением (на крысах)
					94214	Трехмесячное исследование с пероральным введением (на крысах)
					94020	Одномесечное исследование с пероральным введением (на собаках)
					97634	Подсчет количества лимфоцитов человека <i>in vitro</i>
95NA215	97,3	0,1	0,3	0,1	96047	Исследование с однократным внутривенным

						введением (на мышах)
					96051	Исследование с однократным внутривенным введением (на крысах)
					96037	Микроядерный тест (на крысах)
					94211	Исследование эмбрио-фетального развития (на крысах)
					97028	Исследование эмбрио-фетального развития (на кроликах)
95NB003	94,6	0,2	0,3	0,4	94019	Двухнедельное исследование поедаемости корма (на крысах)
					97012	Исследование антигенности (на хомяках)
95NB101	99,0	0,4	0,1	0,0	94018	Трехмесячное исследование по поиску диапазона доз при введении с пищей (на мышах)
					95001	Шестимесячное исследование при пероральном введении (на крысах)
					95002	Однолетнее исследование при пероральном введении (на собаках)
					95012	Исследование канцерогенности при введении с пищей (на мышах)
					95013	Исследование канцерогенности при пероральном введении (на крысах)
					96208	Исследование фертильности и раннего эмбрионального развития (на крысах)
					95015	Исследование раздражающего действия на кожу (на кроликах)

a — Площадь, %.

ПРИМЕР

2.6.7.5 Токсичность при однократном введении

Исследуемый материал:
куритол натрия

<u>Вид/линия животных</u>	<u>Способ введения (носитель/состав препарата)</u>	<u>Дозы (мг/кг)</u>	<u>Пол и количество во в группе</u>	<u>Наблюдавшаяся максимальная нелетальная доза (мг/кг)</u>	<u>Приблизительная летальная доза (мг/кг)</u>	<u>Значимые результаты</u>	<u>Исследование №</u>
Мыши (CD-1)	Через зонд (вода)	0,	M10	≥5000	>5000	≥2000:	96046
		1000, 2000, 5000	J10	≥5000		Обратимые потери массы тела 5000: Снижение активности, судороги, коллапс	
	Внутривенно (солевой раствор)	0,	M10	250	>250	≥250:	96047
		100, 250, 500	J10	250	<500	Снижение массы тела 500: 3 самца и 2 самки умерли	

Крысы (Вистар)	Через зонд (суспензия карбоксиметилцеллю лозы, КМЦ)	0, 1000, 2000, 5000	M5 Ж5	2000 ≥5000	>2000 <5000	≥2000: Обратимые потери массы тела; снижение активности; хроморино рея 5000: умерли 2 самца	96050
	Внутривенно (5 % декстроза)	0, 100, 250, 500	M5 Ж5	250 ≥500	>250 <500	≥250: Снижение массы тела у самцов 500: умерли 3 самца	96051

ПРИМЕР

2.6.7.6 Токсичность при многократном введении

Неосновные исследования

Исследуемый материал: куритол натрия

Вид животных/ линия	Способ введения (носитель/с остав препарата)	Продолжительность введения	Дозы (мг/кг)	Пол и количество в группе	NOAE L^a (мг/кг)	Значимые результаты	Исследование №
Мыши (CD-1)	С пищей	3 месяца	0, 62,5, 250, 1000, 4000 и 7000	М10, Ж10	М: 4000 Ж: 1000	≥4000: Сниженная масса тела; эрозии/язвы ЖКТ у некоторых мышей 7000: погибли 4 самца и 6 самок, наблюдалась сниженная масса тела; некроз единичных клеток в печени	94018
Крысы (Вистар)	С пищей	2 недели	0, 1000, 2000 и 4000	М5, Ж5	1000	≥2000: Сниженная масса тела 4000: погибли 2 самца и 1 самка	94019
	Через зонд (вода)	2 недели	0, 500, 1000 и 2000	М5, Ж5	1000	2000: Сниженная масса тела; некроз единичных клеток в печени	94007

Собаки (бигль)	Через зонд (суспензия КМЦ)	5 дней	0, 500 и 1000	М1, Ж1	<500	≥500: Снижение массы тела, аппетита	94008
-------------------	----------------------------------	--------	------------------	--------	------	--	-------

а — доза, не оказывающая явного нежелательного действия

ПРИМЕР #1

2.6.7.7А Токсичность при многократном введении

Название отчета: ММ-180801:
Трехмесячное исследование токсичности (на крысах, пероральное введение)

Исследуемый материал:
куритол натрия

Вид животных/линия: Крысы (Вистар)

Продолжительность введения: 3 месяца

Исследование № 94214

Исходный возраст: 5 недель

Продолжительность последозового периода: 1 месяц

Расположение в ОТД: Том 4
Раздел

Дата первого введения:
15.01.94

Способ введения: через зонд

Носитель/лекарственная форма:
водный раствор

Соответствие GLP: Да

Специальные условия: Нет

Высшая нетоксическая доза:
200 мг/кг

Суточная доза (мг/кг)

Количество животных

Токсикокинетика: AUC (мкг×ч/мл):

День 1-й

День 28-й

День 90-й

Значимые результаты

	0 (Контроль)		200		600		1800	
	<u>М:30</u>	<u>Ж:30</u>	<u>М:20</u>	<u>Ж:20</u>	<u>М:20</u>	<u>Ж:20</u>	<u>М:30</u>	<u>Ж:30</u>
День 1-й	–	–	30	28	130	125	328	302
День 28-й	–	–	52	47	145	140	400	380
День 90-й	–	–	50	51	160	148	511	475

Умершие или забитые в состоянии агонии	0	0	0	0	0	0	0	0
Масса тела (%^a)	394 г	244 г	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
Потребление пищи (%^a)	20,4 г	17,2 г	0	-1	-1	-8*	-30**	-50**
Клинические наблюдения								
Гиперактивность	–	–	–	–	–	+	–	++
Хроморинорея, покраснение слизистых оболочек, белые фекалии	–	–	–	–	–	–	++	++
Истощение, пилоэрекция, изменение походки	–	–	–	–	–	–	–	++
Офтальмоскопия	–	–	–	–	–	–	–	–

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

а В конце периода введения. Для контролей приведены средние групповые значения. Показана доля отличия опытных групп от контрольных. Статистическая значимость результатов основывается на фактических данных (а не на доле различий).

(продолжение)

ПРИМЕР #1

2.6.7.7А Токсичность при многократном введении

Исследование № 94214 (продолжение)

Суточная доза (мг/кг)	0 (Контроль)		200		600		1800	
	М:30	Ж:30	М:20	Ж:20	М:20	Ж:20	М:30	Ж:30
Гематология								
Гемоглобин (г/дл)	15,8	15,0	15,7	14,9	15,8	14,6	14,0*	13,1*
Эритроциты ($\times 10^6/\text{мм}^3$)	8,1	–	7,9	–	8,1	–	7,4*	–
Среднее содержание гемоглобина	–	22	–	21	–	22	–	19*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	–	34	–	34	–	34	–	30*
Тромбоциты ($\times 10^3/\text{мм}^3$)	846	799	825	814	914	856	931*	911*
Биохимия								
Креатинин сыворотки крови (МЕ/л)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1,1*	1,1*
Общий белок (г/дл)	–	6,7	–	6,6	–	6,6	–	5,0**
Холестерин общий (мг/дл)	96	–	86	–	90	–	105*	–
АЛТ (МЕ/л)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
АСЕ (МЕ/л)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
Билирубин (мг/дл)	0,18	0,20	0,17	0,20	0,18	0,20	0,22**	0,26**
Кальций (м-экв/л)	–	10,7	–	10,8	–	10,8	–	9,8**
Фосфор (м-экв/л)	9,3	–	9,3	–	9,3	–	8,2*	–
Анализ мочи								
Содержание белка (мг/дл)	260	49	102	34	123	54	126*	22*

рН	7,5	–	7,5	–	7,2	–	6,3**	–
Глюкоза (мг/дл)	–	0	–	0	–	20	–	98**
Объем мочи (мл)	–	18	–	18	–	16	–	12*

– Отсутствие значимых результатов.
Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

(продолжение)

ПРИМЕР #1

2.6.7.7А Токсичность при многократном введении

Исследование № 94214 (продолжение)

Суточная доза (мг/кг)	0 (Контроль)		200		600		1800	
	М:30	Ж:30	М:20	Ж:20	М:20	Ж:20	М:30	Ж:30
Количество животных								
Масса органов^а (%)								
Почки	3,01 г	2,75 г	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
Печень	15,9 г	8,01 г	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
Макропатология								
Исследованное количество	20	20	20	20	20	20	20	20
Почки: бледность	0	0	0	0	0	5	1	2
Слизистая оболочка желудка: изменение цвета	0	0	0	0	0	1	1	4
Гистопатология								
Исследованное количество	20	20	20	20	20	20	20	20
Почки: расширение канальцев	0	0	0	0	0	6	3	4
Слабое	0	0	0	0	0	6	1	0
Умеренное	0	0	0	0	0	0	2	4
Слизистая оболочка желудка: эрозии	0	0	0	0	0	2	2	9
Дополнительные исследования								
Оценка в последозовый период:								
Обследованное количество	10	10	0	0	0	0	10	10
Масса тела ^а (%)	422 г	265 г	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**

Масса почки^b (%)	3,24 г	1,81 г	0	-1	-1	0	+8*	+10
------------------------------------	--------	--------	---	----	----	---	-----	-----

– Отсутствие значимых результатов.

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

a В конце последозового периода выведения. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

b Указаны как абсолютные, так и относительные различия массы от контролей с их направлением. Число обозначает долю различия в абсолютных массах органов.

ПРИМЕР #2

2.6.7.7В Токсичность при многократном введении

Наименование отчета: ММ-180801:
Одномесечное исследование токсичности при пероральном введении собакам

Исследуемый материал:
куритол натрия

Вид животных/линия: собаки (бигль)

Продолжительность введения: 1 месяца

Исследование № 94020

Исходный: 5–6 месяцев

Продолжительность последозового периода: нет

Расположение в ОТД: Том 6
Раздел

Дата первого введения:
02.02.1994

Способ введения: перорально

Соответствие GLP: Да

Носитель/лекарственная форма:
желатиновые капсулы

Специальные условия: индукция печеночных ферментов оценивалась по окончании эксперимента

Высшая нетоксическая доза: 10 мг/кг

Суточная доза (мг/кг)

0 (Контроль)

10

40

100

Количество животных

М:3

Ж:3

М:3

Ж:3

М:3

Ж:3

М:3

Ж:3

Токсикокинетика: AUC (мкг×час/мл):

День 1-й

–

–

5

6

10

12

40

48

День 28-й

–

–

4

5

8

11

35

45

Значимые результаты

Количество умерших/забитых в

0

0

0

0

0

0

0

0

состоянии агонии

Масса тела (%)^a	9,8 кг	9,2 кг	0	0	-1	-19**	0	-18**
Клинические наблюдения:								
Гиперактивность (после дозирования)	–	–	–	–	–	–	+	++
Офтальмоскопия	–	–	–	–	–	–	–	–
Электрокардиография	–	–	–	–	–	–	–	–
Гематология	–	–	–	–	–	–	–	–
Биохимия сыворотки крови, АЛТ (МЕ/л)								
Неделя 2-я	22	25	24	27	21	24	48*	69**
Неделя 4-я	25	27	26	25	23	25	54*	84**

– Отсутствие значимых результатов.

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

а В конце последозового периода выведения. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

(продолжение)

ПРИМЕР #2

2.6.7.7В Токсичность при многократном введении

Исследование № 94020 (продолжение)

Суточная доза (мг/кг)	0 (Контроль)		10		40		100	
	<u>М:3</u>	<u>Ж:3</u>	<u>М:3</u>	<u>Ж:3</u>	<u>М:3</u>	<u>Ж:3</u>	<u>М:3</u>	<u>Ж:3</u>
Количество животных								
Масса органов^а (%)								
Печень	339 г	337 г	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
Макропатология	—	—	—	—	—	—	—	—
Гистопатология								
Количество исследований	3	3	3	3	3	3	3	3
Печень: центральнодольчатая гипертрофия	0	0	0	0	0	0	2	3
Дополнительные исследования								
Индукция печеночных ферментов	—	—	—	—	—	—	—	—

— Отсутствие значимых результатов.

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

а Указаны как абсолютные, так и относительные различия массы от контролей с их направлением. Число обозначает долю различия в абсолютных массах органов.

ПРИМЕР #1

2.6.7.8А Генотоксичность: *in vitro*

Название отчета: ММ-180801: Тест Эймса на обратные мутации у *Salmonella* и *E. coli*

Исследуемый материал: куритол натрия

Тест на индукцию: обратные мутации в бактериальных клетках

Количество независимых методик: 2

Исследование № 96669
Расположение в ОТД: Том 10, Раздел

Штаммы: *S. typhimurium* и *E. coli*

Количество повторных культур: 3
Количество проанализированных клеток/культур: –

Соответствие GLP: да
Дата обработки: февраль 1996

Метаболизирующая система: индуцированная ароклором печень крыс, фракция S-9, 7,1 %

Носители: Исследуемый материал: ДМСО **Положительные контроли:** ДМСО

Обработка: инкубация в чашках 48 часов

Цитотоксические эффекты: нет

Генотоксические эффекты: нет

Методика #1

Метаболическая активация	Исследуемый материал	Доза (мкг/чашка)	Количество ревертантных колоний (среднее±SD***)				
			ТА 98	ТА 100	ТА 1535	ТА 1537	WP2 <i>uvrA</i>
Без активации	DMSO ММ-180801	100	24 ± 9	129 ± 4	15 ± 4	4 ± 2	17 ± 3
		312,5	24 ± 6	128 ± 11	12 ± 4	4 ± 2	14 ± 2
		625	32 ± 9	153 ± 9	9 ± 2	8 ± 2	17 ± 5
		1250	30 ± 4	152 ± 12	9 ± 3	9 ± 2	18 ± 4
		2500	27 ± 5	140 ± 6	9 ± 3	5 ± 1	19 ± 1
		5000 ^a	30 ± 3	137 ± 21	15 ± 1	7 ± 2	13 ± 4
	2-Нитрофторид	2	696				

	Натрия азид	1		542	468		
	9-аминоакридин	100				515	
	MMS*	2,5					573
		мкл/чашка					
С активацией	DMSO	100	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8
		мкл/чашка					
	MM-180801	312,5	31 ± 4	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3
		625	30 ± 1	156 ± 15	17 ± 2	9 ± 5	23 ± 3
		1250	33 ± 2	153 ± 13	13 ± 3	8 ± 2	18 ± 3
		2500	35 ± 8	160 ± 4	10 ± 2	8 ± 2	19 ± 5
		5000 ^a	31 ± 4	153 ± 5	9 ± 4	7 ± 1	17 ± 4
	2-Аминоантрацен	2,5	1552	1487	214	61	
		10					336

а — Преципитация.

ПРИМЕР #2

2.6.7.8В Генотоксичность: *in vitro*

Тест на индукцию: хромосомные аберрации

Объекты: первичные лимфоциты человека

Метаболизирующая система: индуцированные арохлором клетки печени крыс, фракция S-9, 5 %

Носители: Исследуемый материал: ДМСО **Положительные контроли:** ДМСО

Обработка: непрерывная обработка (24 ч), без фракции S-9, импульсная обработка — 5 ч, затем восстановление — 24 ч (с и без фракции S-9)

Цитотоксические эффекты: дозозависимое снижение митотического индекса

Генотоксические эффекты: хромосомные аберрации (без фракции S-9) при 10 и 20 мкг/мл и с фракцией S-9 при 50 и 200 мкг/мл

Название отчета: ММ-180801:
цитогенетические исследования на первичных лимфоцитах человека

Количество независимых методик:
1

Количество культур: 2

Количество проанализированных клеток/культур: 100

Исследуемый материал:
куритол натрия

Исследование № 96668

Расположение в ОТД:
Том 10, Раздел

Соответствие GLP: да
Дата обработки: август 1996

<u>Метаболическая активация</u>	<u>Исследуемый материал</u>	<u>Концентрация (мкг/чашка)</u>	<u>Цитотоксичность^a (% от контроля)</u>	<u>Среднее абберантных клеток, %</u>	<u>Количество аббераций в клетке</u>	<u>Общее количество полиплоидных клеток</u>
Без активации	DMSO	—	100	2,0	0,02	4
	MM-180801	2,5	78	3,0	0,03	3
		5	59	4,0	0,05	4
		10	36	16,5**	0,20	2

		20	32	35,0**	0,55	3
	Митомицин	0,10	52	38,5**	0,64	5
С активацией	DMSO	–	100	4,0	0,04	3
	ММ-180801	2,5	91	4,5	0,05	3
		10	88	4,5	0,05	2
		50	80	9,5*	0,10	4
		200	43	34,0**	0,66	3
	Циклофосфамид	4	68	36,5**	0,63	6

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.
а На основании митотических индексов.

ПРИМЕР #1

2.6.7.9А Генотоксичность: *in vivo*

Тест на индукцию: микроядра в эритроцитах костного мозга

Вид/линия: крысы (Вистар)

Возраст: 5 недель

Исследованные клетки: полихроматофильные эритроциты

Количество исследованных клеток/животных: 2000

Специальные условия: Нет

Токсические/цитотоксические эффекты: при 2000 мг/кг, наличие клинических признаков, два летальных исхода и уменьшение количества полихроматофильных эритроцитов в костном мозге

Генотоксические эффекты: нет

Подтверждение экспозиции: соединение токсично в дозе 2000 мг/кг

Титульный лист отчета: ММ-180801: микроядерный тест у крыс при пероральном введении

Схема введения: ежедневно три дозы

Время отбора образцов: через 24 часа после последней обработки

Способ введения: введение через зонд

Носитель/ лекарственная форма: водный раствор

Исследуемый материал:

Куритол (раствор)

Исследование № 96683

Расположение в ОТД: Том 10, Раздел

Соответствие GLP: да

Дата дозирования: июль 1996

<u>Исследуемый материал</u>	<u>Доза (мг/кг)</u>	<u>Количество животных</u>	<u>Среднее значение (\pmSD) % ПХЭ¹</u>	<u>Среднее значение (\pmSD) % МЯ-ПХЭ²</u>
Носитель (растворитель)	0	5М	52 \pm 1,9	0,20 \pm 0,12

ММ-180801	2	5М	$54 \pm 3,7$	$0,25 \pm 0,16$
	20	5М	$49 \pm 3,1$	$0,20 \pm 0,07$
	200	5М	$50 \pm 2,1$	$0,26 \pm 0,08$
	2000	5М	$31 \pm 2,5$	$0,12 \pm 0,03$
Циклофосфамид	7	5М	$51 \pm 2,3$	$2,49 \pm 0,30^{**}$

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

¹ ПХЭ — полихроматофильные эритроциты. ² МЯ-ПХЭ — полихроматофильные эритроциты с микроядрами.

ПРИМЕР #2

2.6.7.9В Генотоксичность: *in vivo*

Тест на индукцию: репаративный синтез ДНК

Вид/линия: Крысы (Вистар)

Возраст: 5 недель

Исследованные клетки:
полихроматофильные эритроциты

Титульный лист отчета: ММ-180801: исследование репарации ДНК при пероральном введении препарата крысам

Схема введения: однократная доза

Время отбора образцов: 2 и 16 часов

Способ введения: Введение через зонд

Носитель/лекарственная форма: водный раствор

Исследуемый материал: куритол (раствор)

Исследование № 51970

Расположение в ОТД: Том 11, Раздел

Соответствие GLP: да

Дата дозирования: январь 1997

Количество исследованных клеток/животных: 100

Специальные условия: нет

Токсические/цитотоксические эффекты: нет

Генотоксический эффект: нет

Подтверждение экспозиции: токсикокинетика — см. исследование № 94007, двухнедельное исследование токсичности у крыс при пероральном введении

<u>Исследуемый материал</u>	<u>Доза (мг/кг)</u>	<u>Количество животных</u>	<u>Время, ч</u>	<u>Ядра</u>	<u>Цитоплазма</u>	<u>NG</u>	<u>%IR</u>	<u>NGIR</u>
				<u>Среднее ± SD</u>				
Носитель	0	3М	16	3,5 ± 0,2	7,3 ± 0,3	-3,8 ± 0,4	0 ± 0	—
ММ-180801	2	3М	2	3,0 ± 1,1	5,5 ± 1,4	-2,6 ± 0,4	0 ± 0	—
	2	3М	16	4,1 ± 0,5	6,5 ± 0,8	-2,4 ± 0,2	0 ± 0	—

	20	3M	2	$3,9 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,3$	$-3,0 \pm 0,1$	1 ± 0	$5,7 \pm 0,4$
	20	3M	16	$3,6 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,4$	$-2,7 \pm 0,2$	0 ± 0	—
	200	3M	2	$4,2 \pm 0,2$	$7,5 \pm 0,3$	$-3,4 \pm 0,2$	0 ± 0	—
	200	3M	16	$3,1 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$-2,2 \pm 0,1$	0 ± 0	—
	2000	3M	2	$4,8 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,7$	$-3,4 \pm 0,4$	0 ± 0	—
	2000	3M	16	$2,7 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,3$	$-2,1 \pm 0,3$	0 ± 0	—
DMN	10	3M	2	$10,7 \pm 3,0$	$5,8 \pm 1,0$	$4,9 \pm 2,1$	41 ± 15	$11,4 \pm 0,4$

Ядра — количество зерен в ядре; количество зерен за пределами ядра.

Цитоплазма — количество зерен в цитоплазме; максимальное количество зерен на площади, прилегающей к ядру и равной площади двух ядер.

NG — чистое количество зерен в ядре; количество зерен в ядре за вычетом зерен в цитоплазме.

%IR — доля клеток, для которых с NG менее 5.

NGIR — среднее чистое количество зерен в ядре у клеток в стадии репарации.

DMN — диметилнитрозамин.

ПРИМЕР

2.6.7.10 Канцерогенность

Титульный лист отчета: ММ-180801:
исследование канцерогенности на мышах при
введении препарата с пищей

Исследуемый материал:
куритол натрия

Вид животных/линия: мыши
(CD-1)

Длительность введения: 21 мес

Исследование № 95012
Расположение в ОТД: Том 4,
Раздел

Исходный возраст: 6 недель

Способ введения: с пищей

Дата первого введения:
20.09.1995

Носитель/лекарственная форма: в пище

Соответствие GLP: да

Обращение с контрольными группами:
пища, не содержащая препарат

Обоснование выбора высокой дозы: токсикологическая конечная точка

Специальные условия: дополнительно у 12 самцов и 12 самок из каждой группы,
получавшей препарат, на 6-м месяце исследования брали кровь в
токсикокинетических целях с последующим исключением из исследования

Суточная доза (мг/кг)	0 (Контроль)		25		100		400	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Токсикокинетика:								
AUC на 28-день (мкг×ч/мл ^а)	–	–	10	12	40	48	815	570
C _{ss} на 180-й день (мкг/мл)	–	–	0,4	0,5	1,7	0,3	34	24
Количество животных								
В начале исследования	60	60	60 ^с	60	60	60	60	60
Умершие/забитые в состоянии агонии	16	16	15	13	18	20	27	25

Забитые в конце исследования	44	44	44 ^c	47	42	40	33	35
Выживаемость (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
Масса тела (%^b)	33 г	31 г	0	0	-7*	0	-13**	-19**
Потребление пищи (%^b)	6 г/сут	5 г/сут	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

a По результатам исследования № 95013.

b На 6-м месяце. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

c У одной пропавшей мыши оценка Не проведена.
(продолжение)

ПРИМЕР

2.6.7.10 Канцерогенность

Исследование № 95012 (продолжение)

Суточная доза (мг/кг)		<u>0 (Контроль)</u>		<u>25</u>		<u>100</u>		<u>400</u>	
Количество обследованных		М: 60	Ж: 60	М: 59	Ж: 60	М: 60	Ж: 60	М: 60	Ж: 60
<u>Количество животных</u>									
<u>С опухолевыми поражениями:</u>									
Кожи:	Гемангиома	0	1	1	0	6 ^b	1	13 ^b	0
	Гемангиосаркома	1	3	2	2	9	11	18 ^a	24 ^a
Надпочечников:	Адренокортикальная аденома	4	1	2	0	4	3	3	1
	Адренокортикальная аденокарцинома	0	0	0	0	0	1	0	0
	Аденома + аденокарцинома	4	1	2	0	4	3	3	1
	Феохромоцитома	0	0	0	0	1	1	0	1
Костей:	Остеохондросаркома	0	1	0	1	0	0	0	0
	Остеома	0	1	0	0	0	0	0	0
Придатка яичка:	Саркома, недифференцированная	0	0	1	0	0	0	1	0
Желчного пузыря:	Аденома	0	0	1	0	0	0	0	0
Гардеровых желез:	Аденома	4	2	3	1	3	4	3	1

Почек:	Почечно-клеточная аденома	1	2	0	0	2	0	0	0
Печени:		3	1	4	2	3	1	4	1
	Гепатоцеллюлярная аденома	2	1	1	2	3	1	0	1
	Гепатоцеллюлярная карцинома	3	2	4	3	5	2	4	1
	Гепатоцеллюлярная аденома + карцинома	13	10	11	11	14	7	13	4
Легких:	Бронхиоло-альвеолярная аденома	4	0	1	1	2	2	1	1
	Бронхиоло-альвеолярный рак	15	10	11	12	15	9	13	5
	Аденома + карцинома								

a — Тренд-анализ, $p < 0,005$.

b — Тренд-анализ, $p < 0,025$.

(продолжение)

ПРИМЕР

2.6.7.10 Канцерогенность

Исследование № 95012 (продолжение)

Суточная доза (мг/кг)	<u>0 (Контроль)</u>		<u>25</u>		<u>100</u>		<u>400</u>	
	<u>М: 60</u>	<u>Ж: 60</u>	<u>М: 59</u>	<u>Ж: 60</u>	<u>М: 60</u>	<u>Ж: 60</u>	<u>М: 59</u>	<u>Ж: 60</u>
Средостение: саркома, недифференцированная	0	1	0	0	0	1	0	0
Маточные трубы: аденома		1		1		0		0
Поджелудочная железа: островковоклеточная аденома	1	0	0	0	0	0	0	0
Брюшина: остеосаркома	1	0	0	0	1	0	0	1
Семенной канал: аденома	0		1		0		0	
Желудок: остеохондромсаркома	0	0	0	1	0	0	0	0
Тимус: тимомы	0	1	0	0	0	0	0	0
Щитовидная железа: фолликулярно-клеточная аденома	0	1	0	0	0	1	0	0
Матка: сосочковая цистаденома		1		0		2		0
Цельное животное: лимфосаркома	6	13	4	11	3	12	5	11
Цельное животное: гистиоцитарная саркома	1	0	0	0	0	1	0	0

Значимые результаты:

Макропатология

— — — — — — — —

Гистопатология — неопухолевые

поражения

**Печень: гепатоцеллюлярная
гипертрофия**

4 2 3 2 4 1 40** 45**

Тесты: гипосперматогенез

1 2 15* 30**

– Значимые результаты отсутствуют.
Точный тест Фишера * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

2.6.7.11 Репродуктивная и оттогенетическая токсичность

Неосновные исследования

Исследуемый материал: куритол натрия

Вид животных /<u>линия</u>	Способ введения (носитель/<u>состав препарата</u>)	Период введения	Дозы (мг/кг)	Количество на группу	Значимые <u>результаты</u>	Исследование №
Крысы (Вистар)	Через зонд (вода)	G6–G15	0, 500, 1000, 2000	8 беременных самок	≥ 1000: Летальные исходы; снижение массы тела; сниженное потребление пищи; клинические признаки поражений; резорбции	94201
Кролики (NZW)	Через зонд (суспензия КМЦ)	13 дней	0, 5, 15, 45	6 небеременных самок	≥ 15: Снижение массы тела и потребления пищи 45: Четыре летальных исхода	97020

G — день беременности.

ПРИМЕР

2.6.7.12 Репродуктивная токсичность и пороки развития — фертильность и раннее эмбриональное развитие (до имплантации)

План исследования соответствует ICH 4.1.1?

Да

Вид животных /линия: крысы (Вистар)

Исходный возраст: 10 недель

Дата введения первой дозы препарата:
03.03.1997

Особенности: нет

Высшая нетоксическая доза:

F₀ Самцы: 100 мг/кг

F₀ Самки: 100 мг/кг

F₁ Приплод: 1000 мг/кг

Суточная доза (мг/кг)

Название отчета: ММ-180801:
Исследование влияния препарата на фертильность и раннее эмбриональное развитие у крыс (после перорального приема)

Продолжительность введения:

Самцы — 4 недели до спаривания

Самки — 2 недели до спаривания и до 7 дней беременности

День спаривания: день 0

День кесарева сечения: день 0

Способ введения: введение через зонд

Носитель/лекарственная форма:
водный раствор

Исследуемый материал:
куритол натрия

Исследование № 97072

Расположение в ОТД: Том 6,
Раздел

Соответствие GLP: да

	<u>0</u>	<u>10</u>	<u>100</u>	<u>1000</u>
	(Контроль)			

<u>Самцы:</u> Токсикокинетика: AUC ^b (мкг×ч/мл)	–	1,8	25	320
Исследованное количество	22	22	22	22
Количество умерших/забитых в состоянии агонии	0	0	0	0
Клинические наблюдения:				
Слюноотделение	–	–	+	++
Результаты некропсии	–	–	–	–
Масса тела (% ^a)	452 г	0	0	-12*
Среднее количество дней до спаривания	2,7	2,5	2,3	2,8
Число спаривавшихся самцов	22	21	22	22
Число фертильных самцов	21	21	21	21

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++Умеренный +++Выраженный

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

a Через 4 недели введения. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

b По результатам исследования № 94220.

(продолжение)

ПРИМЕР

**2.6.7.12 Репродуктивная и
отногенетическая токсичность**

**Исследование № 97072
(продолжение)**

Суточная доза (мг/кг)

**0
(Контроль)**

10

100

1000

Самки:

Токсикокинетика: AUC^b (мкг×ч/мл)

– 2,1 27 310

Количество обследованных

22 22 22 22

Количество умерших/забитых в состоянии
агонии

0 1 0 0

Клинические наблюдения

Результаты некропсии

– – – +

Масса тела до спаривания (%^a)

– – – –

Масса во время гестации (%^a)

175 г 0 0 -5*

Потребление пищи до спаривания (%^a)

225 г 0 0 -12**

Потребление пищи во время гестации (%^a)

14 г 0 0 -6*

Среднее количество эстральных циклов/14 дней

15 г 0 0 -15**

Среднее количество дней до спаривания

3,9 3,8 3,8 3,9

Количество спермопозитивных самок

2,1 2,3 2,5 2,2

Количество беременных самок

21 22 22 21

Количество мертвых или полностью
резорбировавшихся плодов

21 21 22 20

Среднее количество желтых тел

15,9 15,8 16,8 15,3

Среднее количество имплантаций

14,5 14,0 15,3 13,8

Средняя доля предимплантационных потерь

8,8 11,4 8,9 9,8

Среднее количество живых зигот	13,3	13,3	14,3	12,8
Среднее количество резорбций	1,2	0,7	1,0	1,0
Количество погибших зигот	0	0	0	0
Средняя доля постимплантационных потерь	8,3	5,0	6,5	7,2

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный
 (7) * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

a Перед спариванием или в конце беременности. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

b Из Исследования № 94220.

ПРИМЕР

2.6.7.13 Репродуктивная токсичность и пороки развития — влияние на эмбрио-фетальное развитие

План исследования соответствует ICH 4.1.3?
Да

Вид животных /линия: Кролики (NZW)

Начальный возраст: 5 месяцев

Дата введения первой дозы: 07.08.1997

Специальные условия: нет

Высшая нетоксическая доза:

F₀ Самки: 1 мг/кг

F₁ Приплод: 5 мг/кг

Суточная доза(мг/кг)

Самки: Токсикокинетика: AUC^b (мкг-ч/мл)

Количество беременных

Количество умерших/забитых в состоянии агонии

Количество мертвых или полностью резорбировавшихся плодов в приплоде

Клинические наблюдения

Титульный лист отчета:
ММ-180801: исследование влияния на эмбрио-фетальное развитие при пероральном введении кроликам

Продолжительность введения: G6–G18

День спаривания: день 0

День кесарева сечения: G29

Способ введения: через зонд

Носитель/лекарственная форма:
водный раствор

Исследуемый материал:
куритол натрия

Исследование № 97028

Расположение в ОТД: Том 6, Раздел

Соответствие GLP: да

	<u>0 (Контроль)</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>25</u>
Самки:	–	2,6	31	345
Количество беременных	20	19	20	20
Количество умерших/забитых в состоянии агонии	0	1	1	0
Количество мертвых или полностью резорбировавшихся плодов в приплоде	0	0	0	3
Клинические наблюдения	–	–	–	++

Результаты некропсии	—	—	—	—
Масса тела (% ^a)	3,2 кг	0	-15*	-20**
Потребление пищи (% ^a)	60 г/день	0	-9*	-16**
Среднее количество желтых тел	9,4	9,3	9,4	10,4
Среднее количество имплантаций	7,9	8,1	9,1	9,4
Средняя доля предимплантационных потерь	15,8	13,1	4,0	8,9

— Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный (б) G = день гестации

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

а В конце периода введения. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

б По данным исследования № 97231.
(продолжение)

ПРИМЕР

2.6.7.13 Репродуктивная токсичность и пороки развития

(продолжение)

Исследование № 97028

<u>Суточная доза (мг/кг)</u>	<u>0 (Контроль)</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>25</u>
<u>Приплод:</u> Количество исследованных приплодов	18	16	17	18
Количество живых плодов	140	126	148	86*
Среднее количество резорбций	0,2	0,3	0,4	4,7**
Количество приплодов с мертвыми плодами	1	0	0	0
Средняя доля постимплантационных потерь	4,3	2,8	5,4	49,0**
Средняя масса тела плода (г)	44,82	42,44	42,14	42,39
Распределение плодов по полу	46,3	57,7	57,4	52,8
Аномалии развития:				
Общие внешние аномалии				
Нижняя челюсть: укорочена				
Количество плодов (%)	0	0	0	7 (8,0)*
Количество приплодов (%)	0	0	0	5 (27,8)**
Висцеральные аномалии				
Язык: отсутствует				
Количество плодов (%)	0	0	0	6 (6,9)*
Количество приплодов (%)	0	0	0	6 (33,3)**
Скелетные аномалии				
Нижняя челюсть: расщелина				
Количество плодов (%)	0	0	0	10 (11,5)**
Количество приплодов (%)	0	0	0	8 (44,4)**
Ребра: шейные				

Количество плодов (%)	2 (1,4)	0	1 (0,7)	0
Количество приплодов (%)	1 (5,6)	0	1 (5,9)	0
Сегмент грудины: деформирован				
Количество плодов (%)	2 (1,4)	1 (0,8)	0	1 (1,2)
Количество приплодов (%)	2 (11,1)	1 (6,3)	0	1 (5,6)
Всего пораженных плодов (приплодов)	2 (2)	1 (1)	0	15 (10)

– Отсутствие значимых результатов.
Точный тест Фишера * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

ПРИМЕР

2.6.7.14 Репродуктивная и онтогенетическая токсичность — влияние на пре- и постнатальное развитие, включая материнскую функцию

План эксперимента соответствует ICH 4.1.2? Да

Вид/линия: Крысы (Вистар)

Исходный возраст: 9–10 недель

Дата первого введения: 08.10.95

Высшая нетоксическая доза:

F₀ Самки: 7,5 мг/кг

F₁ Самцы: 75 мг/кг

F₁ Самки: 75 мг/кг

Суточная доза (мг/кг)

F₀ Самки: Токсикокинетика: AUC^b (мкг-ч/мл)

Количество беременных

Количество умерших/забитых в

Название отчета: ММ-180801: исследование при пероральном введении крысам

Продолжительность введения: G6–L21

День спаривания: День 0

Способ введения: через зонд

Носитель/лекарственная форма: вода

Приплоды отбракованные/неотбракованные: отбраковано до 4 на пол/приплод

Исследуемый материал: куритол натрия

Исследование № 95201

Расположение в ОТД: Том 10, Раздел

Соответствие GLP: да

	<u>0 (Контроль)</u>	<u>7,5</u>	<u>75</u>	<u>750</u>
	–	2,4	21	150
Количество беременных	23	21	22	23
Количество умерших/забитых в	0	0	0	8

состоянии агонии				
Клинические наблюдения	–	–	++	+++
Результаты некропсии	–	–	–	–
Гестационная масса тела (% ^a)	225 г	0	0	-25**
Масса тела при лактации (% ^a)	210 г	0	0	0
Потребление пищи при беременности (% ^a)	15 г	0	0	-12*
Потребления пищи при лактации (% ^a)	16 г	0	0	0
Средняя продолжительность гестации (дни)	22,1	22,2	22,1	23,5*
Патологические роды	–	–	–	–

– Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный (6) G = день гестации

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

L = день лактации

a В конце периода введения. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

b По данным исследования № 97227.
(продолжение)

ПРИМЕР

**2.6.7.14 Репродуктивная и оттогенетическая токсичность
(продолжение)**

Исследование № 95201

<u>Суточная доза</u> <u>(мг/кг)</u>		<u>0</u> <u>(Контроль)</u>	<u>7,5</u>	<u>75</u>	<u>750</u>
<u>F₁ Приплоды:</u> (до отлучения от груди)	Количество обследованных приплодов	23	21	22	15
	Среднее количество имплантаций	13,6	13,8	14,9	11,2 ⁺⁺
	Среднее количество детенышей в приплоде	13,5	13,8	14,6	9,4 ⁺⁺
	Среднее количество живорожденных в приплоде	0,1	0,0	0,3	1,8 ⁺
	Постнатальная выживаемость (до 4 дня)	–	–	–	–
	Постнатальная выживаемость до отлучения от груди	–	–	–	–
	Изменение массы тела детенышей ^a (г)	60	58	62	53*
	Распределение потомства по полу	51	53	49	51
	Клинические признаки патологии у потомства	–	–	–	–
	Результаты некропсии потомства	–	–	–	–
<u>F₁ Самцы:</u> (после отлучения от груди)	Число исследованных после отлучения от груди на приплод	23	21	22	15
	Число умерших/забитых в состоянии агонии	–	–	–	–
	Клинические наблюдения	–	–	–	–
	Результаты некропсии	–	–	–	–
	Изменение массы тела ^b (г)	200	195	195	186*
	Потребление пищи (% ^c)	15 г	0	0	-11*
	Отделение крайней плоти	–	–	–	–
Сенсорная функция	–	–	–	–	

Двигательная активность	—	—	—	—
Обучаемость и память	—	—	—	—
Среднее количество дней до спаривания	2,4	3,3	2,9	3,5
Число спаривавшихся самцов	23	21	21	23
Число фертильных самцов	23	21	19	20

— Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный
Тест Даннета * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Метод Крускала-Уоллиса с критерием Дана + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$.

a С рождения до отлучения от груди.

b После отлучения от груди до спаривания. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий). (продолжение)

ПРИМЕР

2.6.7.14 Репродуктивная и оттогенетическая токсичность

Исследование № 95201 (продолжение)

<u>Суточная доза</u> <u>(мг/кг)</u>		<u>0</u> <u>(Контроль)</u>	<u>7,5</u>	<u>75</u>	<u>750</u>
<u>F₁ Самки:</u> (после отлучения от груди)	Число исследованных животных после отлучения от груди	23	21	22	23
	Число умерших/забитых в состоянии агонии	0	1	0	0
	Клинические наблюдения	–	–	–	–
	Результаты некропсии	–	–	–	–
	Изменение массы тела до спаривания ^a (г)	226	230	235	196*
	Изменение массы тела при беременности (г)	153	160	144	158
	Потребление пищи до спаривания (% ^b)	15 г	0	0	-13*
	Потребление пищи при беременности (% ^{ab})	16 г	0	0	0
	Средний возраст при открытии влагалища (дни)	–	–	–	–
	Сенсорная функция	–	–	–	–
	Двигательная активность	–	–	–	–
	Обучаемость и память	–	–	–	–
	Среднее количество дней до спаривания	2,4	3,3	3,1	3,5
	Количество спермопозитивных самок	23	21	21	23
	Количество беременных самок	23	21	20	21
	Среднее количество желтых тел	16,4	16,2	15,8	15,5
	Среднее количество имплантаций	15,8	15,2	14,4	14,9
	Средние предимплантационные потери	3,8	6,3	12,3	3,7
<u>F₂ (приплоды)</u>	Среднее количество живых зачатий на приплод	15,0	14,9	13,6	14,4
	Среднее количество резорбций	0,8	0,3	0,8	0,5

Количество мертвых зачатий	0	0	0	0
Средние постимплантационные потери	5,1	2,2	5,2	3,4
Массы тела плодов (г)	3,69	3,65	3,75	3,81
Распределение плодов по полу (% самцы)	53	49	54	54
Пороки развития плода	—	—	—	—

— Отсутствие значимых результатов. + Слабый ++ Умеренный +++ Выраженный (6)

Тест Даннетта * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

a От отлучения от груди до спаривания.

b Перед спариванием или в конце беременности. Для контролей приведены средние групповые значения. Для групп, получавших препарат, приведены доли различий от контролей. Статистическая значимость основывается на фактических данных (а не на доле различий).

ПРИМЕР

2.6.7.17 Прочие токсикологические исследования

Исследуемый материал: куритол натрия

<u>Вид животных /линия</u>	<u>Способ введения</u>	<u>Продолжительность введения</u>	<u>Дозы (мг/кг)</u>	<u>Пол и количество в группе</u>	<u>Значимые результаты</u>	<u>Исследование №</u>
Антигенность						
Морские свинки	Подкожно	1 раз в неделю в течение 3 недель, повторное введение — через 1 неделю	0,5 мг	5М, 5Ж	Слабовыраженная реакция гиперчувствительности замедленного типа Отсутствие симптомов пассивной кожной анафилаксии или системной анафилаксии	97012
Примеси						
Крысы (Вистар)	Через зонд	2 недели	0, 1000, 2000	10М, 10Ж	ММ-180801 с добавкой примеси — 2 % Z-изомера; токсические эффекты сопоставимы с таковыми для ММ=180801 без примеси	97025

Модуль 2.7. Клинические резюме

Предисловие

Клиническое резюме предназначено для представления подробных, подтвержденных фактами сведений, обобщающих все клинические данные ОТД. Резюме включает: сведения, содержащиеся в отчетах о клинических исследованиях (составленных в соответствии с Требованиями к отчету о клиническом исследовании); сведения, полученные из мета-анализов и других видов перекрестного анализа, полные отчеты которых включены в модуль 5; пострегистрационные данные о лекарственных препаратах, реализуемых в других регионах. При сравнении и анализе результатов всех исследований, представленных в настоящем документе, основное внимание необходимо уделить фактическим наблюдениям. Тогда как в клиническом обзоре ОТД необходимо дать критический анализ программы клинических исследований и их результатов, включая анализ и интерпретацию клинических данных, а также обосновать место исследуемого лекарственного препарата в арсенале других лекарственных препаратов.

В зависимости от количества имеющихся сведений объем клинического резюме может значительно варьировать, но предполагается, что он будет, как правило, составлять 50–400 страниц (за исключением прилагаемых таблиц).

Содержание

2.7.1 Резюме биофармацевтических исследований и соответствующих аналитических методик

- 2.7.1.1 Предпосылки и обзор
- 2.7.1.2 Резюме результатов отдельных исследований
- 2.7.1.3 Сравнение и анализ результатов исследований
- 2.7.1.4 Приложение

2.7.2 Резюме исследований клинической фармакологии

- 2.7.2.1 Предпосылки и обзор
- 2.7.2.2 Резюме результатов отдельных исследований
- 2.7.2.3 Сравнение и анализ результатов исследований
- 2.7.2.4 Специальные исследования
- 2.7.2.5 Приложение

2.7.3 Резюме клинической эффективности

- 2.7.3.1 Предпосылки и обзор клинической эффективности
- 2.7.3.2 Резюме результатов отдельных исследований
- 2.7.3.3 Сравнение и анализ результатов исследований

2.7.3.4 Анализ клинических данных, затрагивающих рекомендации по дозированию

2.7.3.5 Устойчивость эффективности и (или) развитие привыкания

2.7.3.6 Приложение

2.7.4 Резюме клинической безопасности

2.7.4.1 Экспозиция лекарственного препарата

2.7.4.2 Нежелательные явления

2.7.4.3 Оценка клинико-лабораторных показателей

2.7.4.4 Жизненно важные показатели, данные объективных исследований и прочие наблюдения, затрагивающие безопасность

2.7.4.5 Безопасность в особых группах и ситуациях

2.7.4.6 Пострегистрационные данные

2.7.4.7 Приложение

2.7.5 Ссылки на литературу

2.7.6 Синопсисы отдельных исследований

Подробное руководство по составлению разделов клинического резюме

2.7.1 Резюме биофармацевтических исследований и соответствующих аналитических методов

2.7.1.1 Предпосылки и обзор

Настоящий раздел должен дать эксперту общее представление о процессе разработки состава лекарственного препарата, поведении (функционировании) лекарственной формы *in vivo* и *in vitro*, а также об общем подходе и принципах составления базы данных по биодоступности (БД), сравнительной БД, биоэквивалентности (БЭ) и профиле растворения *in vitro*. Необходимо привести ссылки на все руководства и источники литературы, использованные при планировании и проведении исследований. В настоящем разделе также необходимо представить полный обзор использованных аналитических методов, уделяя особое внимание показателям валидации использованных методов (например, аналитическая область, чувствительность, специфичность) и контроля качества (например, точность и прецизионность). В настоящий раздел не следует включать подробные сведения об отдельных исследованиях.

2.7.1.2 Резюме результатов отдельных исследований

Необходимо представить табличный перечень всех проведенных биофармацевтических исследований (см. см. раздел 2.7.1.4 «Приложение»), а также повествовательное описание значимых свойств и результатов каждого исследования, представляющих важные *in vivo* и *in vitro* данные и сведения о

БД и БЭ. Повествовательное описание должно быть кратким (похожим на резюме журнальной статьи) и содержать основные характеристики дизайна и важнейшие результаты. Сходным исследованиям можно дать общее описание, представив при этом результаты каждого из них и все важные различия между ними. Допускается использовать описания, взятые из синопсисов отчетов о клинических исследованиях, составленных в соответствии Требованиями к отчету о клиническом исследовании. В повествовательное описание необходимо включить ссылки (в том числе электронные) на полные отчеты каждого исследования.

2.7.1.3 Сравнение и анализ результатов исследований

В настоящем разделе необходимо представить фактические резюме всех исследований растворения *in vitro*, БД и сравнительной БД, проведенных с фармацевтической субстанцией или лекарственным препаратом, уделяя особое внимание при этом различиям между результатами исследований. В настоящем обзоре необходимо обобщить табличное и повествовательные описания (см. раздел 2.7.1.4 «Приложение»), а также учесть следующее:

- a) сведения о влиянии изменения состава и процесса производства на растворение *in vitro* и БД, а также заключение о БЭ. Если изменяется состав или процесс производства лекарственных препаратов, содержащих сложные фармацевтические субстанции (например, белок), в целях подтверждения отсутствия изменений фармакокинетических (ФК) параметров вследствие таких изменений проводятся ФК-исследования с целью сравнения указанных свойств до и после внесения изменений. Несмотря на то, что подобные исследования иногда рассматривают как исследования БЭ, они, как правило, не предназначены для оценки высвобождения фармацевтической субстанции из лекарственного препарата. Тем не менее, результаты таких исследований необходимо представлять в настоящем разделе. Необходимо также отметить, что для обеспечения сопоставимости лекарственных препаратов одних ФК-исследований может быть недостаточно. Во многих случаях необходимо проведение фармакодинамических (ФД) или клинических исследований. Кроме того, в зависимости от обстоятельств, могут потребоваться данные по антигенности. Результаты других видов исследований необходимо представлять в соответствующих разделах регистрационного досье;
- b) сведения о степени влияния пищи на БД и заключение о зависимости БЭ от вида пищи или времени ее приема (если применимо);
- c) сведения о корреляции между растворением *in vitro* и БД, включая влияние pH на растворение и заключение о спецификациях на растворение;
- d) сравнительную биодоступность, включая заключение о БЭ, для лекарственных форм с различными дозировками;

- е) сравнительную БД между исследованными в клинических исследованиях составами лекарственного препарата (для клинических исследований, обеспечивших основные данные по эффективности) и составом лекарственного препарата, предназначенным к выпуску в гражданский оборот;
- ф) источник и величина внутри- и межиндивидуальной вариации каждого изученного в исследованиях сравнительной БД состава лекарственного препарата.

2.7.1.4 Приложение

Если таблицы и рисунки повышают удобочитаемость документа, их необходимо включать в текст соответствующего раздела. Длинные таблицы допускается представить в приложении в конце раздела.

Таблицы 2.7.1.1 и 2.7.1.2 являются примером табличного формата при представлении сведений и результатов, затрагивающих исследования биодоступности и растворения *in vitro* соответственно. В этих примерах приведены результаты и описаны вид и дизайн исследования. В таблицах, представляющих результаты исследований БЭ, могут также содержаться средние отношения (исследуемый лекарственный препарат/лекарственный препарат сравнения) C_{\max} и AUC и их 90 %-ные доверительные интервалы или текущие параметры оценки БЭ.

Указанные таблицы не являются шаблонами; их задача — отразить данные, которые должен учесть заявитель при составлении таблиц по биофармацевтическим исследованиям. С целью повышения ясности заявители должны также определить лучший способ представления сведений и результатов проведенных исследований: табличный, повествовательный или графический. Например, если результаты лучше представить в повествовательном и графическом виде, то таблицы могут использоваться лишь для перечисления исследований.

2.7.1.A Резюме биофармацевтических исследований и соответствующих аналитических методов воспроизведенных лекарственных препаратов

2.7.1.A.1. Введение

Целью модуля 2.7.1 ОТД является обобщение в регистрационном досье всех значимых сведений о биофармацевтических исследованиях и связанных с ними аналитических методах.

Настоящее пояснение к разделу 2.7.1.A содержит свод табличных шаблонов для содействия заявителям в составлении модуля 2.7.1 и рекомендации по их заполнению. Более того, ожидается, что стандартизированное представление данных будет содействовать процессу экспертизы. В связи с этим при подготовке модуля 2.7.1 рекомендуется использовать эти таблицы. Настоящее пояснение к разделу 2.7.1.A предназначено для досье воспроизведенных лекарственных препаратов в определении пункта 19

Правил регистрации Союза. Более того, в соответствующих случаях также рекомендуется использовать эти табличные шаблоны в составе других досье, таких как досье на изменение, досье комбинированных лекарственных препаратов, расширений и досье гибридных лекарственных препаратов.

2.7.1.A.2. Инструкции по заполнению и представлению таблиц

В соответствии с пунктом 13 Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, таблицы необходимо заполнять только в отношении опорных клинических исследований⁴, обозначенных в регистрационном досье в качестве таковых. Если проведено несколько опорных исследований биоэквивалентности, то в отношении каждого исследования необходимо составить отдельные таблицы. Кроме того, при заполнении таблиц необходимо следовать следующим инструкциям:

- Данные о препаратах сравнения, не зарегистрированных в ЕАЭС, не требуются.
- Таблицы раздела 3 необходимо составить для каждого исследуемого аналита в отдельности. Если исследуемых лекарственных препаратов несколько, то структуру таблицы необходимо скорректировать.
- Таблицы раздела 4 необходимо составить только в отношении метода, использованного в подтверждающих (опорных) исследованиях биоэквивалентности. Если определению подвергалось несколько анализируемых веществ, таблицу 4.1 и потенциально таблицу 4.3 необходимо составить для каждого анализируемого вещества.

В целях указания дополнительных сведений заявителям, в целом, рекомендуется использовать ссылки и сноски. В неприменимых полях следует указывать «Не применимо» вместе с объяснительной сноской (при необходимости).

Кроме того, в каждом разделе шаблона необходимо привести ссылки на расположение в регистрационном досье подтверждающей документации или первичных данных.

Таблицы не должны быть сканированными копиями, их содержание должно быть доступно для поиска. Заявителям настоятельно рекомендуется представлять модуль 2.7.1 также в формате Word (.doc) или RTF.

2.7.1.A.3. Примечание к документации о биоэквивере на основе БКС

Соответствующие данные в обоснование запросов о биоэквивере на основе БКС необходимо включить в модуль 5.3.1 «Отчеты об исследованиях сравнительной биодоступности и биоэквивалентности». Резюме этих данных

⁴ Опорное клиническое исследование — клиническое исследование, результаты которого представляются для обоснования регистрации или совершения иных значимых регистрационных процедур (например, регистрации нового показания к применению для зарегистрированного лекарственного препарата).

необходимо представить в модуле 2.7.1 с обоснованием биовейвера на основе БКС, а также перечнем соответствующих ссылок.

1. Запрос о биодейвере в отношении различных дозировок

Таблица 1.1. Качественный и количественный состав исследуемого препарата

Ингредиент	Функция	Дозировка (заявленное содержание)					
		XX мг (размер промышленной серии)		XX мг (размер промышленной серии)		XX мг (размер промышленной серии)	
ЯДРО		Количество в единице	%*	Количество в единице	%*	Количество в единице	%*
ИТОГО			100 %		100 %		100 %
ОБОЛОЧКА							
ИТОГО			100 %		100 %		100 %

**каждый ингредиент, выраженный в массовой доле (%) от массы ядра или оболочки, концентрации — для растворов*

Инструкции

Включить в состав все дозировки. Добавить дополнительные столбцы при необходимости.

Таблица 1.2. Данные растворения *in vitro* при запросе о биоэвивере

Площадка проведения испытания на растворение		Расположение отчета об исследовании <том/страница, ссылка>
Условия растворения	Аппарат	
	Об. мин.	
	Среда растворения	
	Объем	
	Температура	
	Поверхностно-активное вещество	

Среда растворения		Время взятия образцов (минуты или часы)					f2
		5	10	15	20		
Дозировка 1 № единиц № серии	pH=						
	pH=						
	pH=						
	Среда для КК ¹						
Дозировка 2 № единиц № серии	pH=						
	pH=						
	pH=						
	Среда для КК ¹						
Дозировка 3 № единиц № серии	pH=						
	pH=						
	pH=						
	Среда для КК ¹						

¹ Только если среда, подлежащая использованию при выпуске лекарственного препарата, отличается от приведенных выше буферных растворов

Инструкции

Заполнить таблицу, только если запрошен биоэвивер для дозировок, дополнительных к дозировке, изученной в исследовании биоэквивалентности. Следует указывать только средние значения доли растворения, при этом среднее необходимо помечать звездочкой (*), если соответствующее относительное стандартное отклонение (ОСО) превышает 10 %, за исключением первой точки, предельная величина которой составляет 20 %. Расширить таблицу дополнительными столбцами в соответствии с временем взятия проб. Если затребованы более 3 дозировки, следует добавить дополнительные строки. Значения f2 необходимо

рассчитать относительно дозировки, изученной в исследовании биэквивалентности. Если использован метод, альтернативный f_2 , в тексте следует привести обоснование.

2. Сведения об исследовании биоэквивалентности

Таблица 2.1. Сведения об исследуемом препарате и препарате сравнения

Характеристики препарата	Исследуемый препарат	Препарат сравнения
Наименование		
Дозировка		
Лекарственная форма		
Производитель		
Номер серии		
Размер серии (биосерии)		
Фактическое содержание ¹ (% от заявленного количества)		
Размер коммерческой серии		
Дата истечения срока годности (дата повторного испытания)		
Расположение сертификата анализа	<том/страница, ссылка>	<том/страница, ссылка>
Государство-член, в котором приобретен препарат сравнения		
Этот препарат, использовался в следующих исследованиях:	<№ исследования(й)>	<№ исследования(й)>

¹ Перечислить в отношении каждой фармацевтической субстанции комбинированных препаратов

Инструкции

Если в исследованиях биоэквивалентности использовалось несколько серий исследуемого препарата или препарата сравнения, то таблицу 2.1 необходимо заполнить для каждой комбинации серий «исследуемый препарат–препарат сравнения».

Таблица 2.2. Исследовательский(е) центр(ы) <№ исследования>

	Наименование	Адрес	Инспекция органа ЕС	
			Год	Орган
Клинический центр				
Биоаналитический центр				
ФК- и статистический анализ				
Спонсор исследования				

Таблица 2.3. Описание исследования <№ исследования>

Название исследования:

Расположение отчета:	<том/страница, ссылка>	
Периоды исследования		
Клинический:	<ДД месяц ГГГГ> – <ДД месяц ГГГГ>	
Биоаналитический:	<ДД месяц ГГГГ> – <ДД месяц ГГГГ>	
Дизайн		
Доза:		
Однократное/многократное введение:		
Число периодов:	(да/нет)	
Двухэтапный дизайн:		
Натошак/после еды		
Число субъектов		
– получили препарат:	<##>	
– завершили исследование:	<##>	
– включены в заключительный статистический анализ AUC:	<##>	
– включены в заключительный статистический анализ C _{max} :	<##>	

Инструкции

Таблицы 2.2 и 2.3 необходимо заполнить в отношении каждого исследования.

3. Результаты

Таблица 3.1. Фармакокинетические данные <аналита> в <№ исследования>

Фармакокинетический параметр	⁴ Арифметические средние (\pm CO)	
	Исследуемый препарат	Препарат сравнения
AUC _(0-t) ¹		
AUC _(0-∞) ²		
C _{max}		
t _{max} ³		

¹ В исследованиях со сроком отбора образцов, равным 72, ч и если концентрация в точке 72 ч подлежит количественному определению, вместо AUC_(0-t) допускается указывать AUC_(0-72 ч). Только для препаратов с немедленным высвобождением.

² Если вместо $AUC_{(0-t)}$ приводится $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$, $AUC_{(0-\infty)}$ указывать не требуется.

³ Медиана (min; max).

⁴ Арифметические средние ($\pm CO$) допускается заменить геометрическим средним ($\pm KB\%$).

Таблица 3.2. Дополнительные фармакокинетические данные <аналита> в <№ исследования>

Кривые плазменной концентрации, где	Связанная информация
– $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)} < 0,8^1$	<№ субъекта, период #, F^2 >
– C_{max} является первой точкой	<№ субъекта, период #, F >
– Преддозовый образец $> 5\% C_{max}$	<№ субъекта, период #, F , преддозовая концентрация>

¹ Только если последняя точка отбора образцов $AUC_{(0-t)}$ меньше 72 ч.

² $F = T$ в отношении исследуемого препарата и $F = R$ в отношении препарата сравнения

Таблица 3.3. Оценка биоэквивалентности <аналита> в <№ исследования>

Фармакокинетический параметр	Отношение геометрических средних иссл/сравни	Доверительные интервалы	CV% ¹
$AUC^2_{(0-t)}$			
C_{max}			

¹ Оценивается по остаткам наименьших квадратов. При репликативных дизайнах следует указывать внутрииндивидуальный КВ%, используя данные только препарата сравнения.

² В некоторых случаях $AUC_{(0-72 \text{ ч})}$

Инструкции

Заполните таблицы 3.1–3.3 для каждого значимого аналита.

4. Биоаналитика

Таблица 4.1. Валидация биоаналитической методики

Отчет об валидации аналитической методики	<Код исследования>	
Расположение(я)	<том/страница, ссылка>	
Данная аналитическая методика использовалась в следующих исследованиях:	<№ исследований>	
Краткое описание метода	<например, ВЭЖХ/МС/МС, ГХ/МС, связывание лиганда>	
Биологическая матрица	<например, плазма, цельная кровь, моча>	
Аналит	<название>	
Расположение сертификата на препарат	<том/страница, ссылка>	
Внутренний стандарт (ВС) ¹	<название>	
Расположение сертификата на продукт	<том/страница, ссылка>	
Градуировочные концентрации (единицы)		
Нижний предел количественного определения (единицы)	<НПКО>, <Правильность%>, <Прецизионность%>	
Концентрации для КК (единицы)		
Правильность между циклами	<Диапазон или по КК>	
Прецизионность между циклами	<Диапазон или по КК>	
Правильность внутри цикла	<Диапазон или по КК>	
Прецизионность внутри цикла	<Диапазон или по КК>	
Эффект матрицы (ЭМ) (все КК) ¹	КК нижнего уровня	КК верхнего уровня
ЭМ, нормализованный по ВС (все КК) ¹		
КВ % ЭМ, нормализованного по ВС (все КК) ¹		
% КК >85 % и <115 % н.з. ^{1,4}		
% серий матрицы с со средним <80 % или >120 % н.з. ^{1,4}		
	<среднее>	<среднее>
	<среднее>	<среднее>
	<КВ%>	<КВ%>
	<%>	<%>
	<%>	<%>
Долгосрочная стабильность исходных растворов и рабочих растворов ² (установленное изменение %)	Подтверждено вплоть до <время> при <°C> <%>, диапазон или по КК	
Краткосрочная стабильность в биологической матрице при комнатной температуре или температуре пробоподготовки (установленное изменение %)	Подтверждено вплоть до <время> <%>, диапазон или по КК	
Долгосрочная стабильность в биологической матрице (установленное изменение %)	Подтверждено вплоть до <время> при <°C>	
Расположение	<том/страница, ссылка>	
Стабильность при хранении в автодозаторе (установленное изменение %)	Подтверждено вплоть до <время> <%>, диапазон или по КК	
Стабильность после пробоподготовки	Подтверждено вплоть до <время>	

(установленное изменение %)	<% , диапазон или по КК>
Стабильность при замораживании и размораживании (установленное изменение %)	<-Температура °С, # циклов,> <% , диапазон или по КК>
Надежность разведения	Концентрация, разведенная <X-кратно> Правильность <%> Прецизионность <%>
Частичная валидация ³ Расположение(я)	<Кратко опишите причину ревалидации(й)> <том/страница, ссылка>
Перекрестная валидация ³ Расположение(я)	<Кратко опишите причину перекрестной(ых) валидации(й)> <том/страница, ссылка>

¹ Может быть не применим для конкретного аналитического метода

² Если данные долгосрочной стабильности исходных и рабочих растворов отсутствуют, укажите результаты краткосрочной стабильности

³ Эти строки являются факультативными. Указать любое валидационное исследование, проведенное после первичного валидационного исследования

⁴ н.з. — номинальное значение

Инструкция

Многие строки таблицы 4.1 применимы только к хроматографическим методам, но не методам связывания с лигандом. Укажите Н/П, если строка не применима к конкретному методу. Заполните таблицу 4.1 для каждого значимого аналита.

Таблица 4.2. Срок хранения исследуемых образцов

№ исследования ¹ и аналит	Наибольший срок хранения
	<#> дней при температуре <°С>
	<#> дней при температуре <°С>

¹ Только опорные исследования

Таблица 4.3. Анализ образцов <№ исследования>

Аналит	<название>
Общее число полученных образцов	<#>
Общее число образцов с достоверными результатами	<#>
Общее число образцов, подвергшихся повторному количественному определению ^{1,2}	<#>
Общее число аналитических циклов ¹	<#>
Общее число достоверных аналитических циклов ¹	<#>
Повторный анализ активных образцов	
Число образцов	<#>
Доля образцов, различие между двумя значениями которых составляло менее 20 % от среднего для хроматографических методов или менее 30 % для методик связывания лиганда	<%>

¹ Без активных образцов

² По причинам, отличным от невалидного цикла

Инструкции

Заполнить таблицу 4.3 для каждого значимого аналита.

2.7.2 Резюме исследований клинической фармакологии

2.7.2.1 Предпосылки и обзор

Настоящий раздел должен дать эксперту общее представление об исследованиях клинической фармакологии. Такие исследования включают клинические исследования по изучению ФК и ФД у человека, исследования *in vitro* с использованием клеток и тканей человека или других биологических материалов (здесь и далее называемых биоматериалами человека), которые связаны с ФК-процессами. В случае вакцин в настоящем разделе эксперту необходимо представить сведения об иммунном ответе,

подтверждающем выбор дозы, режиме дозирования и составе готового препарата. При необходимости допускается ссылаться на соответствующие данные, обобщенные в разделах 2.7.1, 2.7.3 и 2.7.4 с целью формирования всестороннего взгляда на подход и обоснование разработки базы данных по ФК, ФД и биоматериалам человека. В настоящий раздел не следует включать подробные сведения об отдельных исследованиях.

Раздел необходимо начинать с краткого обзора проведенных исследований с биоматериалами человека, которые предназначались для облегчения интерпретации данных по ФК и ФД. Особенно важны исследования по изучению проницаемости (кишечная абсорбция, проникновение через гематоэнцефалический барьер), связывания с белками, печеночного метаболизма, а также метаболически-опосредованных лекарственных взаимодействий. Затем следует дать краткий обзор клинических исследований, проведенных с целью описания ФК и ФД лекарственного препарата, включая исследования взаимосвязи ФК и ФД у здоровых лиц и пациентов, а также значимые влияния внешних и внутренних факторов на ФК и взаимосвязь между ФК и ФД⁵. Необходимо отметить важнейшие аспекты дизайна исследования и анализа данных (например, выбор между однократным и многократным введением; исследуемая популяция; выбор изученных внутренних и внешних факторов; выбор ФД-конечных точек; а также подход при сборе и анализе данных для определения ФК или ФД: традиционный или популяционный).

2.7.2.2 Резюме результатов отдельных исследований

В целом, в разделе необходимо представить табличный перечень всех исследований клинической фармакологии (см. раздел 2.7.2.5 «Приложение»), а также повествовательное описание значимых свойств и результатов каждого исследования, которые послужили источником данных *in vivo* и *in vitro*, представляющих важные *in vivo* и *in vitro* данные и сведения о ФК, ФД и взаимосвязи ФК и ФД. Повествовательное описание должно быть кратким (похожим на резюме журнальной статьи) и содержать основные характеристики дизайна и важнейшие результаты. Сходным исследованиям можно дать общее описание, представив при этом результаты каждого из них и все важные различия между ними. В повествовательное описание необходимо включить ссылки (в том числе электронные) на полные отчеты каждого исследования.

В раздел необходимо также включить резюме исследований по изучению зависимости доза–эффект и концентрация–эффект (ФК/ФД) с указанием фармакодинамических конечных точек. Однако в некоторых случаях, когда хорошо контролируемые ФД- или ФК/ФД-исследования зависимости доза–

⁵ В Руководстве по оценке этнических факторов, влияющих на приемлемость клинических данных, об этнических факторах в целях принятия зарубежных данных факторы, способные привести к различной реакции на лекарственный препарат у разных популяций, делятся на внутренние этнические и внешние этнические. В настоящем документе в отношении указанных категорий используются термины внутренние и внешние факторы.

эффект являются источником важных данных об эффективности или безопасности, их следует включать соответственно в разделы 2.7.3 или 2.7.4, а в настоящем разделе, не обобщая, лишь сослаться на них.

2.7.2.3 Сравнение и анализ результатов исследований

В настоящем разделе в целях описания ФК, ФД и взаимосвязи между ФК и ФД лекарственного препарата необходимо представить анализ результатов всех исследований с биоматериалами человека *in vitro*, а также ФК-, ФД- и ФК/ФД-исследований. Необходимо проанализировать результаты внутри- и межиндивидуальной вариации в этих данных, а также влияние внутренних и внешних факторов на фармакокинетические зависимости.

Раздел (обычно повествовательном и табличном форматах) должен обеспечить фактическое представление данных всех исследований, затрагивающих следующее:

- a) исследования лекарственного метаболизма *in vitro*, лекарственных взаимодействий *in vivo* и их клиническую значимость;
- b) ФК-исследования у человека, включая наилучшие оценки стандартных параметров и источники вариации. Необходимо сосредоточиться на данных, обосновывающих выбор дозы и ее подбор в целевой популяции пациентов и особых группах пациентов (например, у детей и пожилых, у пациентов с нарушениями функции почек или печени);
- c) сравнение ФК при однократном и многократном применении лекарственного препарата;
- d) популяционные исследования ФК, такие как: результаты изучения, основанные на рассеянных выборках различных исследований, отражающих межиндивидуальную вариацию ФК или ФД фармацевтических субстанций, которые могут быть обусловлены внешними или внутренними факторами;
- e) зависимость доза–эффект или концентрация–эффект. Такой анализ должен включать данные, подтверждающие выбор доз и интервалов дозирования, полученных в важных клинических исследованиях. Кроме того, в разделе 2.7.3.4 необходимо рассмотреть сведения, обосновывающие рекомендации по дозированию в предлагаемой маркировке;
- f) основные противоречия в базе данных исследований на биоматериалах человека, ФК и ФД;
- g) исследования ФК, направленные на определение возможности экстраполяции зарубежных клинических данных на новый регион. В настоящем разделе необходимо обобщить результаты исследований и анализа сходства ФК-данных между регионами или представителями различных рас. Здесь же допускается представить исследования, в которых использовались ФД-биомаркеры (но не оценивалась клиническая

эффективность). Для обобщения таких данных допускается выделить отдельный подраздел.

2.7.2.4 Специальные исследования

В раздел необходимо включить исследования, по результатам которых получены специальные данные по особым группам лекарственных препаратов. Для исследований иммуногенности и иных исследований, данные которых могут коррелировать с данными ФК, ФД, безопасности и (или) эффективности, объяснение таких корреляций необходимо обобщить в настоящем разделе. Все наблюдаемые или потенциальные влияния на ФК, ФД, безопасность и (или) эффективность необходимо описывать в соответствующих разделах клинического резюме с перекрестными ссылками на настоящий раздел. Клинические исследования по отдельным аспектам безопасности в настоящем разделе не рассматриваются, их необходимо представить в резюме клинической безопасности (раздел 2.7.4).

Пример 1. Иммуногенность

В разделе необходимо обобщить данные по иммуногенности белковых препаратов и иных препаратов, иммунологические эффекты которых подлежали оценке. Данные по иммуногенности вакцин или других лекарственных препаратов, предназначенных для индукции специфических иммунных реакций, необходимо описывать в разделе по эффективности (2.7.3). Необходимо кратко описать использованные методики и описать их свойства (например, чувствительность, специфичность, надежность, достоверность); необходимо указать перекрестную ссылку на раздел регистрационного досье, в котором указанные сведения подробно описаны.

Сведения о частоте, титре, сроке появления антител и длительности гуморального иммунного ответа необходимо обобщить по каждой из использованных методик определения антител (например, IgG с помощью ИФА, нейтрализация). Необходимо проанализировать и обобщить взаимосвязь между образованием антител и причинным заболеванием, сопутствующей фармакотерапией, дозой, длительностью, режимом дозирования, а также лекарственной формой. Для лекарственных препаратов, предназначенных для длительной непрерывной терапии, необходимо проанализировать и обобщить все имеющиеся данные о влиянии перерывов в лечении на антигенность.

Особенно важно обобщить данные анализов потенциально клинически значимых коррелятов иммуногенности (например, определить степень, в которой наличие определенного типа или титра антител, по-видимому, коррелирует с нарушениями ФК, изменениями ФД, утратой эффективности, изменением профиля нежелательных явлений или их возникновением). Особое внимание следует обратить на потенциально иммунологически опосредованные нежелательные явления (например, сывороточную болезнь), а также на явления, которые могут быть следствием перекрестного связывания эндогенных веществ с антителами к лекарственному препарату.

Пример 2. Клиническая микробиология

Исследования, направленные на оценку спектра активности противомикробных и противовирусных лекарственных препаратов *in vitro*, являются необходимой частью программы изучения их клинической эффективности. Исследования клинической эффективности, включающие описание чувствительности клинических изолятов, как часть определения эффективности, необходимо включать в раздел 2.7.3 «Резюме клинической эффективности». Однако исследования по оценке такого рода данных, как характер чувствительности *in vitro* штаммов бактерий из разных регионов мира (не с целью изучения клинической эффективности), необходимо рассматривать в настоящем разделе.

2.7.2.5 Приложение

Если таблицы и рисунки повышают удобочитаемость документа, их необходимо включать в текст соответствующего раздела. Длинные таблицы допускается представить в приложении в конце раздела.

Таблица 2.7.2.1 является примером табличного формата при представлении сведений и результатов, затрагивающих фармакокинетические лекарственные взаимодействия. Аналогичные таблицы допускается использовать при описании ФК/ФД-исследований, исследований доза–эффект, исследований влияния на биоматериалы человека и популяционных ФК-исследований. Указанная таблица не является шаблоном; ее задача — отразить данные, которые должен учесть заявитель при составлении таблиц. С целью повышения ясности заявители также должны определить лучший способ представления сведений и результатов проведенных исследований клинической фармакологии: табличный, повествовательный или графический. Например, если результаты лучше представить в повествовательном и графическом виде, то таблицы могут использоваться лишь для перечисления исследований.

При составлении таблиц других видов исследований клинической фармакологии (таких как перечисленные ниже) заявители должны рассмотреть целесообразность включения в них следующих сведений. Представленные примеры приводятся только с иллюстративной целью, и спонсор должен самостоятельно решить, какие сведения представлять.

- а) Исследования метаболизма с использованием биоматериалов человека: используемые биоматериалы (например, микросомы, гепатоциты), зондовые препараты (*probe drugs*), ферментативные пути и доля их вклада, а также значимые кинетические параметры (например, V_{max} , K_m).
- б) *in vitro* исследования лекарственных взаимодействий с использованием биоматериалов человека: с целью изучения способности других лекарственных препаратов ингибировать новый лекарственный препарат необходимо включить данные о ингибируемом(ых) метаболите(ах), затрагиваемых ферментативных путях, диапазоне используемых

концентраций ингибитора, значениях IC_{50} и K_i и предполагаемый механизм ингибирования. С целью изучения способности нового лекарственного препарата ингибировать другие наряду с вышеперечисленным необходимо включить данные об ингибируемых лекарственных препаратах и их метаболитах.

- с) Популяционные ФК-исследования: изученные ковариаты, количество и характеристика исследованных субъектов или пациентов, резюме статистических параметров и итоговые оценки средних (\pm стандартное отклонение) ФК параметров.

2.7.3 Резюме клинической эффективности

Для каждого показания к применению необходимо предусмотреть отдельный раздел 2.7.3, однако тесно связанные показания допускается рассматривать вместе. Если разделов 2.7.3 несколько, то их обозначают 2.7.3 «Пневмония», 2.7.3 «Инфекции дыхательных путей».

2.7.3.1 Предпосылки и обзор клинической эффективности

В разделе необходимо описать программу контролируемых исследований и другие подобные исследования регистрационного досье, направленные на изучение эффективности по заявленному(ым) показанию(ям) к применению. Все результаты таких исследований, затрагивающих безопасность, необходимо проанализировать в разделе 2.7.4 «Резюме клинической безопасности».

Раздел необходимо начинать с краткого обзора дизайна контролируемых исследований, проведенных с целью оценки эффективности. Указанные исследования включают: изучение зависимости доза–эффект, сравнительной эффективности, эффективности при длительном применении и эффективности в подгруппах пациентов. Необходимо рассмотреть ключевые элементы дизайна исследований, например, рандомизацию, ослепление, выбор контрольной группы, выбор популяции пациентов, элементы необычных дизайнов (таких как перекрестный и дизайн с рандомизированной отменой), наличие подготовительных периодов, прочие методы «обогащения» исследования, конечные точки исследования, его длительность, предварительные планы анализа результатов исследования. Несмотря на то что раздел нацелен на клинические исследования, с целью всестороннего освещения опыта применения у человека, затрагивающего эффективность, допускается ссылаться на соответствующие данные доклинических исследований и исследований клинической фармакологии. В настоящий раздел не допускается включать подробные сведения об отдельных исследованиях.

2.7.3.2 Резюме результатов отдельных исследований

В разделе, в целом, наряду с повествовательным описанием важных исследований необходимо представить табличный перечень всех исследований, которые направлены на получение (или были запланированы

на получение) данных об эффективности лекарственного препарата (см. раздел 2.7.3.6 «Приложение»). Повествовательное описание должно быть кратким (похожим на реферат журнальной статьи) и содержать основные характеристики дизайна и важнейшие результаты. Сходным исследованиям можно дать общее описание, представив при этом результаты каждого из них и все важные различия между ними. Повествовательное описание исследований, которые также вносят значительный вклад в анализ безопасности, должно включать сведения о величине экспозиции исследуемого лекарственного препарата и лекарственного препарата сравнения у субъектов исследования, а также описывать метод сбора данных по безопасности. Допускается использовать повествовательные описания, взятые из синопсисов отчетов о клинических исследованиях (Требования к отчету о клиническом исследовании). В повествовательное описание необходимо включить ссылки (в том числе электронные) на полные отчеты каждого исследования.

В раздел необходимо включить повествовательные описания всех связующих исследований, в которых использовались клинические конечные точки (т.е. определенные исследования, предназначенных для оценки возможности экстраполировать зарубежные клинические данные на новый регион). При необходимости наряду с другими сведениями (например, данными по ФК и ФД) следует провести анализ результатов таких исследований, в котором рассмотреть возможность экстраполяции результатов зарубежных исследований эффективности и безопасности. Выводы такого анализа необходимо представить в начале раздела 2.7.3.3.2 «Сравнение результатов эффективности всех исследований», а полный отчет о проведенном анализе привести в Модуле 5.

2.7.3.3 Сравнение и анализ результатов исследований

Используя в соответствующих случаях повествование, рисунки и таблицы (см. раздел 2.7.3.6 «Приложение»), в подразделах 2.7.3.3 необходимо обобщить все имеющиеся данные, характеризующие эффективность лекарственного препарата. Такое резюме должно включать анализы всех данных независимо от их влияния на общий вывод, в связи с этим необходимо представить рассуждение о том, насколько результаты значимых исследований взаимно подтверждают или не подтверждают друг друга. Необходимо описать все основные несоответствия между данными по эффективности, а также осветить все аспекты, требующие дальнейшего изучения.

В разделе, в целом, необходимо представить два вида анализов: сравнение результатов отдельных исследований и анализ объединенных данных из разных исследований. Подробные результаты анализов, если они являются слишком обширными для представления их в резюме, необходимо привести в виде отдельного отчета и разместить в Модуле 5 (раздел 5.3.5.3).

В разделе также допускается указывать ссылки на такие важные сведения раздела 2.7.2, как данные, обосновывающие раздел, посвященный режиму дозирования и введению, приведенный в информации о препарате. К указанным данным относятся рекомендуемые дозы и интервалы дозирования, сведения об индивидуальном подборе дозы и необходимости изменения режима дозирования у определенных подгрупп (например, у детей, пожилых или лиц с нарушениями функций печени или почек), а также данные, затрагивающие зависимости доза–эффект и концентрация–эффект (ФК/ФД).

2.7.3.3.1 Исследуемые популяции

Необходимо представить сквозное описание демографических и прочих исходных характеристик пациентов по всем исследованиям эффективности. Необходимо представить следующее:

- a) описание заболевания (например, тяжесть, длительность) и предшествующее лечение исследуемых субъектов, а также критерии включения/невключения исследования;
- b) различия в исходных характеристиках исследуемых популяций между различными исследованиями или группами исследований;
- c) все различия между популяциями, включенными в ключевые анализы эффективности, и общей популяцией пациентов, которая, как предполагается, будет получать лекарственный препарат, когда он поступит в оборот;
- d) оценка количества пациентов, выбывших из исследования, сроки исключения пациентов из исследования (конкретный день исследования, визит в период лечения или наблюдения), а также причины отмены терапии.

Целесообразно представление табличных данных, в которых объединены и сравниваются между собой популяции всех исследований.

2.7.3.3.2 Сравнение результатов эффективности всех исследований

В подразделе необходимо обобщить результаты всех связующих исследований, в которых использовались клинические конечные точки (т.е. определенные исследования, предназначенных для оценки возможности экстраполировать зарубежные клинические данные на новый регион). В нем необходимо представить анализ схожести результатов эффективности у субъектов исследования, проживающих различных регионах, а также иных сведений, позволяющих экстраполировать данные по эффективности на новый регион. Для обобщения такого рода данных допускается предусмотреть отдельный подраздел.

Необходимо обобщить и сравнить результаты всех исследований, направленных на изучение эффективности лекарственного препарата, включая исследования с неубедительными и отрицательными результатами.

Необходимо указать на важные различия в дизайне исследований, например, конечные точки, контрольную группу, длительность исследования, статистические методы, популяцию пациентов и дозу.

При сквозном сравнении результатов исследований основное внимание необходимо уделить заранее запланированным первичным конечным точкам. Однако, если первичными конечными точками в различных исследованиях эффективности служат разные переменные или временные точки, целесообразно провести перекрестное сравнение важных элементов данных, которые были получены во всех исследованиях. Если важна динамика результатов во времени, то результаты исследований допускается отразить графически, иллюстрируя изменения результатов каждого исследования во времени.

С целью улучшения интерпретации точечных оценок необходимо указывать доверительные интервалы для терапевтических эффектов. Если между плацебо и исследуемыми лекарственными препаратами выявлены различия в изменениях по сравнению с исходными значениями, исходные величины и величину эффекта во всех группах лечения (включая плацебо и активный контроль, если таковые использовались) необходимо представить в таблице или повествовании, сопровождающих рисунок. Если цель исследования с активным контролем заключалась в подтверждении эквивалентности или не меньшей эффективности, различие или соотношение результатов между исследованными видами лечения необходимо представить с доверительными интервалами. Результаты необходимо оценивать, используя предварительно заданные критерии эквивалентности или не меньшей эффективности. Необходимо также представить обоснование выбора критериев и подтверждение, что исследование(я) обладает(ют) аналитической чувствительностью (см. Руководство по принципам выбора контрольной группы в клинических исследованиях).

Необходимо обозначить и проанализировать важные различия между результатами исследований со сходным дизайном. Необходимо представить перекрестное сравнение исследований по факторам, которые могли стать причиной различия в результатах.

Если проведен мета-анализ клинических исследований, необходимо четко определить, проводился ли он в соответствии с предварительно утвержденным протоколом или без такового. Для оценки значимости и достоверности (валидность) результатов и выводов необходимо описать все различия между дизайнами исследований и популяциями или различия в показателях эффективности между разными исследованиями (см. Руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях). Подробное описание методологии и результатов мета-анализа необходимо, как правило, представить в отдельном отчете (раздел 5.3.5.3 Модуля 5).

2.7.3.3 Сравнение результатов в субпопуляциях

В подразделе необходимо обобщить данные отдельных исследований или представить обзор анализов исследований эффективности в особых группах пациентов. Цель таких сравнений — показать, одинаковы ли проявления заявленных терапевтических эффектов во всех значимых субпопуляциях, особенно в тех, в отношении которых есть особые причины для беспокойства. Сравнение может выявить значимые различия в эффективности, которые потребуют последующих исследований и анализа. Однако следует учитывать ограничения таких анализов (Руководство по принципам применения биостатистики в клинических исследованиях). Необходимо подчеркнуть, что они не преследуют цель — обеспечить основу для определенных притязаний и не направлены на улучшение данных в пользу эффективности в ситуациях, в которых результаты, в целом, оказываются неудовлетворительными.

Учитывая небольшие размеры выборок отдельных исследований, необходимо провести сквозной анализ множества исследований для оценки влияния на эффективность главных демографических (возраст, пол и раса) и других заранее оговоренных либо значимых внутренних и внешних факторов (например, тяжесть заболевания, предшествующее лечение, сопутствующее заболевание, сопутствующая фармакотерапия, потребление алкоголя, табакокурение, масса тела). Может возникнуть необходимость проанализировать факторы, представляющие особый интерес либо из общих соображений (например, лица пожилого возраста), либо в связи со специальными вопросами, затрагивающими фармакологические свойства лекарственного препарата или возникшими на ранних стадиях его разработки. Если лекарственный препарат предназначен к применению у детей, его эффективность необходимо анализировать, применяя стандартные методы. В зависимости от объема данных (если он достаточно велик) проводятся подробные анализы эффективности, отчеты о которых допускается разместить в Модуле 5, а в настоящем подразделе необходимо привести результаты этих анализов.

2.7.3.4 Анализ клинических данных, затрагивающих рекомендации по дозированию

В разделе необходимо представить комплексное резюме и анализ всех данных, затрагивающих зависимость доза–эффект или концентрация в крови–эффект, необходимых для оценки эффективности (включая зависимость доза–концентрация в крови), и тем самым способствующих выбору дозы и интервала дозирования. Для отражения зависимости доза–эффект и концентрация в крови–эффект необходимо обобщить значимые данные фармакокинетических исследований, прочих исследований клинической фармакологии, контролируемых и неконтролируемых клинических исследований, также допускается ссылаться на соответствующие данные доклинических исследований. В разделе

допускается опираться на фармакокинетические и фармакодинамические исследования, данные которых обобщены в разделе 2.7.2.2, ограничиваясь лишь перекрестными ссылками на резюме раздела 2.7.2.2 и не цитируя их.

Поскольку интерпретацию данных, обосновывающих рекомендации по дозированию необходимо представить в клиническом обзоре, в настоящем разделе следует обобщить результаты отдельных исследований и все перекрестные анализы исследований, которые служат основой рекомендациям по дозированию (включая рекомендуемую начальную и максимальную дозы, способ подбора дозы и все прочие рекомендации по индивидуализации дозирования). Необходимо описать все выявленные отклонения от относительно несложных зависимостей доза–эффект и концентрация в крови–эффект, обусловленных нелинейной фармакокинетикой, отсроченными эффектами, привыканием, индукцией ферментов и т.д.

Необходимо осветить все обусловленные возрастом, полом, расовой принадлежностью, заболеванием или прочими факторами различия в зависимости доза–эффект. Необходимо также проанализировать все признаки различий в фармакокинетических и фармакодинамических эффектах или привести соответствующие перекрестные ссылки на анализы раздела 2.7.2. Следует также описать использованные методы поиска подобных различий, даже если таковые и не были выявлены (например, специальные исследования в субпопуляциях, анализ результатов эффективности по подгруппам или определение концентрации исследуемого лекарственного препарата в крови).

2.7.3.5 Устойчивость эффективности и (или) развитие привыкания

Необходимо обобщить доступные данные об устойчивости эффективности во времени. Необходимо представить сведения о количестве пациентов с долгосрочными данными об эффективности, а также длительности экспозиции. Необходимо отметить все имеющиеся данные о привыкании (исчезновении терапевтических эффектов со временем). Целесообразно изучить все явные зависимости между изменениями дозы во времени и долгосрочной эффективностью.

Особое внимание необходимо уделить контролируемым исследованиям, прицельно проведенным для сбора данных о долгосрочной эффективности; такие исследования необходимо четко отграничить от других, менее строгих исследований (например, от открытых продленных исследований). Такое разграничение применяется и в отношении исследований, специально предназначенных для оценки привыкания и эффектов отмены. Данные относительно синдрома отмены или феномена «рикошета», затрагивающие безопасность лекарственного препарата, необходимо представить в разделе по безопасности (см. раздел 2.7.4).

При анализе исследований долгосрочной эффективности необходимо изучить влияние преждевременного прекращения лечения или перевода

пациента на другие виды терапии на оценку результатов. Указанные аспекты могут также быть важны для краткосрочных исследований, их, при необходимости, следует учитывать при анализе результатов таких исследований.

2.7.3.6 Приложение

Если таблицы и рисунки повышают удобочитаемость документа, их необходимо включать в текст соответствующего раздела. Длинные таблицы допускается представить в приложении в конце раздела.

В таблицах необходимо отразить все исследования, направленные на оценку эффективности (включая прерванные или еще незавершенные исследования; исследования, в которых по каким-либо причинам не удалось показать эффективность; исследования, доступные только в качестве публикаций; исследования, описанные в полных технических отчетах (Требования к отчету о клиническом исследовании), и исследования, описанные в сокращенных отчетах), и отразить наиболее важные их результаты. Однако необходимо отметить, что незапланированный промежуточный анализ продолжающихся исследований, как правило, не является необходимым и не рекомендуется. Если в регистрационном досье приводится более одного раздела 2.7.3 для нескольких показаний к применению, то в каждом разделе, как правило, необходимо представить отдельное приложение с таблицами.

Приведены показательные таблицы для гипотензивного лекарственного препарата, указанные примеры могут не соответствовать каждому регистрационному досье. В целом, в регистрационном досье необходимо приводить таблицы и (или) рисунки, разработанные специально для определенной группы лекарственных препаратов и проведенных исследований.

Таблица 2.7.3.1 Описание исследований клинической эффективности и безопасности

Таблица 2.7.3.2 Результаты исследований эффективности

2.7.4 Резюме по клинической безопасности

В разделе необходимо представить резюме данных, затрагивающих безопасность у целевой популяции пациентов, объединенные результаты отчетов об отдельных клинических исследованиях, а также других значимых отчетов (например, объединенные анализы данных по безопасности, которые регулярно подаются в некоторых регионах).

Представление данных, затрагивающих безопасность, допускается рассматривать на трех уровнях (Требования к отчету о клиническом исследовании):

- а) для определения того, насколько точно можно оценить безопасность на основании имеющегося банка данных необходимо проанализировать

величину экспозиции (дозу, длительность применения, число и вид пациентов);

- b) необходимо идентифицировать и классифицировать наиболее частые нежелательные явления и изменения лабораторных параметров, а также обобщить частоту их возникновения;
- c) необходимо идентифицировать серьезные нежелательные явления (описанные в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Союза) и другие значимые нежелательные явления (описанные в Требованиях к отчету о клиническом исследовании), а также обобщить их встречаемость. Необходимо проанализировать изменение частоты возникновения таких явлений во времени, особенно для лекарственных препаратов, предназначенных для длительного применения.

Используя таблицы и рисунки, необходимо подробно, однозначно и объективно описать профиль безопасности препарата, составленный на основании анализа всех клинических данных по безопасности.

2.7.4.1 Экспозиция лекарственного препарата

2.7.4.1.1 Общий план анализа безопасности и повествовательное описание исследований безопасности

Необходимо кратко изложить общий план оценки безопасности, включая специальные обсуждения и наблюдения в отношении доклинических данных, все значимые эффекты фармакологического класса (класс-эффекты) и источники сведений о безопасности (контролируемые исследования, открытые исследования и т.д.). Необходимо, как правило, представить надлежащим образом сгруппированный табличный перечень всех клинических исследований, являвшихся источником данных по безопасности (см. раздел 2.7.4.7 «Приложение»). Помимо исследований по оценке эффективности и безопасности, а также неконтролируемых исследований, в ходе которых были получены данные по безопасности, в раздел также необходимо включить анализ специальных аспектов безопасности. Например, исследования, проводимые в целях сравнения частоты возникновения отдельных нежелательных явлений между двумя видами лечения; с целью оценки безопасности в определенных демографических подгруппах; для оценки синдрома отмены или феномена «рикошета»; в целях оценки определенных нежелательных явлений (например, седативного эффекта, влияния на половую функцию, на способность управлять транспортными средствами, отсутствие нежелательных класс-эффектов). В раздел также необходимо включить сведения об исследованиях показаний к применению, не включенных в рассматриваемое регистрационное досье, а также продолжающихся исследований, если они вносят вклад в анализ безопасности.

Здесь необходимо представить повествовательные описания этих исследований, за исключением повествовательных описаний исследований,

внесших вклад как в данные по эффективности, так и безопасности, которые необходимо включить в раздел 2.7.3.2, а здесь привести ссылки на них. Повествовательные описания должны быть достаточно подробными, чтобы эксперт мог оценить экспозицию исследуемого лекарственного препарата и контрольной терапии у исследуемых субъектов, а также методы сбора данных по безопасности (включая используемые методы и масштаб наблюдения за субъектами, включенными в отдельные исследования). Если часть исследований отдельно не анализируется, а осуществляется их объединение для анализа безопасности, на это необходимо указать и представить единое повествовательное описание.

2.7.4.1.2 Общая величина экспозиции

В целях обобщения величины экспозиции лекарственного препарата на всех фазах программы клинической разработки необходимо составить таблицу (см. пример в разделе 2.7.4.7 «Приложение») и подготовить соответствующий повествование. В таблице необходимо указать число лиц, подвергшихся экспозиции лекарственным препаратом в ходе различного вида исследований, при различных дозах, путях введения и продолжительности. Если применялось множество различных доз и (или) исследования сильно различались по продолжительности экспозиции, такие данные необходимо надлежащим образом сгруппировать. Так, длительность экспозиции каждой дозы или диапазона доз можно объединить по количеству лиц, получавших их в течение определенного периода: один день и менее, от двух дней до одной недели, от одной недели до одного месяца, от одного до шести месяцев, от шести месяцев до одного года, более одного года (Требования к отчету о клиническом исследовании). В некоторых регистрационных досье целесообразно выделить диагностические подгруппы и (или) группы лиц, получавших определенную сопутствующую терапию, которая считается важной для оценки безопасности при предполагаемом применении.

Дозы, вводимые каждому субъекту исследования и приводимые в разделе, могут быть следующими: максимальная доза, которую получал каждый субъект исследования; доза, применявшаяся наиболее длительно, и (или) средняя суточная доза. В некоторых случаях целесообразно указать кумулятивную дозу. Дозу допускается указывать в виде: фактической суточной дозы, в мг/кг массы тела или мг/м². Целесообразно привести данные о концентрации лекарственного препарата (например, концентрация во время развития нежелательного явления, максимальная концентрация в плазме крови, площадь под кривой) у отдельных лиц для анализа корреляции их с развитием нежелательных явлений или изменениями лабораторных параметров.

Необходимо удостовериться в том, что все лица, включенные в исследование и получившие хотя бы одну дозу, включены в анализ безопасности; при

невыполнении этого требования необходимо представить должное объяснение.

2.7.4.1.3 Демографические и прочие характеристики исследуемой популяции

Эксперту необходимо представить обобщающую таблицу с обзором демографических характеристик популяции (таблица 2.7.4.2), которая принимала лекарственный препарат в ходе его разработки. При выборе возрастного диапазона необходимо учитывать принципы, изложенные в Руководстве по проведению клинических исследований в особых группах: пожилые пациенты и Руководства по клиническому изучению лекарственных препаратов в детской популяции. Если относительная величина экспозиции лекарственного препарата в демографических группах контролируемых исследований отличалась от величины экспозиции по исследованиям в целом, целесообразно представить отдельные таблицы.

Кроме того, необходимо представить одну или несколько таблиц, отражающих значимые характеристики исследуемой популяции, а также количество лиц с особыми характеристиками. К последним относятся:

- a) тяжесть заболевания;
- b) госпитализация;
- c) нарушение функции почек;
- d) сопутствующие заболевания;
- e) одновременное применение определенных лекарственных препаратов;
- f) географическое местонахождение.

Если эти характеристики в контролируемых исследованиях распределены не так, как при применении лекарственного препарата в целом, целесообразно представить отдельные таблицы.

В сопроводительном к таблице тексте необходимо указать на все несоответствия между лекарственным препаратом и плацебо и (или) лекарственным препаратом сравнения в отношении каждой из вышеупомянутых демографических характеристик, особенно если эти несоответствия могли привести к различиям в данных по безопасности.

Если отдельные лица были исключены из исследования (сопутствующие заболевания, тяжесть заболевания, одновременное применение других лекарственных препаратов), сей факт необходимо отметить.

Необходимо представить отдельную демографическую таблицу для каждого из показаний к применению, однако тесно связанные показания допускается анализировать совместно, если характеристики исследуемых лиц позволяют предположить наличие равной степени риска.

2.7.4.2 Нежелательные явления

2.7.4.2.1 Анализ нежелательных явлений

Данные о частоте нежелательных явлений необходимо представить в повествовательном и табличном форматах. Повествование следует поместить в соответствующих частях подраздела 2.7.4.2.1, а таблицы, не вошедшие в повествование, — в раздел 2.7.4.7 «Приложение».

Все нежелательные явления, возникшие или усугубившиеся после начала терапии («симптомы и жалобы, развившиеся в период лечения» — это те нежелательные явления, которые не отмечались до начала лечения или отмечались до начала лечения, но усугубились в процессе лечения), необходимо обобщить в таблицах. Таблицы должны содержать перечень всех нежелательных явлений; данные о количестве лиц, у которых отмечалось каждое из них; частоту нежелательных явлений у лиц, применявших исследуемый лекарственный препарат; а также их частоту у применявших лекарственный препарат сравнения и плацебо. В этих таблицах также допускается представлять результаты по каждой отдельной дозе. Кроме того, возможна их модификация для того, чтобы отразить частоту нежелательных явлений в зависимости от их выраженности, от сроков их проявления после начала лечения, а также по степени причинно-следственной обусловленности.

Если важные данные по безопасности получены в небольшом числе исследований (например, в одном или двух) или исследуемые популяции значительно различаются между собой, целесообразно представлять результаты по каждому из исследований. Даже если важные данные по экспозиции не сконцентрированы в небольшом числе исследований, в целях повышения точности оценок и чувствительности к выявленным различиям целесообразно сгруппировать отдельные исследования и объединить их результаты.

Несмотря на то что сквозное объединение данных по безопасности зачастую благотворно сказывается на анализе, его необходимо осуществлять с осторожностью, поскольку в некоторых случаях интерпретация результатов может быть затруднена, а само объединение может скрыть реальные различия. Если же различия очевидны, лучше привести данные по каждому исследованию. В этой связи следует принимать во внимание следующее:

- a) целесообразнее всего комбинировать данные исследований со сходными дизайнами (например, сходные по дозам, продолжительности, методам выявления нежелательных явлений и популяциям исследуемых лиц);
- b) если при сравнении отдельных исследований, данные которых объединены, частота определенного нежелательного явления сильно варьирует, то объединенная оценка будет менее информативной;
- c) исследование с необычным набором нежелательных явлений подлежит отдельному описанию;

- d) необходимый объем анализа зависит от степени серьезности нежелательного явления и степени причинно-следственной связи с приемом лекарственного препарата. Различия в частоте развития серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственного препарата, или явлений, ставших причиной отмены лечения или изменения дозы, требуют дальнейшего изучения, в то время как частота развития других нежелательных явлений не требует подробного анализа;
- e) обследования, при которых патологические изменения лабораторных параметров у субъектов исследования резко отличались от основной массы наблюдений (выбросы), могут служить ценным источником выявления подгрупп лиц с особым риском развития определенных нежелательных явлений.

К группам исследований, которые допускается использовать при анализах объединенных данных по безопасности, относятся следующие:

- a) Все контролируемые исследования или их составные части, например, плацебо-контролируемые исследования, исследования с каким-либо активным контролем, исследования с особым активным контролем, исследования по определенным показаниям к применению (т.е. проводимые в различных популяциях). Такие группировки считаются наилучшим источником информации о наиболее частых нежелательных явлениях и позволяют отделить нежелательные явления, обусловленные приемом лекарственного препарата, от спонтанных явлений. Необходимо сопоставить частоту нежелательных явлений в контрольной и исследуемой группах.
- b) Все исследования, за исключением краткосрочных исследований у здоровых лиц. Такая группировка является наиболее целесообразной для оценки редких нежелательных явлений.
- c) Все исследования с использованием определенного пути введения, режима дозирования или определенной сопутствующей терапии.
- d) Исследования, в которых сообщения о нежелательных явлениях выявляли путем анкетирования или прямого опроса, или исследования, в которых выявление нежелательных эффектов не было обязательным условием.
- e) Объединенные данные исследований по каждому региону.

Почти всегда целесообразно выполнять первые два вида группировки; необходимость выбора других будет зависеть от свойств лекарственного препарата и должна определяться по результатам анализа отдельных исследований. Независимо от применяемого метода следует признать (для результатов отдельных исследований), что частота явлений, представленная в числовом выражении, зачастую является лишь отделенной оценкой реальной ситуации.

При принятии решения об объединении данных нескольких исследований обосновать целесообразность выбранного для этих целей метода. В числителе обычно указывают нежелательные явления, а в знаменателе — отдельные исследования. Возможны и другие методы сквозного объединения результатов исследований (например, определение весовых коэффициентов разных исследований на основе величины исследования или обратно пропорционально их дисперсии).

При обнаружении существенных различий между отдельными исследованиями по частоте нежелательных явлений, необходимо описать такие различия, а причины их возникновения — проанализировать (например, значимые отличия между исследуемыми популяциями, введениями дозы или методами сбора данных о нежелательных явлениях).

Нежелательные явления необходимо описать в формате, в котором они представлены в отчетах об отдельных исследованиях (Требования к отчету о клиническом исследовании). При объединении данных множества исследований в целях описания нежелательных явлений необходимо использовать стандартизованные термины, а синонимичные термины объединять под одним предпочтительным термином. Это можно сделать, используя стандартные словари, а также Медицинский словарь для регуляторной деятельности, MedDRA. До тех пор, пока не будет полностью внедрена терминология MedDRA, допускается использовать иные словари, но они должны быть точно указаны. Частоту нежелательных явлений необходимо приводить для предпочтительных терминов, а также для надлежащим образом описанных группировок. Оценка того, какое нежелательное явление вызвало необходимость изменения терапии (отмена лекарственного препарата, изменение дозы, необходимость дополнительного лечения), может оказаться полезной при определении клинической значимости нежелательного явления. Эти показатели допускается присовокупить к таблице частоты нежелательных явлений или представить в виде отдельных таблиц. Показатели общей частоты случаев отмены лечения по каждому исследованию могут оказаться полезными, однако также в отдельной таблице следует указать конкретные нежелательные явления, которые привели к отмене препарата. Предпочтительные термины необходимо сгруппировать по системам организма и расположить в порядке убывания их частоты.

2.7.4.2.1.1 Частые нежелательные явления

В целях сравнения частоты нежелательных явлений в исследуемой и контрольной группах их необходимо представить в виде таблицы (см. раздел 2.7.4.7 «Приложение»). В целях такого анализа для более простого построчного сравнения групп лечения целесообразно объединить категории степени тяжести нежелательных явлений и категории причинно-следственной обусловленности (если таковые используются). Следует отметить: несмотря на то, что нежелательные

явления допускается указывать по степени причинно-следственной обусловленности (если таковые используются), при представлении данных необходимо включить все наблюдавшиеся нежелательные явления (независимо от того, обусловлены они лечением или нет). Оценка причинности в своей основе субъективна и поэтому возможно исключение случаев непредвиденных нежелательных явлений, которые, на самом деле, обусловлены лечением. Кроме того, в подразделе необходимо обобщить результаты сравнения частоты нежелательных явлений в исследуемой и контрольной группах по каждому отдельному исследованию. Зачастую целесообразно отразить частоту выбранных исследований в таблицах (см. табл. 2.7.4.4 раздела 2.7.4.7 «Приложение»).

В целом, целесообразно подробнее проанализировать наиболее частые нежелательные явления, в отношении которых предполагается связь с приемом лекарственного препарата (например, те, при которых отмечена дозозависимость и (или) четкое различие в частоте при приеме лекарственного препарата и плацебо), с целью выявления взаимосвязи со значимыми факторами, в том числе следующими:

1. лекарственной формой;
2. дозой в мг/кг массы тела или мг/м²;
3. режимом дозирования;
4. длительностью лечения;
5. общей дозой;
6. демографическими характеристиками (например, возраст, пол, раса);
7. применением сопутствующих лекарственных препаратов;
8. прочими исходными параметрами (например, состояние функции почек);
9. исходами как показателями эффективности;
10. концентрацией лекарственного препарата (при наличии данных).

Также целесообразно обобщить результаты оценки по времени возникновения и продолжительности таких нежелательных лекарственных реакций.

Необходимость в скрупулезных статистических оценках возможной взаимосвязи определенных нежелательных явлений и каждого из вышеперечисленных факторов зачастую отсутствует. Отсутствие какой-либо значимой взаимосвязи нежелательных явлений с демографическими характеристиками или другими показателями исходного состояния обнаружиться уже при первичном представлении и анализе данных. В этом случае дальнейший анализ таких факторов не требуется. Более того, нет необходимости в представлении всех таких

анализов в отчете. В случае если анализы по безопасности слишком объемны для подробного представления в отчете, их допускается представить в виде отдельного отчета в разделе 5.3.5.3 Модуля 5, а обобщить в настоящем подразделе.

При определенных обстоятельствах использование таблицы смертности или сходного анализа может быть более информативным, чем отчет об общей частоте развития нежелательных явлений.

2.7.4.2.1.2 Летальные исходы

В таблице раздела 2.7.4.7 «Приложение» необходимо представить перечень всех летальных исходов, зарегистрированных во время исследования (включая летальные исходы, которые зарегистрированы в скором времени после прекращения лечения (например, в пределах 30 дней или в соответствии с другими, установленными протоколом исследования сроками), а также остальные летальные исходы, возникшие позже, но которые могли произойти вследствие процессов, начавшихся в ходе исследований). Из данного перечня могут быть исключены только летальные исходы, которые явно обусловлены течением заболевания и заранее оговорены протоколом исследования, но не связаны с исследуемым лекарственным препаратом, либо в исследованиях с патологией, характеризующейся высокой летальностью (например, распространенный рак), либо летальные исходы в исследованиях, в которых смерть вследствие заболевания являлась первичной конечной точкой (однако такие летальные исходы все равно необходимо отразить в отчетах об отдельных исследованиях, составленных в соответствии с Требованиями к отчету о клиническом исследовании). Однако даже эти случаи смерти необходимо проанализировать на предмет каких-либо непредвиденных расхождений между исследуемыми группами и провести дальнейший анализ, если обнаруживаются необъяснимые различия. Каждый летальный исход необходимо рассматривать отдельно и анализировать по частоте в отдельных исследованиях и соответствующих объединенных данных исследований как по общей смертности, так и смертности по отдельным причинам. Необходимо оценить потенциальную связь с факторами, перечисленными в разделе 2.7.4.2.1.1. Несмотря на то что вычисление смертности по отдельным причинам может быть затруднено, некоторые случаи достаточно легко поддаются интерпретации. Так, летальные исходы, обусловленные причинами, прогнозируемыми в рассматриваемой популяции пациентов (сердечные приступы и внезапная смерть в группе пациентов со стенокардией), не являются информативными при отдельном рассмотрении, однако даже один случай смерти, связанный с развитием аритмии с удлинением интервала Q–T, апластической анемией или поражением печени может служить источником ценной информации. Особую осторожность следует

соблюдать при отнесении необычного случая смерти на сопутствующее заболевание.

2.7.4.2.1.3 Прочие серьезные нежелательные явления

Необходимо представить резюме данных обо всех серьезных нежелательных явлениях (исключая летальные исходы, но включая серьезные нежелательные явления, совпавшие по времени с летальным исходом или предшествовавшие ему). В раздел также необходимо включить серьезные нежелательные явления, развившиеся после отмены лекарственного препарата. В представляемые данные необходимо включить основные патологические изменения лабораторных показателей, патологические показатели жизненно важных функций организма и данных физикального обследования, которые в соответствии с определениями Правил надлежащей практики фармаконадзора Союза расцениваются как серьезные нежелательные явления. Необходимо представить результаты сквозных анализов или оценок развития серьезных нежелательных явлений по всем исследованиям. Серьезные нежелательные явления необходимо проанализировать на предмет изменения их частоты во времени, особенно в отношении лекарственных препаратов, предназначенных для длительного применения. Следует также рассмотреть возможную связь с факторами, перечисленными в разделе 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.2.1.4 Другие значимые нежелательные явления

Необходимо представить информацию о выраженных патологических гематологических и других лабораторных нарушениях (за исключением подпадающих под определение «серьезные»), а также обо всех явлениях (кроме расцененных как серьезные), которые привели к значимому вмешательству (преждевременная отмена исследуемого лекарственного препарата, снижение дозы, назначение клинически значимой вспомогательной терапии).

Явления, приведшие к преждевременной отмене лекарственного препарата, вызывают особую настороженность с точки зрения безопасности и по двум причинам требуют особого внимания к анализу его безопасности. Во-первых, даже при ожидаемом нежелательном явлении (исходя из фармакологической активности) отмена или внесение изменений в лечение отражают тяжесть и осознанную врачом и пациентом важность нежелательного явления. Во-вторых, отмена лекарственного препарата может отражать связь нежелательного явления с его применением, несмотря на то, что такая связь еще не установлена. Нежелательные явления, повлекшие за собой отмену терапии, следует рассматривать как имеющие «возможную» причинно-следственную связь с применением лекарственного препарата, даже если она вначале не была расценена как таковая, а нежелательное явление принималось за интеркуррентное заболевание. Необходимо

проанализировать причины преждевременной отмены терапии, а также дать сквозное сравнение частоты отмены по всем исследованиям и по сравнению с частотой отмены в группах сравнения и (или) плацебо. Кроме того, необходимо оценить каждую потенциальную связь явления с факторами, перечисленными в разделе 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.2.1.5 Анализ нежелательных явлений по органам и системам или по синдромам

Оценка причинно-следственной связи, факторов риска, летальных исходов, прочих серьезных и значимых нежелательных явлений зачастую затруднена их редким возникновением. В результате рассмотрение нежелательных явлений как группы, включая менее важные (потенциально обусловленные патофизиологическими процессами), может иметь большое значение для понимания профиля безопасности лекарственного препарата. Например, связь между лечением и отдельным случаем внезапной смерти может стать гораздо более четкой, если этот случай рассматривать с учетом обмороков, ощущения сердцебиения и бессимптомных аритмий.

В связи с этим целесообразно объединить данные о нежелательных явлениях по системам органов с тем, чтобы их можно было рассмотреть как взаимосвязанные, включая патологические изменения лабораторных показателей. Подобные данные о нежелательных явлениях по системам органов следует поместить в подразделах 2.7.4.2.1.5.1, 2.7.4.2.1.5.2 и т.д. раздела 2.7.4.2.1.5 и озаглавить в соответствии с рассматриваемой системой органов. Перечень систем органов, как и подходы к группировке определенных нежелательных явлений, необходимо выбрать так, чтобы они наилучшим образом отражали данные о нежелательных явлениях рассматриваемого лекарственного препарата. Если некоторые из нежелательных явлений чаще отмечаются в виде синдромов (например, гриппоподобный синдром, синдром выброса цитокинов), вместо подразделов раздела 2.7.4.2.1.5 с системами органов, допускается предусмотреть подразделы по синдромам.

Одни и те же данные и их резюме, как правило, не допускается повторять более чем в одном подразделе раздела 2.7.4.2.1. Вместо этого рекомендуется в одном подразделе представить обобщенные данные и ссылаться на них, при необходимости, в других.

2.7.4.2.2 Повествовательные описания

Для удобства эксперта в разделе необходимо представить ссылки на расположение в регистрационном досье отдельных повествовательных описаний летальных исходов, прочих серьезных и значимых нежелательных явлений, которые могут представлять особый интерес в связи с их клиническим значением (как описано в отчетах отдельных исследований, составленных в соответствии с Требованиями к отчету о клиническом исследовании). Сами повествовательные описания должны

являться частью отчетов об отдельных исследованиях, если таковые представлены. В случае отсутствия последних (например, при объединении данных ряда открытых исследований как части анализа безопасности и без отдельного описания каждого из них) повествовательные описания допускается поместить в разделе 5.3.5.3 Модуля 5. Описания в раздел включать не допускается, за исключением кратких повествовательных описаний определенных нежелательных явлений, считающихся ключевыми для обобщенной оценки лекарственного препарата.

2.7.4.3 Оценка клинико-лабораторных показателей

В разделе необходимо описать изменения лабораторных показателей при применении лекарственного препарата. В разделах 2.7.4.2.1.3 или 2.7.4.2.1.4 необходимо представить отчет о значимых патологических изменениях лабораторных показателей, отдельно выделив приведших к существенному вмешательству. Если эти же данные представлены и в настоящем разделе, необходимо дать четкое указание эксперту на сей счет. Правильная оценка лабораторных показателей в известной степени может быть проведена на основании полученных результатов, но в целом необходимо привести нижеописанный анализ. Если позволяет размер исследования, для каждого анализа необходимо провести соответствующее сравнение между исследуемой и контрольной группами. Кроме того, для каждого анализа необходимо указать допустимый диапазон лабораторных показателей (Требования к отчету о клиническом исследовании). По возможности, лабораторные показатели следует выражать в стандартных международных единицах.

Необходимо представить краткий обзор основных изменений лабораторных показателей по всем клиническим исследованиям. Лабораторные данные должны включать гематологические показатели, показатели клинической биохимии, результаты анализа мочи и прочие необходимые данные. Каждый из показателей, измеренный в определенный срок исследования (например, при каждом посещении), необходимо описать в соответствии со следующими тремя уровнями:

- a) Основная тенденция (например, групповое среднее и медиана значений).
- b) Диапазон колебаний, количество лиц с патологическими отклонениями показателей или с патологическими отклонениями показателей определенной величины (например, превышение верхней границы нормы в 2 раза, 5 раз и т.д.; при этом необходимо объяснить критерии отбора). При объединении данных нескольких центров, отличающихся нормальными лабораторными диапазонами необходимо описать методологию подобного объединения. Анализ изменений показателей у отдельных субъектов в каждой исследуемой группе допускается представлять, используя различные подходы (например, таблиц сдвигов, см. Требования к отчету о клиническом исследовании).

с) Отдельные клинически значимые патологические отклонения показателей, включая ставшие причиной отмены терапии. Необходимо оценить значимость таких изменений и их возможную взаимосвязь с лечением (например, путем анализа таких характеристик, как: связь с дозой, концентрацией лекарственного препарата, исчезновение в течение терапии, положительная реакция на отмену, положительная реакция на возобновление и характер сопутствующей терапии). Необходимо также рассмотреть возможную взаимосвязь с другими факторами, перечисленными в разделе 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.4 Жизненно важные показатели, данные объективных исследований и прочие наблюдения, затрагивающие безопасность

Способ представления поперечного анализа данных обследований и сравнений жизненно важных показателей (например, частоты сердечных сокращений, артериального давления, температуры тела, частоты дыхания), массы тела и прочих данных (например, ЭКГ, рентгенография), затрагивающих безопасность, должен быть сходным с таковым для лабораторных показателей. При выявлении какого-либо эффекта лекарственного препарата необходимо установить любую зависимость доза–эффект или концентрация–эффект или связь с отдельными переменными (например, заболеванием, демографической характеристикой, сопутствующей терапией), а также описать клиническую значимость наблюдения. Особое внимание необходимо уделить изменениям, которые не рассматривались в качестве переменных эффективности, и тем, которые расценивались как возможные нежелательные явления. Необходимо уделить особое внимание исследованиям, которые были направлены на оценку особых аспектов безопасности (например, исследования удлинения интервала Q–T).

2.7.4.5 Безопасность в особых группах и ситуациях

2.7.4.5.1 Внутренние факторы

В разделе необходимо обобщить данные по безопасности, относящиеся к индивидуализации терапии или тактике лечения пациента, исходя из демографических и других факторов, обозначаемых согласно Руководству по оценке этнических факторов, влияющих на приемлемость клинических данных, как «внутренние этнические факторы». К ним относятся возраст, пол, рост, масса тела, относительная масса тела, генетический полиморфизм, телосложение, сопутствующие заболевания и дисфункции органов. Безопасность у детей необходимо анализировать стандартными методами, исходя из предлагаемых в регистрационном досье показаний к применению у детей. Анализ влияния таких факторов на исходы безопасности необходимо представлять в других разделах, но обобщить в настоящем, наряду со значимыми ФК-данными или другими сведениями (например, у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью). Если в исследование было

включено достаточно большое количество субъектов с определенными сопутствующими заболеваниями (например, с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом), необходимо провести анализ влияния такого патологического состояния на безопасность исследуемого лекарственного препарата. Если анализ таких подгрупп проведен, необходимо указать перекрестные ссылки на таблицы или описания нежелательных явлений.

2.7.4.5.2 Внешние факторы

В разделе необходимо обобщить данные по безопасности, относящиеся к индивидуальному подходу к терапии или тактике лечения пациента на основе факторов, обозначаемых согласно Руководству по оценке этнических факторов, влияющих на приемлемость клинических данных, как «внешние этнические факторы». Указанные факторы обусловлены с окружающей пациента средой. К примеру, медико-экологические факторы, одновременный прием других лекарственных препаратов (см. раздел 2.7.4.5.3 «Лекарственные взаимодействия»), табакокурение, употребление алкоголя, особенности питания.

Так, если исходя из особенностей метаболизма лекарственного препарата, результатов исследований, пострегистрационного опыта применения или информации о сходных лекарственных препаратах предполагается потенциальное взаимодействие с алкоголем, то в настоящем разделе необходимо предоставить соответствующие сведения.

2.7.4.5.3 Лекарственные взаимодействия

Исследования потенциального лекарственного взаимодействия или взаимодействия лекарственного препарата с продуктами питания необходимо обобщить в резюме исследований клинической фармакологии ОТД (раздел 2.7.2). В настоящем разделе, основываясь на ФК, ФД и клинических наблюдениях, необходимо обобщить данные о возможном влиянии такого рода взаимодействий на безопасность. Необходимо представить данные обо всех изменениях профиля нежелательных явлений, изменениях концентрации в крови, предположительно связанных с риском, или изменений эффектов лекарственного препарата, связанных с сопутствующей терапией.

2.7.4.5.4 Применение в период беременности и грудного вскармливания

В разделе необходимо обобщить все сведения по безопасности применения в период беременности или грудного вскармливания, полученные по результатам клинической разработки лекарственного препарата или из других источников.

2.7.4.5.5 Передозировка

В разделе необходимо обобщить и проанализировать все имеющиеся клинические сведения о передозировке, включая клинические симптомы

и (или) жалобы, лабораторные данные, лечебные мероприятия/лекарственные препараты и антидоты (при наличии). Также необходимо представить данные (при наличии) по эффективности применения специфических антидотов и диализа.

2.7.4.5.6 Злоупотребление лекарственным препаратом

В разделе необходимо обобщить и дать перекрестные ссылки на доклиническое резюме по всем значимым исследованиям/сведениям, затрагивающим способность нового лекарственного препарата вызывать лекарственную зависимость у животных и человека. Необходимо определить особо подверженные этому риску популяции пациентов.

2.7.4.5.7 Отмена терапии и феномен «рикошета»

Необходимо обобщить все имеющиеся сведения и результаты исследований о феномене «рикошета». Необходимо оценить явления, которые появились или степень тяжести которых увеличилась после отмены исследуемого лекарственного препарата в двойных слепых исследованиях или исследованиях с активным контролем, чтобы определить, возникли ли они в результате его отмены. Особое внимание необходимо уделить исследованиям, специально направленным на оценку синдрома отмены или феномена «рикошета».

Данные о привыкании необходимо обобщить в разделе 2.7.3.5 резюме клинической эффективности.

2.7.4.5.8 Влияние на способность управлять транспортными средствами или опасными механизмами, или нарушение психических функций

Необходимо обобщить данные по безопасности всех нарушений со стороны органов чувств, координации движений и других факторов, которые могут нарушить способность управлять транспортными средствами или опасными механизмами, или способных нарушить психические функции. К ним относятся значимые нежелательные явления, обнаруженные по результатам мониторинга безопасности (например, сонливость), а также данные специальных исследований, направленных на изучение влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами или опасными механизмами либо нарушать психические функции.

2.7.4.6 Пострегистрационные данные

Если лекарственный препарат ранее находился в продаже, необходимо обобщить все значимые пострегистрационные данные, имеющиеся у заявителя (опубликованные и неопубликованные, включая (при наличии) периодически обновляемые отчеты по безопасности). Периодически обновляемые отчеты по безопасности допускается представлять в Модуле 5. Необходимо представить подробные сведения о примерном количестве лиц, принимавших лекарственный препарат, распределив их по показаниям к

применению, режиму дозирования, пути введения, продолжительности лечения и географическому местонахождению. Необходимо описать методологию расчета количества лиц, принимающих лекарственный препарат. При наличии оценки демографических характеристик из любого источника ее также необходимо представить.

Необходимо представить табличные данные о серьезных нежелательных явлениях после поступления лекарственного препарата в оборот, включая сведения обо всех потенциально серьезных лекарственных взаимодействиях.

Необходимо описать все пострегистрационные наблюдения в подгруппах.

2.7.4.7 Приложение

Необходимо представить таблицы, обобщающие важные результаты всех исследований, затрагивающих анализ безопасности, и особенно обосновывающие рекомендации по применению лекарственного препарата.

Если таблицы и рисунки повышают удобочитаемость документа, их необходимо включать в текст соответствующего раздела. Длинные таблицы допускается представить в приложении в конце раздела.

Ниже в качестве примеров представлено несколько таблиц, однако в клиническом резюме, как правило, представляют таблицы и рисунки, специально разработанные для определенного лекарственного препарата, его фармакологического класса и показаний к применению.

Дополнительные сведения о содержании таблиц раздела 2.7.4 см. разделы 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.2.3 и 2.7.4.3.

Таблица 2.7.4.1 Экспозиция лекарственного препарата у субъектов исследования в зависимости от средней суточной дозы и длительности экспозиции

Таблица 2.7.4.2 Демографический профиль пациентов в контролируемых исследованиях

Таблица 2.7.4.3 Частота нежелательных явлений согласно объединенным результатам исследований с плацебо и лекарственным препаратом сравнения

Таблица 2.7.4.4 Частота нежелательных явлений в самых крупных исследованиях

Таблица 2.7.4.5 Исключение пациентов по каждому исследованию: контролируемые исследования

Таблица 2.7.4.6 Перечень летальных исходов

2.7.5 Литература

Необходимо представить перечень ссылок, использованных в клиническом резюме. Копии всех важнейших источников необходимо представить в разделе 5.4 Модуля 5. Перечень ссылок должен указывать на то, какие из них представлены в разделе 5.4 Модуля 5. Все ссылки, не приведенные в тексте, должны быть доступны по запросу.

2.7.6 Синопсисы отдельных исследований

Согласно Требованиями к отчету о клиническом исследовании, в отчет о клиническом исследовании рекомендуется включать синопсис; в нем представлен формат такого синопсиса.

В раздел необходимо включить таблицу, озаглавленную как «Перечень клинических исследований», описанных в Модуле 5, и сопровождаемую

синопсисами всех отдельных исследований, расположенных в той же последовательности, что и отчеты об исследованиях в Модуле 5.

Ожидается, что для одного исследования будет составлен единый для всех регионов синопсис и он же отчет будет включен в настоящий раздел в качестве составляющей отчета о клиническом исследовании Модуля 5. Обычно синопсис занимает до 3 страниц, однако синопсис более сложного и важного исследования может быть длиннее (до 10 страниц). В рамках отдельного отчета в целях повышения доступности в соответствующих случаях необходимо использовать таблицы и рисунки.

Таблица 2.7.1.1
Резюме исследований биодоступности

Исследование [ссылка №]	Цель исследования	Дизайн исследования	Вид лечения (доза, лекарственная форма, способ введения) [Код препарата №]	Субъект исследования (количество М/Ж) Характеристика Возраст: средний (диапазон)	Среднее значение параметров (\pm SD)						Расположение отчета в ОТД
					C_{\max} (мг/л)	T_{\max} (ч)	AUC* (мг/л·ч)	C_{\min} ** (мг/л)	$t_{1/2}$ (ч)	Другие	
192 (Япония)	Пилотное исследование относительной БД для сравнения абсорбции из серии таблеток 200 мг с серией сравнения 200 мг	Открытое рандомизированное перекрестное, однократная доза 200 мг	Табл. 200 мг, внутрь [17762] Табл. 200 мг, внутрь [19426]	20 (10/10) Здоровые добровольцы, 27 лет (20–35)	83±21 80±32	1 0,5	217±20 223±19		3,1 2,9		
195 (Япония)	Исследование сравнительной БД лекарственного препарата XX при приеме натощак и после еды	Открытое рандомизированное перекрестное, однократная доза	Табл. 200 мг, внутрь [194426]	30 (15/15) Здоровые добровольцы 32 года (26–50)	83±21 120±30	1 2	217±20 350±40				

* AUC: AUC_T или AUC_∞

** C_{\min} : Исследования при введении повторных доз

Таблица 2.7.1.2

Резюме исследований растворимости *in vitro*

Исследование [Ссылка №]	Идентификационный код препарата/серия №	Лекарственная форма	Условия	Количество единиц лекарственных форм	Время отбора образцов Средняя доля растворения (диапазон)			Расположение отчета
1821	979-03	25 мг, капсулы	Растворение: аппарат 2 (USP*) Скорость вращения: 50 об/мин Среда/температура: вода, 37 °С	12	10 42 (32–49)	20 71 (58–85)	30 (мин) 99 (96–100) (%)	

Таблица 2.7.2.1

Резюме исследований ФК лекарственных взаимодействий

Исследование/ Протокол # (Страна)	Код препарата /Серия # (хим. синтез)	Цель исследования	Дизайн исследования	Субъекты, начавшие /завершив шие исследование(М/Ж)	ЗД/П ¹ (возраст: среднее, диапазон)	Лекарственные препараты		Средние фармакокинетические параметры (% КВ) Субстрат-препарат					Среднее отношение ² Доверительный интервал		Расположение
						Субстрат	Взаимодействующий препарат	C _{max} , фг/мл	T _{max} , ч	AUC, фг×ч/мл	T _{1/2} , ч	CL/кг, мл/мин/кг	C _{max}	AUC	
001 (США)	19В Серия 0034	Влияние варфарина на препарат Х	Рандоми зированн ое перекрес тное	(8М/4Ж)/(7М/4Ж)	ЗД(34, 20–41)	Препарат Х 100 мг 2 раза в сутки 7 дней	Плацебо	45 (18)	2,0 (30)	456 (24)	2,25 (30)	0,05 (20)	1,16 1,01– 1,30	1,16 1,03– 1,34	
						Препарат Х 100 мг 2 раза в сутки 7 дней	Варфарин 10 мг 4 раза в сутки 7 дней	52 (20)	2,1 (35)	530 (27)	4,75 (35)	0,04 (22)			
001 (США)	19В Серия 0034	Влияние препарата Х на варфарин	Рандоми зированн ое перекрес тное	(8М/4Ж)/(7М/4Ж)	ЗД(34, 20–41)	Варфарин 10 мг 4 раза в сутки 7 дней	Плацебо	12 (25)	1,5 (30)	60 (37)	40 (35)	0,04 (30)	1,08 0,92– 1,24	1,07 0,92– 1,18	
						Варфарин 10 мг 4 раза в сутки 7 дней	Препарат Х 100 мг 2 раза в сутки 7 дней	13 (20)	1,45 (27)	64 (39)	42 (37)	0,39 (34)			
002 (Велик обрита ния)	19В2 Серия 0035	Влияние циметидин а на препарат Х	Перекре стное с единичн ой последов ательнос тью	(4М/8Ж)/(4М/8Ж)	ЗД (30 19–45)	Препарат Х 50 мг 2 раза в сутки 5 дней	Плацебо	49 (18)	2,1 (30)	470 (24)	4,4 (30)	0,05 (20)	1,22 1,03– 1,40	1,36 1,11– 1,53	
						Препарат Х 50 мг 2 раза в сутки 5 дней	Циметидин 200 мг 2 раза в сутки 5 дней	60 (10)	2,2 (30)	640 (24)	5,2 (30)	0,03 (20)			

¹ЗД — здоровые добровольцы, П — пациенты.

² Значение для субстрата с взаимодействующим препаратом/значение для субстрата с плацебо.

Таблица 2.7.3.1

Описание исследований клинической эффективности и безопасности

Код исследования	Количество исследовательских центров Местонахождение(я)	Начало исследования Этап набора в исследование, дата Общее количество включенных/запланированное количество	Дизайн Вид контроля	Исследуемые и контрольные препараты, доза, путь и режим дозирования	Цель исследования	Количество субъектов в группе включенные/закончившие	Длительность	Пол (М/Ж) Медиана возраста, (лет) (диапазон)	Диагноз Критерии включения	Первичные конечные точки
PG-2476	1 U. Antarctica	Август 1994 г. Завершено Апрель 1998 г. 50/50	Рандомизированное двойное слепое параллельное Плацебо	ТР: 30 мг, перорально, 2 раза в сут. Плацебо	Эффективность и безопасность	27/24 23/21	4 нед	27/23 38 (20–64)	Легкая артериальная гипертензия Диастолическое АД 90–100 Систолическое АД 150–170	Изменение систол. и диастол. АД по сравнению с исходным на 4-й неделе лечения
PG-2666	4 Аффилированные врачи Флориды, КИО Smith & Jones	Май 1998 г. Продолжается, данные за май 2001 г. 126/400	Рандомизированное открытое параллельное Плацебо и доза-эффект	ТР: 100 мг, перорально, 2 раза в сут. ТР: 50 мг перорально, 2 раза в сут. ТР: 25 мг, перорально, 2 раза в сут. Плацебо	Эффективность и безопасность Долгосрочная эффективность и безопасность	34/30 30/28 34/32 28/26	4 нед, затем 12-недельное открытое исследование	66/60 55 (24–68)	Легкая артериальная гипертензия Систолическое АД 150–170 мм рт. ст. Диастолическое АД 90–100 мм рт. ст.	Изменение систол. и диастол. АД по сравнению с исходным (на 4-й и 12-й неделе лечения)

Таблица 2.7.3.2

Результаты исследований эффективности

Исследование №	Группа лечения	Количество включенных/завершивших исследование	Среднее систолическое и диастолическое АД, мм. рт. ст.			Первичная конечная точка Изменение ДАД на 40-й неделе по сравнению с плацебо	Статистический критерий/ Р-значение	Вторичные конечные точки, % нормализации и показателя* (ITT-анализ)	Прочие замечания
			Исходное	20 нед	40 нед				
PG-2678	ТР: 100 мг, перорально, 2 раза в сут.	34/30	162/9 6	140/8 5	138/8 4	6	88		
	ТР: 50 мг, перорально, 2 раза в сут.	30/28	165/9 7	146/8 7	146/8 7	4	78		
	ТР: 25 мг, перорально, 2 раза в сут.	34/32	167/9 6	148/8 8	148/8 8	2	52		
	ТР: 10 мг, перорально, 2 раза в сут.	26/20	162/9 5	153/9 3	153/9 3	-4	20		
	Плацебо	28/26	166/9 7	160/9 2	159/9 1		30		

* Дать определение.

Таблица 2.7.4.1

Экспозиция препарата у субъектов исследования в соответствии со средней суточной дозой и продолжительностью экспозиции

**Лекарственная форма для внутривенного введения Дата завершения эксперимента:
N=**

Длительность воздействия (недели)	Средняя суточная доза (мг)						Всего (любая доза)	Процент
	0 < доза ≤ 5 мг	5 < доза ≤ 10 мг	10 < доза ≤ 20 мг	20 < доза ≤ 30 мг	30 < доза ≤ 50 мг	50 < доза		
0 < Длительность ≤ 1								
1 < Длительность ≤ 2								
2 < Длительность ≤ 4								
4 < Длительность ≤ 12								
12 < Длительность ≤ 24								
24 < Длительность ≤ 48								
48 < Длительность ≤ 96								
Длительность > 96								
Итого (любая длительность)								
Процент								

Аналогичные таблицы могут быть составлены для медиан, мод, максимальной дозы или дозы с наибольшей длительностью экспозиции. Такая же таблица может быть составлена для любых данных объединенных исследований и любой интересующей подгруппы (например, на основе группирования по возрасту, полу, этническим факторам, сопутствующей патологии, сопутствующей терапии и комбинаций указанных факторов).

Дозы также могут быть выражены в мг/кг, мг/м² либо в виде плазменной концентрации, если эти данные имеются.

Таблица 2.7.4.2

Демографические характеристики пациентов в контролируемых исследованиях. Дата составления отчета:

	Группы сравнения		
	Исследуемый препарат N =	Плацебо N =	Активный контроль N =
Возраст (лет)			
Среднее значение \pm SD	50 \pm 15		
Диапазон	20–85		
Группы			
<18	N (%)	N (%)	N (%)
18–40	N (%)	N (%)	N (%)
40–64	N (%)	N (%)	N (%)
65–75	N (%)	N (%)	N (%)
>75	N (%)	N (%)	N (%)
Пол			
женский	N (%)	N (%)	N (%)
мужской	N (%)	N (%)	N (%)
Раса			
Монголоидная	N (%)	N (%)	N (%)

Негроидная	N (%)	N (%)	N (%)
Европеоидная	N (%)	N (%)	N (%)
Прочие	N (%)	N (%)	N (%)
Прочие факторы			

Таблица 2.7.4.3

Частота нежелательных явлений в объединенной базе данных исследований с плацебо и активным контролем

Система организма/нежелательное явление	Исследуемый препарат			Плацебо n = 425	Активный контроль № 1 20 мг n = 653	Активный контроль № 2	
	Все дозы n = 1685	10 мг n = 968	20 мг n = 717			50 мг n = 334	100 мг n = 546
Организм в целом							
Головокружение	19 (1 %)	7 (1 %)	12 (2 %)	6 (1 %)	23 (4 %)	1 (<1 %)	2 (1 %)
Прочее							
Сердечно-сосудистая система							
Постуральная гипотензия	15 (1 %)	10 (1 %)	5 (1 %)	2 (<1 %)	7 (1 %)	6 (2 %)	12 (2 %)
Прочее							
Пищеварительная система							
Запор							

Таблица 2.7.4.4

Частота нежелательных явлений в отдельных исследованиях

Система организма/ нежелательное явление	Описанная частота по сравниваемым группам							
	Исследование № 95-0403			Исследование № 96-001		Исследование № 97-0007		Исследование № 98-0102s
	Препарат X 60 мг 2 раза в сут. N=104	Препарат X 30 мг 2 раза в сут. N=102	Плацебо N=100	Препарат X 60 мг 2 раза в сут. N=500	Плацебо N=495	Препарат X 60 мг 2 раза в сут. N=200	Препарат Y 100 мг 4 раза в сут. N=200	Препарат X 60 мг 2 раза в сут. N=800
Организм в целом								
Головокружение	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Прочее	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Сердечно-сосудистая система								
Постуральная гипотензия								
Прочее								
Пищеварительная система								

Запор								
-------	--	--	--	--	--	--	--	--

Таблицы 2.7.4.5

Исключенные³ пациенты (по исследованию): контролируемые исследования

Дата составления отчета:

Исследования		Всего исключенных				Причина исключения			Количество пациентов без данных по эффективности после отмены лечения
		Всего	Мужчин/женщин	Возраст (лет) >65	Раса (идентифицировать по группированию) ///	Нежелательные явления N (%)	Недостаточная эффективность N (%)	Прочие N (%)	
Исследование XXX	Препарат	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)				
	Плацебо								
Исследование AAA	Препарат X								
	Препарат сравнения								

	я А								
Исследование ВВВ	Препарат Х								
	Препарат сравнения В								
Исследование ССС	Препарат Х								
	Препарат сравнения С								

Примечания: данные по исключению из исследования можно подразделить по дозе, если это целесообразно.

³ Исключенные — это все включенные в исследование субъекты, не завершившие запланированный курс лечения (в том числе субъекты, которые досрочно прервали лечение либо преждевременно переведены на другое лечение и (или) с которыми был утрачен контакт для последующего наблюдения).

Таблица 2.7.4.6
Перечень летальных исходов
Терапия: исследуемый препарат
Дата составления отчета:

Исследование/ Источник ¹	Центр	Идентификационный номер пациента	Возраст (лет)	Пол	Доза (мг)	Длительность экспозиции (дни)	Диагноз	Причина смерти	Сопутствующая терапия	Прочие заболевания	Расположение повествовательного резюме

¹ПР — летальные исходы в пострегистрационный период.

В настоящий перечень следует включить все летальные исходы, отвечающие критериям включения, независимо от их возникновения в клинических исследованиях или в иных условиях (например, пострегистрационном опыте). В электронных заявлениях следует привести ссылку на повествование или прочую документацию о явлении.

В сноске необходимо описать критерии включения летальных исходов в таблицу (например, все летальные исходы, произошедшие в течение периода применения лекарственного препарата или за период до 30 дней после прекращения приема лекарственного препарата, а также возникшие позже, но обусловленные нежелательными явлениями, которые развились в течение периода экспозиции или в течение 30-дневного периода последующего наблюдения). Допускается предложить иные критерии.

Подобные перечни следует предусмотреть и в отношении пациентов, получавших плацебо или препараты активного контроля.

Модуль 3. Качество

СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

Назначение настоящего разъяснения к модулю 3 — представить рекомендации по формату химической, фармацевтической и биологической документации регистрационного досье химической(их) фармацевтической(их) субстанции(й), биологических лекарственных препаратов, радиофармацевтических средств и соответствующих им лекарственных препаратов. Формат также применим к некоторым другим категориям лекарственных препаратов (растительным препаратам, вакцинам, препаратам крови и др.). Для определения применимости формата к конкретному виду лекарственных препаратов заявителям необходимо проконсультироваться с соответствующими уполномоченными органами.

Содержание описанных ниже разделов носит исключительно объяснительный и иллюстративный характер. В него необходимо включать соответствующие данные, описанные в действующих руководствах Союза.

«Основные данные» настоящего руководства указывают лишь расположение информации. В нем не описываются ни вид, ни объем необходимых данных.

Все аналитические методики, описываемые в различных разделах документации по химическим, фармацевтическим и биологическим свойствам, необходимо описать настолько подробно, чтобы, при необходимости, их можно было воспроизвести (например, в официальной лаборатории). Все методики, подлежащие валидации, необходимо валидировать и представить результаты валидационных исследований.

В соответствующих случаях применяются требования Фармакопеи Союза: частные статьи, общие статьи и общие главы.

3.1. Содержание Модуля 3

Необходимо представить содержание Модуля 3 регистрационного досье.

3.2. Основные данные

3.2.S Активная фармацевтическая субстанция⁶ (наименование, производитель)

3.2.S.1 Общие сведения (наименование, производитель)

3.2.S.1.1 Номенклатура (наименование, производитель)

Необходимо представить сведения о номенклатуре активной фармацевтической субстанции. Например:

- a) рекомендуемое международное непатентованное название (МНН),
- b) фармакопейное название (например, Европейской фармакопеи), если применимо,
- c) химическое(ие) наименование(я),
- d) лабораторный шифр или шифр заявителя,
- e) прочие непатентованные названия, например, национальное, название, принятое в США (USAN), Японии (JAN), Великобритании (BAN) и
- f) регистрационный номер Химической реферативной службы (CAS).

3.2.S.1.2 Структура (наименование, производитель)

Вещество, полученное путем химического синтеза:

Необходимо представить структурную формулу (включая относительную и абсолютную стереохимию) молекулярную формулу и относительную молекулярную массу.

Биологическое (биотехнологическое) вещество:

Необходимо представить схему аминокислотной последовательности с указанием точек гликозилирования и иных посттрансляционных модификаций и относительную молекулярную массу.

3.2.S.1.3 Общие свойства (наименование, производитель)

Необходимо представить перечень физико-химических и иных значимых свойств фармацевтической субстанции, в том числе биологическую активность биотехнологической фармацевтической субстанции.

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (далее — «Правила исследований биопрепаратов Союза»).

⁶ Если лекарственный препарат содержит несколько активных фармацевтических субстанций, то сведения, требуемые для раздела «S» следует представить в полном объеме для каждой активной фармацевтической субстанции

3.2.S.2 Производство (наименование, производитель)

3.2.S.2.1 Производитель(и) (наименование, производитель)

Необходимо представить наименование, адрес и ответственность каждого производителя, включая подрядчиков, а также каждой планируемой производственной площадки, участвующей в производстве и испытаниях.

3.2.S.2.2 Описание процесса производства и контролей процесса (наименование, производитель)

Описание процесса производства фармацевтической субстанции отражает обязательство заявителя ее производить. Необходимо представить сведения, позволяющие надлежащим образом описать процесса производства и контроль процесса. Например:

Вещество, полученное путем химического синтеза:

Необходимо представить блок-схему процесса(ов) синтеза, включающую молекулярные формулы, массы, диапазоны выходов, химические структуры исходных материалов, промежуточных продуктов, реагентов и фармацевтической субстанции (отражая стереохимию) с указанием условий работы (эксплуатации) и растворителей.

Необходимо представить последовательное повествовательное описание процесса производства. Повествование должно содержать, например, указание на количества исходного сырья, растворителей, катализаторов и реагентов (отражая репрезентативный по отношению к промышленному производству размер серии), критичных стадий, контроля процесса, а также оборудования и условий работы (например, температуры, давления, рН, времени).

Альтернативные процессы необходимо пояснить и описать так же подробно, как и основной процесс. Необходимо указать и обосновать стадии повторной обработки. На все данные в пользу обоснования необходимо представить ссылки или включить их в раздел 3.2.S.2.5.

Биологическое (биотехнологическое) вещество:

Необходимо представить сведения о процессе производства, который, как правило, начинается с емкости(ей) банка клеток и включает культивирование клеток, сбор(ы), очистку и реакции модификации, фасовку, условия хранения и транспортировки.

Определение серии(й) и масштаба производства

Необходимо представить объяснение системы нумерации серий, включая сведения обо всех объединениях сборов или промежуточных продуктов, а также размер серии или масштаб производства.

Культивирование клеток и сбор

Необходимо представить схему, отражающую ход производства от исходного инокулята (original inoculum) (например, клеток, содержащихся в одной или нескольких емкостях рабочего банка клеток) вплоть до последней операции сбора. На схеме необходимо отразить все стадии (т.е. отдельные операции) и промежуточные продукты. Для каждой стадии необходимо указать все значимые в отношении нее сведения, например, скорость удвоения популяции, концентрация клеток, объемы, рН, сроки культивирования, сроки содержания и температура. Необходимо указать критичные стадии и промежуточные продукты, для которых разработаны спецификации (как указано в разделе 3.2.S.2.4).

Необходимо описать каждую стадию процесса, указанную на схеме. Например, необходимо представить сведения о масштабе производства, питательных средах и других добавках (подробные сведения приведены в разделе 3.2.S.2.3), основном оборудовании (подробные сведения приведены в разделе 3.2.A.1) и контроле процесса, включая внутрипроизводственные испытания и рабочие параметры, стадии процесса, оборудование и промежуточные продукты с критериями их приемлемости (подробные сведения приведены в разделе 3.2.S.2.4). Необходимо представить сведения о процедурах переноса материала между стадиями, оборудованием, зонами и зданиями, а также условиях транспортировки и хранения (подробные сведения о транспортировке и хранении приведены в разделе 3.2.S.2.4).

Очистка и реакции модификации

Необходимо представить схему, отражающую стадии очистки (т.е. отдельные операции) от необработанного/неочищенного сбора до стадии, предшествующей фасовке фармацевтической субстанции. Необходимо указать все стадии и промежуточные продукты каждой стадии, а также все значимые сведения (например, объемы, рН, критический срок обработки, срок содержания, температуры и профили элюирования, а также отбор фракции, хранение промежуточных продуктов, если применимо) о ней. Необходимо определить критичные стадии, для которых разработаны спецификации (как указано в разделе 3.2.S.2.4).

Необходимо представить описание каждой указанной на схеме стадии процесса. В описание необходимо, например, включить сведения о масштабе производства, буферах и других реагентах (подробные сведения приведены в разделе 3.2.S.2.3), основном оборудовании (подробные сведения приведены в разделе 3.2.A.1) и материалах. Для таких материалов как мембраны и хроматографические смолы необходимо представить сведения об условиях их использования и повторного использования (подробные сведения об оборудовании в разделе 3.2.A.1, о валидационных исследованиях по повторному использованию и регенерации колонок и мембран в разделе 3.2.S.2.5). В

описание необходимо включить контроль процесса (включая внутрипроизводственные испытания и рабочие параметры) с критериями приемлемости стадии процесса, оборудования и промежуточных продуктов (подробные сведения в разделе 3.2.S.2.4).

Необходимо описать процедуры повторной обработки с критериями проведения повторной обработки каждого промежуточного продукта или фармацевтической субстанции (подробные сведения необходимо представить в разделе 3.2.S.2.5).

Необходимо представить сведения о процедурах переноса материала между стадиями, оборудованием, зонами и зданиями, а также условиях транспортировки и хранения (подробные сведения о транспортировке и хранении представлены в разделе 3.2.S.2.4).

Фасовка, хранение и транспортировка (перевозка)

Необходимо представить описание процедуры фасовки фармацевтической субстанции, контроля процесса (включая внутрипроизводственные испытания и рабочие параметры) и критерии приемлемости (подробные сведения в разделе 3.2.S.2.4). Необходимо описать систему контейнер/укупорка, использованную для хранения фармацевтической субстанции (подробные сведения в разделе 3.2.S.6), а также условия ее хранения и транспортировки.

См. главы 2, 4, 5.1, 5.2 и 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.2.3 Контроль качества материалов (наименование, производитель)

Необходимо представить перечень всех материалов, используемых в производстве фармацевтической субстанции (например, сырья, исходных материалов, растворителей, реагентов, катализаторов) с указанием стадии процесса, на которой каждый из них используется. Необходимо представить сведения о качестве и контроле качества указанных материалов. При необходимости следует представить сведения, свидетельствующие о том, что материалы (включая материалы биологического происхождения, например, компоненты сред, моноклональные антитела, ферменты) удовлетворяют требованиям стандартов их целевого назначения (включая очистку или контроль посторонних агентов). Для материалов биологического происхождения такие сведения включают сведения об источнике, производстве и свойствах (подробные сведения как для веществ, полученных путем химического синтеза, так и для биотехнологических фармацевтических субстанций представлены в разделе 3.2.A.2).

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

Биологическое (биотехнологическое) вещество:

Контроль источника и исходных материалов биологического происхождения

Необходимо представить краткие сведения о вирусной безопасности материалов биологического происхождения (подробные сведения в разделе 3.2.A.2).

Источник, история и наработка клеточного субстрата

Необходимо представить сведения об источнике клеточного субстрата и анализе экспрессионной конструкции, использованной для генетической модификации клеток и включенной в начальный клеточный клон для создания главного банка клеток (согласно главам 1, 5.1 и 5.2 Правил исследований биопрепаратов Союза).

Система банков клеток, описание свойств и тестирование

Необходимо представить сведения о системе банков клеток, мерах по контролю качества и стабильности клеточной линии на протяжении производства и хранения (включая процедуры, использованные для создания главного и рабочего(их) банка(ов) клеток) (согласно главам 1, 5.1 и 5.2 Правил исследований биопрепаратов Союза).

См. главы 1, 2, 4, 5.1, 5.2 и 8 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.2.4 Контроль критичных стадий и промежуточных продуктов (наименование, производитель)

Критичные стадии. С целью подтверждения того, что процесс является контролируемым, необходимо представить сведения об испытаниях и критериях приемлемости (с обоснованием, включая экспериментальные данные), проведенных на стадиях процесса производства, указанных в разделе 3.2.S.2.2.

Промежуточные продукты. Необходимо представить сведения о качестве и контроле качества промежуточных продуктов, полученных в ходе производства.

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

Дополнительно для биотехнологических фармацевтических субстанций. Необходимо представить данные по стабильности и условиям хранения.

См. главу 8 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.2.5 Валидация и (или) оценка процесса (наименование, производитель)

Необходимо включить исследования по валидации и (или) оценке процессов, осуществляемых в асептических условиях, а также стерилизации.

Биологическое (биотехнологическое) вещество:

Необходимо представить достаточные сведения о валидационных исследованиях и исследованиях, позволяющих подтвердить пригодность процесса производства (включая стадии повторной обработки) для достижения поставленной цели, а также обосновать выбор критичных

контролей (рабочих параметров и внутрипроизводственных испытаний) и определить допустимые пределы критичных стадий производства (например, культивирования клеток, сбора, очистки и модификации).

Необходимо описать план проведения исследований, а также представить их результаты, анализ и выводы. Необходимо представить перекрестные ссылки между аналитическими методиками и их валидацией (например, на разделы 3.2.S.2.4, 3.2.S.4.3) или включить их как часть обоснования выбора критичных контролей и критериев приемлемости.

В разделе 3.2.A.2 необходимо представить сведения об исследованиях по изучению производственных стадий, направленных на элиминацию или инактивацию вирусов.

3.2.S.2.6 Разработка процесса производства (наименование, производитель)

Вещество, полученное путем химического синтеза:

Необходимо представить описание и анализ существенных изменений процесса производства и (или) производственной площадки фармацевтической субстанции, использованной для изготовления доклинических, клинических, пилотных серий и серий укрупнения производства и, при наличии, промышленных серий.

Необходимо представить перекрестные ссылки на данные о фармацевтической субстанции, содержащиеся в разделе 3.2.S.4.4.

См. Правила изучения примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях.

Биологическое (биотехнологическое) вещество:

Необходимо представить историю разработки процесса производства, описанного в разделе 3.2.S.2.2. Описание изменений, внесенных в производство серий фармацевтической субстанции, использованных в целях подготовки регистрационного досье (например, в доклинических или клинических исследованиях), должно включать, к примеру, изменения процесса или ключевого оборудования. Необходимо указать причины внесения изменения. В отношении изменений необходимо представить значимые сведения о сериях фармацевтической субстанции, произведенных в ходе разработки, такие как номер серии, масштаб производства, и об их использовании (например, стабильность, доклинические исследования, стандартный материал).

Путем определения возможности влияния изменений на качество фармацевтической субстанции (и (или) промежуточных продуктов, если применимо) необходимо оценить их значимость. Необходимо представить данные сравнительных аналитических испытаний соответствующих серий фармацевтической субстанции, считающихся значимыми изменений процесса производства, в целях определения

влияния на ее качество (дополнительно см. главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза). Необходимо представить анализ данных, включая обоснование выбора испытаний и оценку результатов.

Испытания, проведенные для оценки влияния изменений процесса производства на фармацевтическую субстанцию и соответствующие ей лекарственные препараты, могут также включать доклинические и клинические исследования. Необходимо привести перекрестные ссылки, указывающие местоположение результатов таких исследований в других модулях досье.

Необходимо привести ссылки на данные о фармацевтической субстанции, представленные в разделе 3.2.S.4.4.

См. главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.3 Установление характеристик (наименование, производитель)

3.2.S.3.1 Установление структуры и прочих характеристик (наименование, производитель)

Вещество, полученное путем химического синтеза:

Необходимо представить подтверждение структуры, основываясь, например, на способе синтеза и спектральных анализах. Необходимо также включить сведения о возможной изомерии, указать пространственные изомеры или установить возможность образования полиморфов.

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству.

Биологическое (биотехнологическое) вещество:

Необходимо представить подробные сведения о первичной, вторичной структуре и структуре более высоких порядков, посттрансляционных модификациях (например, гликоформах), биологической активности, чистоте, а также, при необходимости, иммунохимических свойствах желаемого продукта и родственных соединений.

См. главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.3.2 Примеси (наименование, производитель)

Необходимо представить сведения о примесях.

См. Правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главы 6 и 8 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.4 Контроль качества фармацевтической субстанции (наименование, производитель)

3.2.S.4.1 Спецификация (наименование, производитель)

Необходимо представить спецификацию на фармацевтическую субстанцию.

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.4.2 Аналитические методики (наименование, производитель)

Необходимо описать аналитические методики, использованные для испытания фармацевтической субстанции.

См. Руководство по валидации аналитических методик и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.4.3 Валидация аналитических методик (наименование, производитель)

Необходимо представить сведения об аналитической валидации, включая экспериментальные данные по аналитическим методикам, использованным для испытания фармацевтической субстанции.

См. Руководство по валидации аналитических методик и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.4.4 Анализы серий (наименование, производитель)

Необходимо представить описание серий и результаты их анализа.

См. Правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.4.5 Обоснование спецификации (наименование, производитель)

Необходимо представить обоснование составленной спецификации на фармацевтическую субстанцию.

См. Правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.5 Стандартные образцы и материалы (наименование, производитель)

Необходимо представить сведения о стандартных образцах и материалах, использованных для испытания фармацевтической субстанции.

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.6 Система упаковки-укупорки фармацевтической субстанции (наименование, производитель)

Необходимо представить описание систем(ы) упаковки-укупорки, включая подлинность материалов, из которых изготовлен каждый компонент первичной упаковки, и спецификации к ним. Спецификации должны включать описание и определение подлинности, а также, при необходимости, ключевые размеры с чертежами. В соответствующих случаях необходимо включать нефармакопейные методы (с их валидацией).

По нефункциональным компонентам вторичной упаковки (например, не обеспечивающим дополнительной защиты) необходимо дать только краткое описание. По функциональным компонентам вторичной упаковки необходимо представить дополнительные сведения.

Необходимо проанализировать пригодность, например, с точки зрения выбора материалов, защиты от влаги и света, совместимости конструкционных материалов с фармацевтической субстанцией, включая сорбцию контейнером или выделение веществ из него, и (или) безопасности материалов конструкции.

3.2.S.7 Стабильность (наименование, производитель)

3.2.S.7.1 Резюме и заключение о стабильности (наименование, производитель)

Необходимо кратко описать виды проведенных исследований, использовавшийся протокол, а также результаты исследований. Резюме должно включать, например, результаты исследований принудительной деградаци и стресс-исследований, выводы об условиях хранения, а также дату повторного испытания или срок годности соответственно.

См. Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций и главу 8 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.7.2 Пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности (наименование, производитель)

Необходимо представить пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности.

См. Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций и главу 8 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.S.7.3 Данные по стабильности (наименование, производитель)

Результаты исследований стабильности (например, исследований принудительной деградаци или стресс-исследований) необходимо представить в соответствующем формате, например, табличном, графическом или повествовательном. Необходимо включить сведения об

аналитических методиках, использовавшихся для получения данных, а также о валидации таких методик.

См. Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, Руководство по валидации аналитических методик и главу 8 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.Р Лекарственный препарат (наименование, лекарственная форма)

3.2.Р.1 Описание и состав лекарственного препарата (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить описание лекарственного препарата и его состав. Представленные сведения должны включать:

- а) **Описание**⁷ лекарственной формы;
- б) Состав, т.е. перечень всех компонентов лекарственной формы и их содержание на единицу (включая, при наличии, излишки); функциональное назначение компонентов и ссылки на стандарты их качества (например, фармакопейные статьи или спецификации производителей);
- в) Описание прилагаемого(ых) растворителя(ей); а также
- д) Вид упаковки и укупорки, используемых для лекарственной формы и прилагаемого растворителя (если необходимо).

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.Р.2 Фармацевтическая разработка (наименование, лекарственная форма)

В разделе «Фармацевтическая разработка» необходимо представить сведения об исследованиях по разработке, проведенных с целью установления, что лекарственная форма, состав, процесс производства, система контейнер/укупорка, микробиологические характеристики и инструкции по использованию соответствуют цели, указанной в регистрационном досье. Описываемые в разделе исследования отличны от стандартных контрольных испытаний, проводимых в соответствии со спецификациями. Кроме того, в нем необходимо указать и описать состав, а также характеристики процесса (ключевые параметры), которые могут повлиять на воспроизводимость серий, функциональные характеристики и качество лекарственного препарата. Подтверждающие данные и результаты специальных исследований или публикации в литературе допускается непосредственно включить в раздел «Фармацевтическая разработка» или приложить их к нему. Дополнительные подтверждающие данные допускается представлять в виде ссылок на соответствующие доклинические и клинические разделы регистрационного досье.

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза, Руководство по фармацевтической разработке лекарственных средств.

⁷ Сведения о растворителе(ях), прилагаемого(ых) к лекарственному препарату, необходимо представлять в отдельном разделе «ЛП».

3.2.P.2.1 Компоненты лекарственного препарата (наименование, лекарственная форма)

3.2.P.2.1.1 Фармацевтическая субстанция (наименование, лекарственная форма)

Необходимо проанализировать совместимость фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами, перечисленными в разделе 3.2.P.1. Кроме того, необходимо рассмотреть влияние ключевых физико-химических свойств (например, содержания воды, растворимости, распределения по размеру частиц, полиморфного или твердого состояния) фармацевтической субстанции на функциональные характеристики лекарственного препарата.

Необходимо проанализировать совместимость фармацевтических субстанций комбинированных препаратов.

3.2.P.2.1.2 Вспомогательные вещества (наименование, лекарственная форма)

Выбор вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 3.2.P.1, их концентрацию и свойства, способные повлиять на функциональные характеристики лекарственного препарата, необходимо проанализировать, исходя из их функций.

3.2.P.2.2 Лекарственный препарат (наименование, лекарственная форма)

3.2.P.2.2.1 Разработка состава (наименование, лекарственная форма)

Принимая во внимание предлагаемый путь введения и способ применения, необходимо представить краткое резюме, описывающее разработку лекарственного препарата. Необходимо проанализировать различия между составами, использовавшимися в клинических исследованиях, и составом, приведенным в разделе 3.2.P.1. В соответствующих случаях необходимо учитывать результаты сравнительных исследований *in vitro* (например, растворение) или сравнительных исследований *in vivo* (например, биоэквивалентность).

3.2.P.2.2.2 Избыток (наименование, лекарственная форма)

Необходимо обосновать все излишки состава(ов), описанного(ых) в разделе 3.2.P.1.

3.2.P.2.2.3 Физико-химические и биологические свойства (наименование, лекарственная форма)

Необходимо описать параметры, являющиеся функциональными характеристиками лекарственного препарата, такие как: рН, ионная сила, растворение, редиспергирование (*redispersion*), распределение по размеру частиц, агрегация, полиморфизм, реологические свойства, биологическая активность или ее количественное выражение и (или) иммунологическая активность.

3.2.P.2.3 Разработка процесса производства (наименование, лекарственная форма)

Необходимо проанализировать выбор и оптимизацию процесса производства, описанного в разделе 3.2.P.3.3, особенно его ключевые аспекты. В соответствующих случаях необходимо проанализировать и обосновать метод стерилизации.

Необходимо проанализировать различия между процессом (процессами) производства, использованным(и) для получения серии для основных клинических исследований, и процессом, описанным в разделе 3.2.P.3.3, которые могут повлиять на функциональные характеристики лекарственного препарата.

3.2.P.2.4 Система упаковки-укупорки (наименование, лекарственная форма)

Необходимо проанализировать пригодность системы упаковки-укупорки (описанной в разделе 3.2.P.7) для хранения, транспортировки (перевозки) и применения лекарственного препарата. При анализе необходимо учитывать, например, выбор материалов, защиту от влаги и света, совместимость материалов конструкции с лекарственной формой (включая сорбцию контейнером и выделения из контейнера), безопасность материалов конструкции и ее эксплуатационные качества (такие, как воспроизводимость дозы, извлекаемой с помощью устройства, прилагаемого к лекарственному препарату).

3.2.P.2.5 Микробиологическая характеристика (наименование, лекарственная форма)

В соответствующих случаях необходимо проанализировать микробиологические характеристики лекарственной формы, включая, например, обоснование отсутствия испытания на микробиологическую чистоту для нестерильных лекарственных препаратов, а также выбор и эффективность консервирующих систем в лекарственных препаратах, содержащих противомикробные консерванты. С целью предотвращения микробной контаминации необходимо установить целостность системы контейнер/укупорка стерильных лекарственных препаратов.

3.2.P.2.6 Совместимость (наименование, лекарственная форма)

С целью получения надлежащих вспомогательных сведений для информации о препарате необходимо проанализировать совместимость лекарственного препарата с растворителем(ями), который(ые) используется(ются) для подготовки его к применению, или устройствами для дозирования (например, выпадение осадка фармацевтической субстанции в растворе, сорбция на сосудах для инъекций, стабильность).

3.2.P.3 Производство (наименование, лекарственная форма)

3.2.P.3.1 Производитель(и) (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить название, адрес и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадке, вовлеченной в производство и контроль.

3.2.P.3.2 Материальный баланс (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить состав серии, содержащий перечень всех компонентов лекарственной формы, использованных в процессе производства, их количество на серию (включая излишки), а также ссылки на стандарты их качества.

3.2.P.3.3 Описание процесса производства и контролей процесса (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить постадийную схему процесса, отражающую, когда материалы вводятся в процесс. Необходимо обозначить критичные стадии и точки проведения контроля процесса, промежуточных испытаний или контроля готового лекарственного препарата.

Также необходимо представить повествовательное описание процесса производства, включая упаковку, которое отражает последовательность стадий и масштаб производства. Инновационные процессы или технологии и операции по упаковке, которые напрямую влияют на качество лекарственного препарата, необходимо описать более подробно. Описание оборудования должно включать, по меньшей мере, его разновидность (например, барабанный смеситель, гомогенизатор на линии) и рабочие параметры (если применимо).

Необходимо описать значимые параметры стадий процесса, например, время, температура или pH. Числовые значения допускается выражать в виде ожидаемого диапазона. В разделе 3.2.P.3.4 необходимо обосновать числовые диапазоны критичных стадий. В некоторых случаях необходимо указывать условия окружающей среды (например, низкая влажность для шипучего лекарственного препарата).

Необходимость повторной обработки материалов требуется обосновать. В настоящем разделе необходимо представить или дать ссылки на все обосновывающие данные.

О производственных площадках биотехнологических фармацевтических субстанций в соответствующих случаях см. дополнительно раздел 3.2.A.1.

См. главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.3.4 Контроль критичных стадий и промежуточных продуктов (наименование, лекарственная форма)

Критичные стадии. С целью подтверждения, что процесс является контролируемым, необходимо представить сведения об испытаниях и

критериях приемлемости (с обоснованием, включая экспериментальные данные), проведенных на критичных стадиях процесса производства, указанных в разделе 3.2.P.3.3.

Промежуточные продукты. Необходимо представить сведения о качестве и контроле качества промежуточных продуктов, полученных в ходе производства.

См. Руководство по валидации аналитических методик, Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.3.5 Валидация и (или) оценка процесса (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить описание, документацию и результаты валидационных и (или) аналитических исследований критичных стадий или испытаний, использованных в процессе производства (например, валидация процесса стерилизации, производства или заполнения в асептических условиях). При необходимости оценку вирусной безопасности следует описать в разделе 3.2.A.2.

См. главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.4 Контроль качества вспомогательных веществ (наименование, лекарственная форма)

3.2.P.4.1 Спецификации (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить спецификации на вспомогательные вещества.

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.4.2 Аналитические методики (наименование, лекарственная форма)

Необходимо описать аналитические методики, использованные для испытания вспомогательных веществ (если применимо).

См. Руководство по валидации аналитических методик и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.4.3 Валидация аналитических методик (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить сведения об аналитической валидации, включая экспериментальные данные о аналитических методиках, использованных для испытания вспомогательных веществ (если применимо).

См. Руководство по валидации аналитических методик, и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.4.4 Обоснование спецификаций (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить обоснование составленных спецификаций на вспомогательные вещества (если применимо).

См. Правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.4.5 Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить сведения о посторонних агентах во вспомогательных веществах человеческого или животного происхождения (например, источники, спецификации; описание проведенных испытаний; данные о вирусной безопасности) (подробные сведения в разделе 3.2.A.2).

См. Главы 1, 2 и 6 ICH Правил исследований биопрепаратов Союза.

См. главы 1, 2, 4 5.1 и 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.4.6 Новые вспомогательные вещества (наименование, лекарственная форма)

необходимо представить полное подробное описание производства, свойств и контроля с перекрестными ссылками на данные, подтверждающие его безопасность (доклинические и (или) клинические) согласно формату на фармацевтическую субстанцию (подробные сведения в разделе 3.2.A.3) вспомогательного вещества, используемого в лекарственном препарате впервые или при новом пути введения.

3.2.P.5 Контроль качества лекарственного препарата (наименование, лекарственная форма)

3.2.P.5.1 Спецификация(и) (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить спецификацию(и) на лекарственный препарат.

См. Правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.5.2 Аналитические методики (наименование, лекарственная форма)

Необходимо описать аналитические методики, использованные для испытания лекарственного препарата.

См. Руководство по валидации аналитических методик и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.5.3 Валидация аналитических методик (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить сведения об аналитической валидации, включая экспериментальные данные об аналитических методиках, использованных для испытания лекарственного препарата.

См. Руководство по валидации аналитических методик и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.5.4 Анализы серий (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить описание серий и результаты их анализа.

См. Правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.5.5 Установление характеристик примесей (наименование, лекарственная форма)

Если в разделе 3.2.S.3.2 «Примеси» описание примесей не представлено, его необходимо представить в настоящем разделе.

См. Правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.5.6 Обоснование спецификации(й) (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить обоснование предложенной(ых) спецификации(й) на лекарственный препарат.

См. Правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.6 Стандартные образцы и материалы (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить сведения о стандартных образцах и материалах, использованных для испытания лекарственного препарата, если ранее эти сведения были не приведены в разделе 3.2.S.5 «Стандартные образцы и материалы сравнения».

См. Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.7 Система упаковки-укупорки (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить описание системы упаковки-укупорки, включая подлинность материалов, из которых изготовлен каждый компонент первичной упаковки, и спецификации к ним. Спецификации должны включать описание и определение подлинности, а также, при необходимости, ключевые размеры с чертежами. В соответствующих случаях необходимо включать нефармакопейные методы (с их валидацией).

По нефункциональным компонентам вторичной упаковки (например, не обеспечивающим дополнительной защиты и не доставляющим лекарственный препарат) необходимо дать только краткое описание. По функциональным компонентам вторичной упаковки необходимо представить дополнительные сведения.

Сведения о пригодности необходимо представить в разделе 3.2.P.2.

3.2.P.8 Стабильность (наименование, лекарственная форма)

3.2.P.8.1 Резюме и заключение о стабильности (наименование, лекарственная форма)

Необходимо кратко описать виды проведенных исследований, использовавшийся протокол, а также результаты исследований. Резюме должно включать, например, выводы об условиях хранения и сроке годности, а также (если применимо) условия хранения и срок годности лекарственного препарата, готового к применению.

См. Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, Правила по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, Приложение № 2 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству и главу 8 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.8.2 Пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности (наименование, лекарственная форма)

Необходимо представить пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности.

См. Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций и главу 8 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.P.8.3 Данные по стабильности (наименование, лекарственная форма)

Результаты исследований стабильности необходимо представить в соответствующем формате, например, табличном, графическом или повествовательном. Необходимо включить сведения об аналитических

методиках, использовавшихся для получения данных, а также о валидации таких методик.

Сведения об установлении характеристик примесей расположены в 3.2.P.5.5.

См. Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, Руководство по валидации аналитических методик и главу 8 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.А Приложения

3.2.А.1 Производственные площадки и оборудование (наименование, производитель)

Биологическое (биотехнологическое) вещество:

Необходимо представить схему, отражающую ход производства, включая перемещение сырья, персонала, отходов и промежуточных продуктов внутри и вне производственных зон. Необходимо предоставить сведения о смежных зонах и помещениях, которые могут оказать влияние на поддержание чистоты лекарственного препарата.

Необходимо включить сведения обо всех разрабатываемых и зарегистрированных лекарственных препаратах, которые производятся (или с которыми работают) в тех же производственных зонах, что и лекарственный препарат заявителя.

Необходимо представить краткое описание оборудования, контактирующего с лекарственным препаратом и способ его использования (специально предназначенное или многофункциональное). При необходимости следует включить сведения о подготовке, очистке, стерилизации и хранении определенного оборудования и материалов.

Необходимо включить сведения о процедурах (например, графики очистки и ведения технологического процесса), а также о конструкторских возможностях технических средств (например, классификация зон), предназначенных для предотвращения контаминации или перекрестной контаминации зон и оборудования, в которых осуществляют работы по подготовке банков клеток и производству лекарственного препарата.

3.2.А.2 Оценка безопасности посторонних агентов (название, лекарственная форма, производитель)

В разделе необходимо представить сведения, позволяющие оценить риск возможной контаминации посторонними агентами.

Для посторонних агентов невирусной природы:

Необходимо предоставить подробные сведения о мерах предотвращения и контроля за посторонними агентами невирусной природы (например, возбудителями трансмиссивной губчатой энцефалопатии, бактериями, микоплазмами, грибами). Например, сертификация и (или) испытания сырья и вспомогательных веществ, а также контроль процесса производства в зависимости от материала, процесса и агента.

См. главы 1, 2, 4, 5.1 и 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

Для посторонних агентов вирусной природы:

В разделе необходимо представить подробные сведения об исследованиях по оценке вирусной безопасности. Исследования по оценке вирусной безопасности должны подтверждать, что используемые в производстве материалы считаются безопасными и что подходы к испытанию, оценке и устранению потенциального риска во время производства приемлемы.

Материалы биологического происхождения

Необходимо представить сведения, требуемые для оценки вирусной безопасности материалов животного или человеческого происхождения (например, биологических жидкостей, тканей, органов, клеточных линий) (см. соответствующие сведения в разделах 3.2.S.2.3 и 3.2.P.4.5). Кроме того, необходимо представить сведения по отбору, испытаниям и оценке безопасности клеточных линий на предмет возможной контаминации клеток вирусами, а также по вирусной квалификации банков клеток (см. соответствующие сведения в разделе 3.2.S.2.3).

Испытания на соответствующих стадиях производства

Необходимо обосновать выбор вирусологических испытаний, проведенных в ходе производства (например, клеточного субстрата, необработанного сбора (unprocessed bulk) или испытаний после очистки от вирусов). Необходимо представить сведения о видах испытаний, их чувствительности и специфичности (если применимо) и частоте их проведения. Необходимо представить результаты испытаний, подтверждающие, что на соответствующей стадии производства продукция не контаминирована вирусами (см. соответствующие сведения в разделах 3.2.S.2.4 и 3.2.P.3.4).

Испытание на вирусы необработанного сбора

Согласно главам 2 и 6 Правил исследований биопрепаратов Союза, необходимо представить результаты испытаний на наличие вирусов в необработанном сборе (unprocessed bulk).

Исследования по очистке от вирусов

Согласно 2 Правил исследований биопрепаратов Союза, необходимо представить обоснование и план действий по оценке очистки от вирусов, а также результаты и анализ исследований по очистке от вирусов. Данные могут включать сведения, подтверждающие надежность уменьшенной по сравнению с промышленным производством модели; достаточность процедур инактивации или элиминации вирусов в отношении производственного оборудования и материалов; способность удалять или инактивировать вирусы на производственных стадиях (см. соответствующие сведения в разделах 3.2.S.2.5 и 3.2.P.3.5).

См. главы 1, 2, 4, 5.1 и 6 Правил исследований биопрепаратов Союза.

3.2.A.3 Вспомогательные вещества

3.2.R Региональные сведения

Для ЕАЭС

В разделе R регистрационного досье необходимо представить все дополнительные сведения о фармацевтической субстанции и (или) лекарственном препарате, специфичные для региона. В качестве дополнения заявители должны принимать во внимание региональные руководства и (или) консультироваться с уполномоченным органом.

- a) Схема валидации процесса производства для лекарственного препарата
- b) Медицинское изделие
- c) Сертификат(ы) соответствия
- d) Лекарственные препараты, в состав которых входят или при производстве которых используются материалы животного и (или) человеческого происхождения

Соответствие подпункту «и» подраздела 3.2 раздела 3 Приложения № 1 к Правилам регистрации Союза:

«необходимо описать особые меры по предотвращению передачи губчатых энцефалопатий животных (сырье, полученное от жвачных животных): на каждой стадии производственного процесса заявитель должен подтвердить соответствие использованных материалов требованиям руководства по минимизации риска передачи возбудителей губчатых энцефалопатий животных согласно Фармакопее Евразийского экономического союза или представить сертификат соответствия конкретной монографии Европейской фармакопее или научные данные для обоснования этого соответствия».

При включении научных данных, подтверждающих такое соответствие, в часть досье по качеству, то в общем резюме по качеству (Модуль 2.3) необходимо провести их обзор.

Во все регистрационные досье необходимо включить таблицу А *«Материалы животного происхождения, описанные в Руководстве по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения⁸»*.

Необходимо приложить сертификаты соответствия по ТГЭ (при их наличии).

При наличии материалов животного происхождения, не описанных в *Руководство по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения*, заявителям необходимо также заполнить таблицу В *«Прочие материалы животного происхождения»*.

⁸ Руководство упомянуто в Правилах регистрации Союза.

Если в состав лекарственного препарата входят или при его производстве используются материалы человеческого происхождения, заявителям необходимо заполнить таблицу С «Альбумин и прочие продукты, полученные из тканей человека».

Таблица А. Материалы животного происхождения, описанные в Руководстве по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения¹

Лекарственный препарат: (Торговое наименование/МНН)
Заявитель:
Дата заполнения таблицы:

Название материала				
Название и адрес производителя²				
Виды животных и ткань, из которых получают материал				
Страна происхождения животных, являющихся источником рассматриваемого материала				
Имеется ли сертификат соответствия на ТГЭ³ для материала животного происхождения? Если имеется, укажите номер и дату выдачи сертификата и приложите копию				
Использование материала	В качестве фармацевтических субстанций			
	В качестве вспомогательного вещества			
	В качестве реагента/компонента питательной среды, использованного в стандартном производстве			
	В качестве реагента/компонента питательной среды, использованного при создании новых главных банков клеток⁴			
	Исходный материал, использованный в производстве фармацевтических субстанций			

	Исходный материал, использованный в производстве вспомогательного вещества			
	Другое назначение, приведите подробные сведения			

¹ [Руководство по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения](#) в текущей редакции.

² Необходимо указать производителя материала животного происхождения, но не его поставщика. Для одного и того же материала от разных производителей каждому из них должен соответствовать отдельный столбец.

³ С 1 января 2000 г. производители материалов животного происхождения могут представлять досье в Европейскую Фармакопею для получения Сертификата соответствия согласно статье «Препараты, создающие риск передачи губчатых энцефалопатий животных».

⁴ Материалы, полученные от жвачных животных, использованные для создания **существующих** главных банков клеток, необходимо включить в таблицу В.

Таблица В. Прочие материалы животного происхождения¹

Лекарственный препарат: (Торговое наименование/МНН)
Заявитель:
Дата заполнения таблицы:

Название материала				
Название и адрес производителя				
Виды животных и ткань, из которых получают материал				
Страна происхождения животных, являющихся источником рассматриваемого материала				
Использование материала	В качестве фармацевтических субстанций			
	В качестве вспомогательного вещества			
	В качестве реагента/компонента питательной среды, использованного в стандартном производстве			
	В качестве реагента/компонента питательной среды, использованного при создании новых главных банков клеток²			
	Исходный материал, использованный в производстве фармацевтических субстанций			
	В качестве вспомогательного вещества			
	Исходный материал, использованный в производстве вспомогательного вещества			
	Другое назначение, приведите			

	подробные сведения			
--	---------------------------	--	--	--

¹ [Руководство по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.](#)

² Материалы, полученные от жвачных животных, использованные для создания существующих главных банков клеток, необходимо включить в настоящую таблицу.

Таблица С. Альбумин и прочие продукты, полученные из тканей человека

Лекарственное средство: (торговое наименование/МНН)
Заявитель:
Дата заполнения таблицы:

Название материала				
Поставщик				
Ткань, из которой получают материал				
Страна(ы), где происходил забор				
Зарегистрирован ли материал? Если да, укажите государство(а) и номер(а) регистрационного(ых) удостоверения(1)				
Использование материала	В качестве фармацевтических субстанций			
	В качестве вспомогательного вещества			
	В качестве реагента/компонента питательной среды			
	Иное назначение, приведите подробные сведения			

3.3. Ссылки на литературу

Необходимо представить ссылки на важные источники литературы (если применимо).

Модуль 4. Отчеты о доклинических исследованиях

Руководство представляет собой согласованный формат для подготовки отчетов о доклинических исследованиях в ОТД для регистрационных досье, подаваемых в уполномоченный орган с целью регистрации лекарственных препаратов. Объем необходимых исследований в руководстве не приводится. В нем определен лишь формат представления полученных доклинических данных.

Правильное месторасположение данных, полученных в исследованиях на отдельных животных, — в отчете об исследовании или в приложении к нему.

4.1. Содержание Модуля 4

В содержании необходимо представить перечень всех отчетов о доклинических исследованиях и указать месторасположение в ОТД каждого из них.

4.2. Отчеты об исследованиях

Отчеты об исследованиях необходимо представлять в следующем порядке:

4.2.1 Фармакология

- 4.2.1.1 Первичная фармакодинамика
- 4.2.1.2 Вторичная фармакодинамика
- 4.2.1.3 Фармакологическая безопасность
- 4.2.1.4 Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

4.2.2 Фармакокинетика

- 4.2.2.1 Аналитические методики и отчеты по валидации (при наличии отдельных отчетов)
- 4.2.2.2 Абсорбция
- 4.2.2.3 Распределение
- 4.2.2.4 Метаболизм
- 4.2.2.5 Выведение
- 4.2.2.6 Фармакокинетические лекарственные взаимодействия (доклинические)
- 4.2.2.7 Прочие фармакокинетические исследования

4.2.3 Токсикология

- 4.2.3.1 Токсичность при однократном введении (по видам животных, путям введения)

- 4.2.3.2 Токсичность при многократном введении (по видам животных, путям введения, длительности, включая вспомогательные токсикокинетические данные)
- 4.2.3.3 Генотоксичность
 - 4.2.3.3.1 *in vitro*
 - 4.2.3.3.2 *in vivo* (включая вспомогательные токсикокинетические данные)
- 4.2.3.4 Канцерогенность
 - 4.2.3.4.1 Долгосрочные исследования (по видам животных; включая исследования по подбору доз, которые невозможно включить в исследования токсичности с многократным введением или фармакокинетики)
 - 4.2.3.4.2 Кратко- и среднесрочные исследования (включая исследования по подбору доз, которые невозможно включить в исследования токсичности с многократным введением или фармакокинетики)
 - 4.2.3.4.3 Прочие исследования
- 4.2.3.5 Репродуктивная и онтогенетическая токсичность (включая исследования по подбору доз) (если использовались модифицированные дизайны исследования, последующие подзаголовки должны быть исправлены соответствующим образом)
 - 4.2.3.5.1 Фертильность и раннее эмбриональное развитие
 - 4.2.3.5.2 Эмбрио-фетальное развитие
 - 4.2.3.5.3 Пренатальное и постнатальное развитие, включая материнские функции
 - 4.2.3.5.4 Исследования, в которых препарат вводили неполовозрелым животным и (или) они подвергались дальнейшему наблюдению
- 4.2.3.6 Местная переносимость
- 4.2.3.7 Прочие виды токсичности (при наличии)
 - 4.2.3.7.1 Антигенность
 - 4.2.3.7.2 Иммунотоксичность
 - 4.2.3.7.3 Исследования механизма действия (если не представлены в других разделах)
 - 4.2.3.7.4 Лекарственная зависимость
 - 4.2.3.7.5 Метаболиты

4.2.3.7.6 Примеси

4.2.3.7.7 Прочее

4.3. Ссылки на литературу

Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях

Преамбула

В состав Правил надлежащей клинической практики Союза входит Приложение, посвященное структуре и содержанию отчетов о клинических исследованиях. В нем представлены правила по организации таких отчетов, прочих клинических данных и ссылок в Общем техническом документе (ОТД), необходимых для регистрации лекарственного препарата для медицинского применения. Эти элементы должны способствовать подготовке и экспертизе регистрационного досье.

Руководство не предназначено для описания объема исследований, необходимых для успешной регистрации. Оно описывает надлежащую организационную структуру отчетов о клинических исследованиях, содержащихся в досье.

Подробная структура отчетов о клинических исследованиях и связанных с ними сведений в Модуля 5

Согласно настоящему документу, для размещения отчетов о клинических исследованиях и связанных с ними сведений Модуля 5 ОТД рекомендуется использовать определенную структуру, позволяющую упростить подготовку и экспертизу досье и обеспечить их полноту. Размещение отчета должно определяться основной целью исследования. Каждый отчет об исследовании должен находиться только в одном разделе. Если исследование преследовало несколько целей, то в разных разделах на него необходимо дать перекрестные ссылки. Если отчет или сведения для определенного раздела или подраздела отсутствуют, необходимо использовать объяснение в роде «не применимо» или «исследование не проводилось».

5.1. Содержание Модуля 5

Необходимо представить содержание ответов об исследованиях следующим образом:

5.1 Содержание Модуля 5

5.2 Табличный перечень всех клинических исследований

5.3 Отчеты о клинических исследованиях

5.3.1 Отчеты о биофармацевтических исследованиях

5.3.1.1 Отчеты об исследованиях биодоступности

5.3.1.2 Отчеты об исследованиях сравнительной биодоступности и биоэквивалентности

5.3.1.3 Отчеты об исследованиях зависимости между данными, полученными *in vitro* и *in vivo*

5.3.1.4 Отчеты о биоаналитических и аналитических методиках для исследований у человека

5.3.2 Отчеты об исследованиях, затрагивающих фармакокинетику, с использованием человеческих биоматериалов

5.3.2.1 Отчеты об исследованиях связи с белками плазмы

5.3.2.2 Отчеты об исследованиях печеночного метаболизма и лекарственного взаимодействия

5.3.2.3 Отчеты об исследованиях с использованием прочих биоматериалов человека

5.3.3 Отчеты о фармакокинетических (ФК) исследованиях у человека

5.3.3.1 Отчеты о ФК-исследованиях и исследованиях первичной переносимости у здоровых субъектов

5.3.3.2 Отчеты о ФК-исследованиях и исследованиях первичной переносимости у пациентов

5.3.3.3 Отчеты об исследованиях внутренних факторов, влияющих на ФК

5.3.3.4 Отчеты об исследованиях внешних факторов, влияющих на ФК

5.3.3.5 Отчеты об исследованиях популяционной ФК

5.3.4 Отчеты о фармакодинамических (ФД) исследованиях у человека

5.3.4.1 Отчеты о ФД и ФД/ФК-исследованиях у здоровых субъектов

5.3.4.3 Отчеты о ФД и ФД/ФК-исследованиях у пациентов

5.3.5 Отчеты об исследованиях эффективности и безопасности

5.3.5.1 Отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящиеся к заявленным показаниям

5.3.5.2 Отчеты о неконтролируемых исследованиях

5.3.5.3 Отчеты об анализе данных более чем одного исследования

5.3.5.4 Отчеты о прочих исследованиях

5.3.6 Отчеты о пострегистрационном опыте применения

5.3.7 Индивидуальные регистрационные карты и перечни отдельных пациентов

5.4 Ссылки на литературу

5.2. Табличный перечень всех клинических исследований

Необходимо представить табличный перечень всех клинических исследований и связанных с ними сведений. По каждому исследованию в перечне необходимо указывать сведения, описанные в таблице 5.1 настоящего руководства. Если заявитель сочтет необходимыми иные сведения, допускается включать их в таблицу. Последовательность, в которой перечислены исследования, должна соответствовать описанной в разделе 5.3 (см. ниже). Использование другой последовательности необходимо обозначить и обосновать во введении к табличному перечню.

5.3. Отчеты о клинических исследованиях

5.3.1 Отчеты о биофармацевтических исследованиях

В исследованиях БД оценивают степень и скорость высвобождения фармацевтической субстанции из лекарственного препарата. При сравнительных исследованиях БД или БЭ допускается использовать ФК-, ФД-, клинические конечные точки или результаты растворимости *in vitro*; исследования допускается проводить как с однократным, так и многократным введением лекарственного препарата. Если первичной целью исследования является не только оценка ФК лекарственного препарата, но и оценка БД, отчет об исследовании следует представить в разделе 5.3.1 и сослаться на него в разделах 5.3.1.1 и (или) 5.3.1.2.

5.3.1.1 Отчеты об исследованиях биодоступности

В разделе необходимо представить следующие исследования БД:

- a) исследования по сравнению высвобождения и системной доступности фармацевтической субстанции из твердой лекарственной формы для приема внутрь системного действия, вводимой внутривенно или в виде жидкой лекарственной формы для приема внутрь;
- b) исследования пропорциональности лекарственной формы;
- c) исследования по влиянию приема пищи.

5.3.1.2 Отчеты об исследованиях сравнительной биодоступности и биоэквивалентности

В исследованиях сравнивают степень и скорость высвобождения фармацевтической субстанции из схожих лекарственных препаратов (например, между таблетками, таблеткой и капсулой). Сравнительные исследования БД или БЭ могут включать сравнения между:

- a) лекарственным препаратом, использованным в клинических исследованиях эффективности, и лекарственным препаратом, выпускаемым в гражданский оборот обращение;
- b) лекарственным препаратом, использованным в клинических исследованиях эффективности, и лекарственным препаратом,

промышленные серии которого использовались в исследованиях стабильности;

с) сходными лекарственными препаратами разных производителей.

5.3.1.3 Отчеты об исследованиях корреляции *in vitro*–*in vivo*

В разделе 5.3.1.3 необходимо представить данные исследований по растворению *in vitro*, которые дают сведения о БД, включая исследования, направленные на выявление корреляции между данными *in vitro* и *in vivo*. Отчеты по исследованиям растворения *in vitro*, использованные для контроля качества серий и (или) выпускающего контроля качества, необходимо представить в разделе по качеству ОТД.

5.3.1.4 Отчеты о биоаналитических и аналитических методах для исследований у человека

Биоаналитические и (или) аналитические методы биофармацевтических исследований или исследований растворения *in vitro*, необходимо, как правило, указывать в отчетах об отдельных исследованиях. Если метод использовался в разных исследованиях, метод и его валидацию необходимо включить в раздел 5.3.1.4, а в соответствующих отчетах об отдельных исследованиях лишь указать ссылки на них.

5.3.2 Отчеты об исследованиях, затрагивающих фармакокинетику, с использованием человеческих биоматериалов

Термин «человеческий биоматериал» используется в отношении белков, клеток, тканей и сходных материалов, полученных от человека, с целью их использования *in vitro* или *ex vivo* для оценки ФК-параметров фармацевтических субстанций. Например, культура клеток ободочной кишки человека, использованная для изучения проницаемости биологических мембран и процессов транспорта; альбумин человека, использованный для изучения связывания с белками плазмы. Особое значение имеет использование таких человеческих биоматериалов, как гепатоциты и (или) микросомы печени, предназначенные для изучения путей метаболизма и оценки лекарственных взаимодействий, обусловленных метаболическими процессами. Исследования с использованием биоматериала для оценки других свойств (например, стерильности или фармакодинамики) не следует размещать в разделе «Отчеты о клинических исследованиях», их необходимо разместить в разделе «Доклинические исследования» (Модуль 4).

5.3.2.1 Отчеты об исследованиях связи с белками плазмы

В разделе необходимо представить отчеты об исследованиях *ex vivo* по связыванию с белками плазмы. Данные о связывании с белками плазмы, полученные в ФК-исследованиях крови и (или) плазмы, необходимо представить в разделе 5.3.3.

5.3.2.2 Отчеты об исследованиях печеночного метаболизма и лекарственного взаимодействия

В разделе необходимо представить отчеты об исследованиях метаболизма в печени и исследованиях метаболических лекарственных взаимодействий с тканью печени.

5.3.2.3 Отчеты об исследованиях с использованием прочих биоматериалов человека

В разделе необходимо представить отчеты об исследованиях прочих биоматериалов.

5.3.3 Отчеты о фармакокинетических (ФК) исследованиях у человека

Оценка ФК лекарственного препарата у здоровых субъектов и (или) пациентов является ключевым моментом при разработке режима дозирования и подбора дозы, прогнозировании влияния применения сопутствующих лекарственных препаратов и анализа наблюдаемых ФД-различий. В отчетах необходимо описать, как организм воздействует на лекарственный препарат во времени, уделяя основное внимание максимальным концентрациям в плазме (максимальная экспозиция), площади под кривой (общая экспозиция), клиренсу и кумуляции исходного соединения и его метаболитов, особенно обладающих фармакологической активностью.

Исследования ФК, отчеты о которых необходимо включить в разделы 5.3.3.1 и 5.3.3.2, в основном направлены на: 1) определение концентраций лекарственного препарата и его метаболитов в плазме во времени; 2) определение концентраций лекарственного препарата и его метаболитов в моче или в кале, если это целесообразно или необходимо; и (или) 3) оценку связывания лекарственного препарата и его метаболитов с белками плазмы или эритроцитами.

В некоторых случаях ФК-исследования могут включать оценку распределения лекарственного препарата в других тканях, органах или биологических жидкостях организма человека (например, в синовиальной жидкости или цереброспинальной жидкости), тогда результаты таких исследований распределения в тканях необходимо включить в разделы 5.3.3.1 или 5.3.3.2 соответственно. Эти исследования должны описывать ФК лекарственного препарата и представлять сведения о его абсорбции, распределении, метаболизме и экскреции, а также каждого активного метаболита у здоровых субъектов и (или) пациентов. Исследования материального баланса и изменений ФК в зависимости от дозы (например, определение пропорциональности дозы) или времени (например, в результате индукции ферментов или образования антител) представляют особый интерес, их необходимо представить в разделах 5.3.3.1 и (или) 5.3.3.2. Помимо описания усредненной ФК у здоровых субъектов и пациентов, в ФК-исследованиях необходимо также описать диапазон индивидуальной

вариации. В руководстве по оценке этнических факторов, влияющих на приемлемость клинических данных, факторы, способные привести к различиям в реакции на лекарственный препарат в разных популяциях, делятся на «внутренние этнические факторы» и «внешние этнические факторы». В этом документе указанные категории обозначены как внутренние факторы и внешние факторы соответственно. В дополнительных исследованиях допускается также оценивать различия в системной экспозиции вследствие изменений ФК, обусловленных влиянием внутренних (например, возраст, пол, раса, масса тела, рост, заболевание, генетический полиморфизм и нарушение функции органа) и внешних (например, лекарственные взаимодействия, характер питания, табакокурение и употребление алкоголя) факторов. Отчеты о ФК-исследованиях, направленных на изучение влияния внутренних и внешних факторов на экспозицию, необходимо представить в разделах 5.3.3.3 и 5.3.3.4 соответственно.

В дополнение к стандартным исследованиям ФК с множественными выборками, популяционный анализ ФК, основанный на использовании рассеянной выборки при проведении клинических исследований, также может быть направлен на выяснение вопросов о вкладе внутренних и внешних факторов в вариацию зависимости доза–ФК–ответ. Поскольку методы, используемые в популяционных ФК-исследованиях, существенно отличаются от методов, используемых в стандартных ФК-исследованиях, популяционные ФК-исследования необходимо указывать в разделе 5.3.3.5.

5.3.3.1 Отчеты о ФК-исследованиях и исследованиях первичной переносимости здоровыми субъектами

В разделе необходимо представить отчеты о ФК-исследованиях и исследованиях первичной переносимости у здоровых субъектов.

5.3.3.2 Отчеты о ФК-исследованиях и исследованиях первичной переносимости пациентами

В разделе необходимо представить отчеты о ФК-исследованиях и исследованиях первичной переносимости пациентов.

5.3.3.3 Отчеты об исследованиях внутренних фармакокинетических факторов

В разделе необходимо представить отчеты об исследованиях внутренних факторов, влияющих на ФК.

5.3.3.4 Отчеты об исследованиях внешних фармакокинетических факторов

В разделе необходимо представить отчеты об исследованиях внешних факторов, влияющих на ФК.

5.3.3.5 Отчеты об исследованиях популяционной ФК

В разделе необходимо представить отчеты о популяционных ФК-исследованиях, основанных на рассеянных выборках, полученных в ходе клинических исследований, в том числе исследований эффективности и безопасности.

5.3.4 Отчеты о фармакодинамических (ФД) исследованиях у человека

В разделе необходимо представить отчеты об исследованиях, основная цель которых заключалась в определении ФД-эффектов лекарственного препарата у человека. Отчеты об исследованиях, основная цель которых — установить эффективность или собрать данные о безопасности, необходимо помещать в разделе 5.3.5.

В разделе необходимо представить отчеты об 1) исследованиях фармакологических свойств, о которых известно или предполагается, что они связаны с желаемыми клиническими эффектами (биомаркеры), 2) краткосрочных исследованиях основного клинического эффекта и 3) ФД-исследованиях других свойств, не связанных с желаемым клиническим эффектом. Поскольку количественная взаимосвязь между указанными фармакологическими эффектами и дозой и (или) концентрациями лекарственного препарата и его метаболитов в плазме крови обычно представляет интерес, сведения о ФД часто собирают в исследованиях зависимости доза–эффект или вместе со сведениями о концентрации лекарственного препарата в ходе ФК-исследований (исследования зависимости концентрация–ответ или ФК/ФД). Взаимосвязь между ФК- и ФД-эффектами, должным образом не установленная в ходе хорошо контролируемых исследований, зачастую анализируется на соответствующей модели, результаты кладутся в основу планирования последующих исследований зависимости доза–эффект или, в некоторых случаях, при интерпретации влияния различий в концентрациях на субпопуляции.

Исследования по подбору дозы, ФД- и (или) ФК/ФД-исследования проводятся у здоровых субъектов и (или) пациентов, их также допускается включать в исследования по изучению безопасности и эффективности по клиническим показаниям. Отчеты об исследованиях по подбору дозы, ФД- и (или) ФК/ФД-исследованиях, проводимых с участием здоровых субъектов, необходимо представлять в разделе 5.3.4.1, а отчеты о тех же исследованиях, проводимых с участием пациентов, — в разделе 5.3.4.2.

В некоторых случаях сведения о краткосрочной ФД, подборе дозы и (или) ФК/ФД, полученные в ходе фармакодинамических исследований, проводимых у пациентов, могут служить источником данных, способствующих оценке эффективности, поскольку в них проявляется влияние на приемлемый суррогатный маркер (например, артериальное давление) или на клиническую конечную точку пользы (например, облегчение боли). Схожим образом ФД-исследование может представлять важные сведения о клинической безопасности. Если указанные исследования

являются частью подтверждения эффективности или безопасности, то они рассматриваются в качестве исследований клинической эффективности и безопасности, поэтому их необходимо представлять в разделе 5.3.5, а не в 5.3.4.

5.3.4.1 Отчеты о ФД и ФД/ФК-исследованиях у здоровых субъектов

В разделе необходимо представить отчеты ФД- и (или) ФК/ФД-исследований, проведенных у здоровых субъектов, цель которых носит нетерапевтический характер.

5.3.4.2 Отчеты о ФД и ФД/ФК-исследованиях у пациентов

В разделе необходимо представить отчеты ФД- и (или) ФК/ФД-исследований, проведенных у пациентов.

5.3.5 Отчеты об исследованиях эффективности и безопасности

В разделе необходимо представить отчеты обо всех клинических исследованиях эффективности и (или) безопасности с лекарственным препаратом, проведенных спонсором или полученных иным путем, включая все завершенные и все продолжающиеся исследования по заявленным и не заявленным показаниям к применению. Отчеты об исследовании должны обеспечивать такой уровень детализации, который соответствует исследованию и его роли в регистрационном досье. В Требованиях к отчету о клиническом исследовании описано содержание полного отчета об исследовании, в котором получены данные как о безопасности, так и об эффективности. Для некоторых исследований допускается представлять сокращенные отчеты (см. Требования к отчету о клиническом исследовании и отдельные руководства Союза).

В рамках раздела 5.3.5 исследования необходимо сгруппировать по дизайну (контролируемые, неконтролируемые), а в рамках контролируемых исследований — по виду контроля. В рамках каждого раздела исследования необходимо подвергнуть дополнительной группировке в зависимости от полноты отчета (полный или сокращенный) (Требования к отчету о клиническом исследовании), при этом исследования с полным отчетом следуют первыми. Опубликованные отчеты с ограниченными данными (или при невозможности получения дополнительных данных спонсором) необходимо помещать в разделе последними.

Если в регистрационное досье включено много показаний к применению, отчеты по каждому из них необходимо представлять в отдельном разделе 5.3.5. В таких случаях, если исследование клинической эффективности проводилось лишь по одному из показаний, включенных в регистрационное досье, отчет о нем необходимо включить в соответствующий раздел 5.3.5; если исследование клинической эффективности проводилось по многим показаниям, отчет необходимо включить в наиболее подходящий раздел 5.3.5 и затем сослаться на него в других разделах 5.3.5 (например, в разделе 5.3.5А, разделе 5.3.5В).

5.3.5.1 Отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящихся к заявленному показанию к применению

Отчеты о контролируемых клинических исследованиях необходимо расположить по виду контроля:

- a) плацебо-контроль (может включать прочие виды контроля, например, активный контроль или другие дозы исследуемого лекарственного препарата);
- b) контроль с отсутствием лечения;
- c) доза–эффект (без плацебо);
- d) активный контроль (без плацебо);
- e) внешний (исторический) контроль независимо от контрольной терапии.

В рамках каждого вида контроля, если это значимо для оценки эффекта лекарственного препарата, исследования необходимо упорядочивать по их длительности. Исследования показаний, отличных от предложенного в регистрационном досье, но представляющие сведения, подтверждающие эффективность лекарственного препарата по предложенному показанию, необходимо включить в раздел 5.3.5.1.

Если ФД-исследование способствует подтверждению эффективности, его необходимо включить в раздел 5.3.5.1. Считается, что последовательность проведения исследований не значима при их представлении. Поэтому исследования с плацебо-контролем независимо от того, проводились они раньше или позже, следует помещать в разделе 5.3.5.1. Отчеты о контролируемых исследованиях безопасности, включая исследования при состояниях, не являющихся предметом рассматриваемого регистрационного досье, необходимо также представлять в разделе 5.3.5.1.

5.3.5.2 Отчеты о неконтролируемых клинических исследованиях

В разделе 5.3.5.2 необходимо представлять отчеты о неконтролируемых клинических исследованиях (например, отчеты об открытых исследованиях безопасности), в том числе исследования при состояниях, которые не являются предметом регистрационного досье.

5.3.5.3 Отчеты об анализе данных более чем одного исследования

Многие клинические вопросы регистрационного досье можно решить при анализе данных, полученных при проведении более одного исследования. Результаты такого анализа необходимо, как правило, указывать в клиническом резюме, но подробное описание и представление результатов таких анализов считается важным для их интерпретации. Если подробный анализ слишком объемен для представления в резюме, его необходимо представить в отдельном отчете. Такие отчеты необходимо представить в разделе 5.3.5.3. Примеры отчетов, которые необходимо представить в разделе: отчет о формальном мета-анализе или обширном поисковом анализе

эффективности для определения обобщенной оценки величины эффекта у всех пациентов и (или) в особых группах пациентов; отчет об объединенном анализе безопасности, учитывающем такие факторы, как достаточность базы данных о безопасности, значения частоты нежелательных явлений, а также безопасность с позиций таких переменных, как доза, демографические характеристики и сопутствующая фармакотерапия. Если анализ слишком обширен для включения его в клиническое резюме, отчет о подробном связующем анализе (учитывая формальные связующие исследования), прочих важных клинических исследованиях и иные значимые сведения (например, о ФК/ФД) необходимо представлять в настоящем разделе.

5.3.5.4 Отчеты о прочих исследованиях

Раздел может включать:

- a) отчеты о промежуточных анализах, связанных с заявленными показаниями к применению;
- b) отчеты о контролируемых исследованиях безопасности, которые не были представлены в ином месте;
- c) отчеты о контролируемых или неконтролируемых исследованиях, не связанных с заявленным показанием к применению;
- d) опубликованные отчеты о клиническом опыте применения лекарственного препарата, не включенные в раздел 5.3.5.1. Однако, если литературные данные значимы для подтверждения или усиления данных в пользу эффективности, их необходимо включить в раздел 5.3.5.1;
- e) отчеты о проводимых в настоящее время исследованиях.

5.3.6 Отчеты о пострегистрационном опыте применения

В отношении лекарственных препаратов, которые уже выпущены в оборот, отчеты, обобщающие опыт его применения после регистрации (включая все значимые данные по безопасности) необходимо включить в раздел 5.3.6.

5.3.7 Индивидуальные регистрационные карты и перечни отдельных пациентов

Образцы индивидуальных регистрационных карт и перечни отдельных пациентов, которые описаны в качестве приложений 16.3 и 16.4 Требованиям к отчету о клиническом исследовании, необходимо представить в настоящем разделе в том же порядке, как и отчеты о клинических исследованиях, и проиндексировать по исследованию.

5.4 Ссылки на литературу

В разделе необходимо представить копии документов, на которые даны ссылки, включая важные опубликованные статьи, официальные протоколы заседаний или прочие регламентирующие руководства или рекомендации. К ним относятся копии всех источников литературы, цитируемых в клиническом обзоре, а также копии важных источников литературы,

цитируемых в клиническом резюме или в отдельных технических отчетах, представленных в разделе 5.3 Модуля 5. Необходимо представлять лишь одну копию каждого документа. Копии цитируемых источников литературы, не включенных в настоящий раздел, необходимо представлять по первому требованию.

Таблица 5.1. Перечень клинических исследований

Вид исследования	Идентификационный номер исследования	Местоположение отчета об исследовании	Цель (цели) исследования	Дизайн исследования и вид контроля	Исследуемый препарат; режим дозирования; способ введения	Количество субъектов	Здоровые субъекты или диагноз	Продолжительность лечения	Статус исследования; тип отчета
БД	001	Том 3, раздел 1.1, с. 183	Абсолютная БД в/в по сравнению с таблетками	Перекрестное	Таблетка, 50 мг, одна доза, внутрь, 10 мг в/в	20	Здоровые субъекты	Однократный прием	Завершенное; сокращенное
БЭ	002	Том 4, раздел 1.2, с. 254	Сравнение состава, использованного в клиническом исследовании с предлагаемым к выпуску в гражданский оборот	Перекрестное	Двухтаблеточные лекарственные формы, 50 мг, внутрь	32	Здоровые субъекты	Однократный прием	Завершенное; сокращенное
ФК	1010	Том 6, раздел 3.3, с. 29	Определение ФК	Перекрестное	Таблетка, 50 мг, одна доза, внутрь о	50	Почечная недостаточность	Одна доза	Завершенное; полное
ФД	020	Том 6, раздел 4.2, с. 147	Связывающие исследования между регионами	Рандомизированное плацебо-контролируемое	Таблетка, 50 мг, мультидоза, внутрь каждые 8ч	24 (12 — исследуемый препарат, 12 — плацебо)	Пациенты с первичной артериальной гипертензией	2 нед	Продолжающееся; промежуточное
Эффективность	035	Том 10, раздел 5.1, с. 1286	Долгосрочное исследование; эффективность и безопасность; анализ популяционной ФК	Рандомизированное с активным контролем	Таблетка, 50 мг, внутрь каждые 8 ч	300 (152 — исследуемый препарат, 148 — активный контроль)	Пациенты с первичной артериальной гипертензией	48 нед	Завершенное; полное