

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.5 Միանվագ դեղաչափի թունայնություն

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Կենդանու տեսակը/ցեղը	Կիրառման մեթոդը (Միջավայրը/ձևը)	Դեղաչափերը (մգ/կգ)	Սեռը և համարը խմբում	Դիտարկված առավելագույն ոչ լետալ դեղաչափը (մգ/կգ)	Մոտավոր լետալ դեղաչափը (մգ/կգ)	Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ	Հետազոտության համարը
Մկներ՝ CD-1	Զոնդի միջոցով(Ջուր)	0, 1000, 2000, 5000	10Արու 10Էգ	≥5000 ≥5000	>5000	≥2000. մարմնի զանգվածի ժամանակավոր նվազում 5000. ակտիվության նվազում, ջղաձգումներ, կոլապս	96046
	Ներերակային (ֆիզիոլոգիական լուծույթ)	0, 100, 250, 500	10Արու 10Էգ	250 250	>250 <500	≥250. մարմնի զանգվածի նվազում 500. 3Ա և 2Էգ սատկել են	96047
Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով (CMC կախույթ)	0, 1000, 2000, 5000	5Արու 5Էգ	2000 ≥5000	>2000 <5000	≥2000. մարմնի զանգվածի ժամանակավոր նվազում, ինակտիվություն, քրոմորինորեա 5000. 2Ա սատկել են	96050
	Ներերակային (5% դեքստրոզ)	0, 100, 250, 500	5Արու 5Էգ	250 ≥500	>250 <500	≥250. Արուների մոտ մարմնի զանգվածի նվազում 500. 3Ա սատկել են	96051

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.6 Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն

Ոչ հիմնական հետազոտություններ

Թեստավորման նյութը՝
Curitol Sodium

Կենդանու տեսակը/ ցեղը	Կիրառման մեթոդը (միջավայրը/ ձևը)	Դեղաչափավորման տևողությունը	Դեղաչափերը (մգ/կգ)	Սեռը և համարը խմբում	NOAEL ^a (մգ/կգ)	Ուշադրության արժանի արդյունքներ	Հետազոտության համարը
Մկներ՝ CD-1	Դիետա	3 ամիս	0, 62.5, 250, 1000, 4000, և 7000	10Արու 10էգ	Ա.4000 էգ. 1000	≥4000. ցածր մարմնի զանգված, ստամոքսի էրոզիաներ/ խոցեր որոշ մկների մոտ 7000. 4Ա և 6է սատկել/սատկացվել են, ցածր մարմնի զանգված, լյարդի բջջի նեկրոզ	94018
Առնետներ՝ Wistar	Դիետա	2 շաբաթ	0, 1000, 2000, և 4000	5Արու 5էգ	1000	≥2000. ցածր մարմնի զանգված 4000. 2Ա և 1է սատկացվել են:	94019
	Զոնդի միջոցով (ջուր)	2 շաբաթ	0, 500, 1000, և 2000	5Արու 5էգ	1000	2000. ցածր մարմնի զանգված, լյարդի բջջի նեկրոզ:	94007
Շներ՝ Beagle	Զոնդի միջոցով (CMC կախույթ)	5 օր	0, 500, և 1000	1Արու 1էգ	<500	≥500. զանգվածի նվազում, ախորժակի բացակայություն	94008

a –կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակ

ՕՐԻՆԱԿ #1

2.6.7.7A Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն

Հաշվետվության վերնագիրը՝
MM-180801. առնետների վրա թունայնության երեք ամսյա հետազոտություն՝ ներքին ընդունմամբ

Թեստավորման նյութը՝
Curitol Sodium

Կենդանու տեսակը/ցեղը՝ Առնետներ՝ Wistar
Սկզբնական տարիքը՝ 5 շաբաթ
Առաջին դեղաչափի տրման օրը՝ 15 հունվար 1994

Դեղաչափավորման տևողությունը՝ 3 ամիս
Հետդեղաչափավորման տևողությունը՝ 1 ամիս
Կիրառման մեթոդը՝ զոնդի միջոցով
Միջավայրը/ձևը՝ ջրային լուծույթ

Հետազոտության համարը՝ 94214
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 4, Բաժին
ՊԼԳ համապատասխանությունը՝ Այո

Հատուկ բնութագրիչները՝

բացակայում են

Կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակը՝ 200 մգ/կգ

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

0 (Ստուգիչ)

200

600

1800

Կենդանիների թիվը

Արու 30

Էգ 30

Արու 20

Էգ 20

Արու 20

Էգ 20

Արու 30

Էգ 30

Թունակինետիկա.AUC

(մկգ-ժ/մլ)

Օր 1

-

-

30

28

130

125

328

302

Օր 28

-

-

52

47

145

140

400

380

Օր 90

-

-

50

51

160

148

511

475

Ուշադրության արժանի արդյունքներ

Սատկածների և սատկացրածների թիվը

0

0

0

0

0

0

0

0

Մարմնի զանգվածը (%^a)

394գ

244 գ

0

-1

-10*

-11*

-25**

-45**

Մենդի սպառումը (%^a)

20.4 գ

17.2 գ

0

-1

-1

-8*

-30**

-50**

Կլինիկական դիտարկումները

Գերակտիվություն

-

-

-

-

-

+

-

++

Քրոմորինորեա, կարմրավուն մաշկ, սպիտակ կղանք

-

-

-

-

-

-

++

++

Հյուսիսային, անբնական քայլվածք, պիլոէրեկցիա

-

-

-

-

-

-

-

++

Ակնագնումը

-

-

-

-

-

-

-

-

-ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ. + թույլ ++միջին +++ նշանակալի

Dunnett-ի թեստ. * - p < 0.05 ** - p < 0.01

a – Դեղաչափավորման շրջանի վերջում: Ստուգիչների համար, խմբի միջին ցուցանիշներն են ներկայացված: Դեղ ստացած խմբի համար նշված են տոկոսային տարբերությունները ստուգիչ խմբից: Վիճակագրական հավաստիությունը հիմնված է փաստացի տվյալների վրա (ոչ տոկոսային տարբերությունների վրա): (Շարունակելի)

ՕՐԻՆԱԿ #1

2.6.7.7A Կրկնակի դեղաչափի թունայնություն

Հետազոտության համարը՝ 94214 (շարունակություն)

<u>Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)</u>	<u>0 (Ստուգիչ)</u>		<u>200</u>		<u>600</u>		<u>1800</u>	
	<u>Արու 30</u>	<u>Էգ 30</u>	<u>Արու 20</u>	<u>Էգ 20</u>	<u>Արու 20</u>	<u>Էգ 20</u>	<u>Արու 30</u>	<u>Էգ 30</u>
Կենդանիների թիվը								
Արյունաբանություն								
Հեմոգլոբին (գ/դլ)	15.8	15.0	15.7	14.9	15.8	14.6	14.0*	13.1*
Էրիթրոցիտների հաշվարկը (x10⁶/մմ³)	8.1	-	7.9	-	8.1	-	7.4*	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19*
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30*
Թրոմբոցիտների հաշվարկը(x10³/մմ³)	846	799	825	814	914	856	931*	911*
Շիճուկի բիոքիմիա								
Կրեատինին (միավոր/լ)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1*	1.1*
Սպիտակուցներ գ/դլ)	-	6.7	-	6.6	-	6.6	-	5.0**
Խոլեստերոլ (մգ/դլ)	96	-	86	-	90	-	105*	-
ALT (միավոր/լ)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
AST (միավոր/լ)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
Բիլիռուբին (մգ/դլ)	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.22**	0.26**
Կալցիում (միլիէկվիվալենտ/լ) Ֆոսֆոր	-	10.7	-	10.8	-	10.8	-	9.8**
(միլիէկվիվալենտ/լ)	9.3	-	9.3	-	9.3	-	8.2*	-
								22*
Մեզում սպիտակուցի կոնցենտրացիան (մգ/դլ)	260	49	102	34	123	54	126*	-
pH	7.5	-	7.5	-	7.2	-	6.3**	98**
Գլյուկոզա (մգ/դլ)	-	0	-	0	-	20	-	12*
Մեզի ծավալը (մլ)	-	18	-	18	-	16	-	-

- ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ

Dunnett –ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01

(շարունակելի)

ՕՐԻՆԱԿ #1

2.6.7.7A Կրկնվող դեղաչափի թունայնությունը

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

Կենդանիների թիվը

Օրգանների զանգվածները^b (%)

Երիկամ

Լյարդ

Ընդհանուր ախտաբանություն

Հետազոտվածների թիվը

Երիկամներ՝ գունատություն

Գեղձային ստամոքս՝գունազրկում

Հյուսվածքաախտաբանություն

Հետազոտվածների թիվը

Երիկամներ՝ խողովակային դիլատացիա

Թույլ

Միջին

Գեղձային ստամոքս՝ էրոզիաներ

Լրացուցիչ գննում

Հետդեղաչափավորման գնահատում՝

Հետազոտվածների թիվը

Օրգանի զանգվածը^a (%)

Երիկամի զանգվածը^b (%)

Հետազոտության համարը՝ 94214 (շարունակություն)

0 (Ստուգիչ)	200		600		1800		
	Արու 30	Էգ 30	Արու 20	Էգ 20	Արու 20	Էգ 20	Արու 30
3.01 գ	1.75	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
15.9 գ	8.01գ	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
20	20	20	20	20	20	20	20
0	0	0	0	0	5	1	2
0	0	0	0	0	1	1	4
20	20	20	20	20	20	20	20
0	0	0	0	0	6	3	4
0	0	0	0	0	6	1	0
0	0	0	0	0	0	2	4
0	0	0	0	0	2	2	9
-	-	-	-	-	-	-	-
10	10	0	0	0	0	10	10
422 գ	265 գ	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**
3.24 գ	1.81 գ	0	-1	-1	0	+8*	+10

- ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ

Dunnnett-ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01

a – հետդեղաչափավորման վերականգման շրջանի վերջում: Դեղ ստացած խմբի համար ներկայացված են տոկոսային տարբերությունները ստուգիչ խմբից : Վիճակագրական հավաստիությունը հիմնված է փաստացի տվյալների վրա (ոչ տոկոսային տարբերությունների վրա):

b – բացարձակ և հարաբերական զանգվածները տարբեր են ստուգիչներից նշված ուղղությամբ: Թիվը ցույց է տալիս տոկոսային տարբերությունը օրգանի բացարձակ զանգվածի համար:

**2.6.7.7B Կրկնվող
դեղաչափի թունայնություն**

**Հետազոտության համարը՝ 94020
(շարունակություն)**

**Օրական դեղաչափը
(մգ/կգ)**

0 (Ստուգիչ) 10 40 100

Կենդանիների թիվը

Արու 3 Էգ3 Արու 3 Էգ3 Արու 3 Էգ 3 Արու 3 Էգ 3

Օրգանի զանգվածը ^a (%)

	0		10		40		100	
	Արու 3	Էգ3	Արու 3	Էգ3	Արու 3	Էգ 3	Արու 3	Էգ 3
Լյարդ	339 գ	337 գ	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
Ընդհանուր ախտաբանություն	-	-	-	-	-	-	-	-
Հյուսվածքաախտաբանություն								
Հետազոտվածների թիվը	3	3	3	3	3	3	3	3
Լյարդ՝ ցենտրիլոբուլյար հիպերտրոֆիա	0	0	0	0	0	0	2	3
Լրացուցիչ զննում								
Լյարդի էնզիմներ դրդում	-	-	-	-	-	-	-	-

- ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ

Dunnet-ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01

a - բացարձակ և հարաբերական զանգվածները տարբեր են ստուգիչներից նշված ուղղությամբ: Թիվը ցույց է տալիս տոկոսային տարբերությունը օրգանի բացարձակ զանգվածի համար:

ՕՐԻՆԱԿ #1

2.6.7.8A Գենաթունայնություն՝ in vitro

Հաշվետվության վերնագիրը՝ MM-180801 Ames-ի հակադարձ մուտացիայի հետազոտություն Salmonella և E. Coli վրա

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Ինդուկցիայի թեստ. Բակտերիալ բջիջներում հակադարձ մուտացիա

Անկախ փորձերի թիվը՝ 2

Հետազոտության համարը՝ 96669

Շտամները՝ S. typhimurium և E. coli

Ռեպլիկացիայի ենթարկված կուլտուրաների թիվը՝ 3

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝

Հատոր 10, Բաժին

Նյութափոխանակության համակարգը՝ Առնետի լյարդը Aroclor-ով ինդուկցված S9, 7.1%

Անալիզի ենթարկված բջիջների/կուլտուրաների թիվը

ՊԼԳ համապատասխանությունը՝ Այո

Հետազոտության ամսաթիվը՝ փետրվար 1996

Միջավայրը՝

Թեստավորման նյութը՝ DMSO

Դրական ստուգիչ խումբ՝ DMSO

Թեստավորման ռեժիմը՝ պահել թասիկի մեջ 48 ժամ

Բջջաթունային ազդեցությունը՝ բացակայում է

Գենաթունային ազդեցությունը՝ բացակայում է

Մետարոլիկ ակտիվացումը

Թեստավորման նյութը

Դեդազափի մակարդակը (մկգ/թասիկ)

Քանակական պարունակության որոշումը #1 Ուելերտանտ գաղութի հաշվարկներ (միջին ±SD)

			Քանակական պարունակության որոշումը #1					
			TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 uvrA	
Առանց ակտիվացման	DMSO	100 մկ/թասիկ	24 ± 9	129 ± 4	15 ± 4	4 ± 2	17 ± 3	
		312.5	24 ± 6	128 ± 11	12 ± 4	4 ± 2	14 ± 2	
	MM-180801	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	696					
		1						
		2-Nitrofluorene	100		542			
		Sodium azide	2.5մկ/թասիկ			468		
9-Aminoacridine MMS				515				
Ակտիվացմամբ	DMSO	100մկ/թասիկ	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8	
		312.5	31 ± 4	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3	
	MM-180801	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	
		2.5	1552	1487	214	61		
		10					366	
		2-Aminoanthracene						

a –նստվածք

ՕՐԻՆԱԿ #2

2.6.7.8B Գենաթունայնություն. in vitro

Թեստավորման նյութը՝ MM-180801. Ֆիտոգենետիկ հետազոտություն մարդու լիմֆոցիտներ վրա

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Ինդուկցիայի թեստ. Քրոմոսոմային շեղումներ
Տեսակը՝ Մարդու լիմֆոցիտներ
Նյութափոխանակության համակարգը՝
 Առնետի յարդը Aroclor-ով ինդուկցված՝ S9, 7.1%
Միջավայրը՝

Անկախ փորձերի թիվը՝ 1
Ռեպլիկացիայի ենթարկված կուլտուրաների թիվը՝ 2
Անալիզի ենթարկված բջիջների/կուլտուրաների թիվը՝ 100
Թեստավորման նյութը՝ DMSO

Հետազոտության համարը՝ 96669
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 10, Բաժին
ՊԼԳ համապատասխանությունը՝ Այո
Հետազոտության ամսաթիվը՝ օգոստոս 1996
Դրական ստուգիչ խումբ՝ DMSO

Թեստավորման ռեժիմը՝ 24 ժամյա մշակում առանց S9, պուլսային 5 ժամյա մշակում և 24 ժամյա վերականգնողական ժամանակահատված՝ S9-ով և առանց S9
Բջջաթունային ազդեցությունը՝ միտոտիկ ինդեքսների դեղաչափից կախված նվազեցում
Գենաթունային ազդեցությունը՝ քրոմոսոմային շեղում առանց S9՝ 10 միկրոգ/մլ և 20 միկրոգ/մլ –ի դեպքում և S9-ով՝ 50 միկրոգ/մլ և 200 միկրոգ/մլ-ի դեպքում

Մետաբոլիկ ակտիվացում	Թեստավորման նյութը	Կոնցենտրացիան (մկգ/մլ)	Բջջաթունայնություն ^a (ստուգիչի %)	Շեղված բջիջների միջին %-ը	Բջիջներ	Ընդհանուր պոլիպոիդ բջիջներ	
Առանց ակտիվացման	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	0.55	2
		20	32	35.0**			3
		Mitomycin	0.10	52	38.5**	0.64	5
Ակտիվացմամբ	DMSO	-	100	4.0	0.04	3	
	MM-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	
		Cyclophosphamide	4	68	36.5**	0.63	6

Dunnett-ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01
 a – հիմնված է միտոտիկ ինդեքսների վրա

ՕՐԻՆԱԿ #1

2.6.7.9A Գենաթունայնություն. In vivo

Ինդուկցիայի համար թեստ՝ ոսկրածուծի միկրոնուկլեա
Կենդանու տեսակը/ցեղը՝ առնետներ (Wistar)
Տարիքը՝ 5 շաբաթական
Հետազոտված բջիջները՝ պոլիքրոմատիկ էրիթրոցիտներ
Անալիզի ենթարկված բջիջների/կենդանիների թիվը՝ 2000
Հատուկ բնութագրիչները՝ բացակայում են

Հաշվետվության վերնագիրը՝ MM-180801. ներքին ընդունմամբ միկրոնուկլեար հետազոտություն առնետների վրա
Թեստավորման ռեժիմը՝ երեք օրական դեղաչափ
Նմուշառման ժամանակը՝ վերջին դեղաչափից 24 ժամ հետո
Կիրառման մեթոդը՝ զոնդի միջոցով
Միջավայրը/ձևը՝ ջրային լուծույթ

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Solution

Հետազոտության համարը՝ 96683
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 10 բաժին
ՊԼԳ համապատասխանությունը՝ Այո
Դեղաչափավորման ամսաթիվը՝ հուլիս, 1996

Թունային/բջջաթունային ազդեցությունը՝ 2000 մգ/կգ-ի դեպքում, կլինիկական նշաններ, երկու կենդանու կորուստ և ոսկրածուծի PCEs-ի նվազում:
Գենաթունային ազդեցությունը՝ բացակայում է
Ազդեցության ապացույցը՝ բացահայտ թունայնություն 2000 մգ/կգ-ի դեպքում

Թեստավորման նյութը	Դեղաչափը (մգ/կգ)	Կենդանիների թիվը	PCEs միջին %-ը (±SD)	MN-PCEs միջին %-ը (±SD)
Միջավայրը	0	5Ա	52 ± 1.9	0.20 ± 0.12
MM-180801	2	5Ա	54 ± 3.7	0.25 ± 0.16
	20	5Ա	49 ± 3.1	0.20 ± 0.07
	200	5Ա	50 ± 2.1	0.26 ± 0.08
	2000	3Ա	31 ± 2.5	0.12 ± 0.03
Cyclophosphamide	7	5Ա	51 ± 2.3	2.49 ± 0.30**

Dunnett-ի թեստ.

* -p<0.05

** - p<0.01

ՕՐԻՆԱԿ #2

2.6.7.9B Գենաթունայնություն. In vivo

Ինդուկցիայի թեստ՝

չպլանավորված ԴՆԹ սինթեզ

Կենդանու տեսակը/ցեղը՝ առնետներ (Wistar)

Տարիքը՝ 5 շաբաթական

Հետազոտված բջիջները՝ հեպատոցիտներ

Անալիզի ենթարկված բջիջների/կենդանիների թիվը՝
100

Հատուկ բնութագրիչները՝ բացակայում են
Թունային/բջջաթունային ազդեցությունը՝
բացակայում է

Գենաթունային ազդեցությունը՝ բացակայում է

Ազդեցության ապացույցը՝ թունակիներտիկա (տես հետազոտություն N 94007, թունայնության երկշաբաթյա ներքին ընդունմամբ հետազոտություն առնետների վրա)

Հաշվետվության վերնագիրը՝

MM-180801. ԴՆԹ վերականգնող ներքին ընդունմամբ հետազոտություն առնետների վրա

Թեստավորման ռեժիմը՝

միանվագ դեղաչափ

Նմուշառման ժամանակը՝ 2ժ և 16 ժ

Կիրառման մեթոդը՝ զոնդի միջոցով

Միջավայրը/ձևը՝ ջրային լուծույթ

Թեստավորման նյութը՝

Curitol Solution

Հետազոտության համարը՝ 51970

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 11, Բաժին

ՊԼԳ համապատասխանությունը՝ Այո

Դեղաչափավորման օրը՝ հունվար 1997

Թեստավորման նյութը	Դեղաչափը (մգ/կգ)	Կենդանիների թիվը	Ժամանակը (ժամեր)	Նուկլեար միջին ± SD	Ցիտոպլազմատիկ միջին ± SD	NG միջին ± SD	IR միջին % ± SD	NGIR միջին ± SD
Միջավայրը	0	3M	16	3.5 ± 0.2	7.3 ± 0.3	-3.8 ± 0.4	0 ± 0	-
MM-180801	2	3M	2	3.0 ± 1.1	5.5 ± 1.4	-2.6 ± 0.4	0 ± 0	-
	2	3M	16	4.1 ± 0.5	6.5 ± 0.8	2.4 ± 0.2	0 ± 0	-
	20	3M	2	3.9 ± 0.2	6.9 ± 0.3	3.0 ± 0.1	1 ± 0	-
	20	3M	16	3.6 ± 0.3	6.3 ± 0.4	2.7 ± 0.2	0 ± 0	5.7 ± 0.4
	200	3M	2	4.2 ± 0.2	7.5 ± 0.3	3.4 ± 0.2	0 ± 0	-
	200 2000	3M	16	3.1 ± 0.3	5.3 ± 0.3	2.2 ± 0.1	0 ± 0	-
	2000	3M	2	4.8 ± 0.4	8.2 ± 0.7	3.4 ± 0.4	0 ± 0	-
		3M	16	2.7 ± 0.1	4.8 0.3	2.1 ± 0.3	0 ± 0	-
DMN	10	3M	2	10.7 ± 3.0	5.8 ± 1.0	4.9 ± 2.1	41 ± 15	1.4 ± 0.4

Նուկլեար = կորիզի մասնիկների թիվը, կորիզի շուրջ եղած մասնիկների թիվը

Ցիտոպլազմատիկ = ցիտոպլազմատիկ մասնիկների թիվը, 2 կորիզի չափից հաշված կորիզին հարակից տարածության մեջ մասնիկների ամենամեծ թիվը

NG = մասնիկների կշիռը, նուկլեար թվից հանած ցիտոպլազմատիկ թիվը:

% IR = նվազագույնը 5 NG բջիջների տոկոսը.

NGIR = վերականգնված բջիջների մասնիկների միջին կշիռը

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.10 Քաղցկեղածնություն

Հաշվետվության վերնագիրը՝

MM-180801՝ քաղցկեղածնության սննդակարգային հետազոտություն մկների վրա

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Կենդանու տեսակը/ցեղը՝ մուկ (CD-1)

Սկզբնական տարիքը՝ 6 շաբաթական

Առաջին դեղաչափի տրման ամսաթիվը՝ 20.09. 95

Դեղաչափավորման տևողությունը՝ 21ամիս

Կիրառման մեթոդը՝ դիետա

Միջավայրը/ձևը՝ սննդակարգի մեջ

Ստուգիչ խմբի թեստավորման ռեժիմը՝ դեղ-ազատ սննդակարգ

Հետազոտության համարը՝ 95012

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 4, Բաժին

ՊԼԳ համապատասխանությունը՝ Այո

Բարձր դեղաչափի ընտրության հիմքը՝ թունայնության վրա հիմնված նպատակակետ

Հատուկ բնութագրիչներ՝ 12 լրացուցիչ արուններ և 12 լրացուցիչ էգեր դեղով բուժվող 6 ամիսների ընթացքում արյունահոսող ըստ յուրաքանչյուր խմբի՝ թունակինետիկական մոնիտորինգի համար և հետո հեռացված հետազոտությունից:

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)	0 (Ստուգիչ)		25		100		400	
	Ա	Ի	Ա	Ի	Ա	Ի	Ա	Ի
Սեռը								
Թունակինետիկան՝								
AUC 28 օրվա համար (մկգ-ժ/մլ ²)	-	-	10	12	40	48	815	570
180-րդ օրվա C _{ss} -ը (մկգ/մլ)	-	-	0.4	0.5	1.7	0.3	34	24
Կենդանիների թիվը՝								
Փորձի սկզբում	60	60	60c	60	60	60	60	60
Սատկածների և սատկացրածների թիվը	16	16	15	13	18	20	27	25
Տերմինալ սպանդի ենթարկվածների թիվը	44	44	44c	47	42	40	33	35
Ողջ մնացած կենդանիները (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
Մարմնի զանգվածը (% ^b)	33q	31q	0	0	-7*	0	-13**	-19**
Սննդի սպառումը (% ^b)	6q/օր	5q/օր	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Dunnett-ի թեստ * - p<0.05 ** - p<0.01

a – N 95013 հետազոտությունից

b -6 ամիսների ընթացքում: Ստուգիչների համար ներկայացված են խմբի միջին ցուցանիշները: Դեղ ստացած խմբի համար նշված են տոկոսային տարբերությունները ստուգիչ խմբից: Վիճակագրական հավաստիությունը հիմնված է փաստացի տվյալների վրա (ոչ տոկոսային տարբերությունների վրա):

c –մեկ կորած մուկը չի հետազոտվել:

(Շարունակելի)

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)	0 (Ստուգիչ)		25		100		400	
	Արու 60	Էգ 60	Արու 59	Էգ 60	Արու 60	Էգ 60	Արու 60	Էգ 60
Հետազոտվածների թիվը								
Նեոպլաստիկ վնասվածքներով կենդանիների թիվը								
Մաշկ. հեմանգիոմա	0	1	1	0	6 ^b	1	13 ^b	0
 հեմանգիոսարկոմա	1	3	2	2	9	11	18 ^a	24 ^a
Մակերիկամ. ադրենոկորտիկալ ադենոմա	4	1	2	0	4	3	3	1
 ադրենոկորտիկալ ադենոկարցինոմա	0	0	0	0	0	1	0	0
 ադենոմա + ադենոկարցինոմա	4	1	2	0	4	3	3	1
 ֆեոքրոմոցիտոմա	0	0	0	0	1	1	0	1
Ոսկրային համակարգ. օստեոքոնդրոսարկոմա	0	1	0	1	0	0	0	0
 օստեոմա	0	1	0	0	0	0	0	0
Էպիդիդիմիս. սարկոմա, չտարբերակված	0	0	1	0	0	0	1	0
Լեղապարկ. ադենոմա	0	0	1	0	0	0	0	0
Հարդերիան գեղձ. ադենոմա	4	2	3	1	3	4	3	1
Երիկամ. երիկամային բջջի ադենոմա	1	2	0	0	2	0	0	0
Լյարդ. հեպատոցելյուլար ադենոմա	3	1	4	2	3	1	4	1
 հեպատոցելյուլար կարցինոմա	2	1	1	2	3	1	0	1
 հեպատոցելյուլար ադենոմա + կարցինոմա	3	2	4	3	5	2	4	1
Թոք. ալվեոլյար/բրոնխիոլյար ադենոմա	13	10	11	11	14	7	13	4
 ալվեոլյար/բրոնխիոլյար կարցինոմա	4	0	1	1	2	2	1	1
 ադենոմա+ կարցինոմա	15	10	11	12	15	9	13	5

a –միտման վերլուծություն, p<0.005

b - միտման վերլուծություն, p<0.025

(շարունակելի)

2.6.7.10 Քաղցկեղածնություն

Հետազոտության համարը՝ 95012 (Շարունակություն)

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)	0 (Ստուգիչ)		25		100		400	
	Արու 60	Էգ 60	Արու 60	Էգ 60	Արու60	Էգ 60	Աու 60	Էգ 60
Հետազոտվածների թիվը								
Միջնապատ. սարկոմա, չտարբերակված	0	1	0	0	0	1	0	0
Ֆալոպյան փողեր. աղենոմա		1		1		0		0
Ենթաստամոքսային գեղծ. կղզյակի բջջի աղենոմա	1	0	0	0	0	0	0	0
Որովայնամիզ. օստեոսարկոմա	1	0	0	0	1	0	0	1
Սերմնային բշտիկ. աղենոմա	0		1		0		0	
Ստամոքս.օստեոքոնդրոսարկոմա	0	0	0	1	0	0	0	0
Թիմուս. թիմոմա	0	1	0	0	0	0	0	0
Վահանագեղծ. ֆոլիկուլյար բջջի աղենոմա	0	1	0	0	0	1	0	0
Արգանդ. թարախային ցիստաղենոմա		1		0		2		0
Ամբողջական օրգանիզմ. լիմֆոսարկոմա	6	13	4	11	3	12	5	11
Ամբողջական օրգանիզմ.հիստոցիտար սարկոմա	1	0	0	0	0	1	0	0
Ուշադրության արժանի արդյունքներ								
Ընդհանուր ախտաբանություն	-	-	-	-	-	-	-	-
Հյուսվածքախտաբանություն. ոչ նեոպլաստիկ վնասվածքներ								
Լյարդ. հեպատոցելյուլար հիպերտրոֆիա	4	2	3	2	4	1	40**	45**
Սերմնագեղծեր.հիպոսպերմատոգենեզ	1		2		15*		30**	

-Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ
Fisher –ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.11 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Ոչ հիմնական հետազոտություններ

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

<u>Կենդանու տեսակը/ցեղը</u>	<u>Կիրառման մեթոդը (միջավայրը/ ձևը)</u>	<u>Դեղաչափավորման ժամանակահատվածը</u>	<u>Դեղաչափը մգ/կգ</u>	<u>Համարը խմբում</u>	<u>Ուշադրության արժանի արդյունքներ</u>	<u>Հետազոտություն համարը</u>
Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով (ջուր)	G6 մինչև G15	0, 500, 1000, 2000	8 հղի էգեր	≥1000.մահ, մարմնի զանգվածի նվազում, սննդի սպառման նվազում, կլինիկական նշաններ, ներծծումներ	94201
Ճագարներ՝ NZW	Զոնդի միջոցով (CMC կախույթ)	13 օր	0, 5,15, 45	6 ոչ հղի էգեր	≥15՝ քաշի ավելացման կանգ և սննդի սպառման նվազում, 45. չորս սատկած կենդանի	97020
G – հղիացման օր						

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.12 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Հաշվետվության վերնագիրը՝ MM-180801. Առնետների մոտ պտղաբերության և վաղ սաղմնային զարգացման վրա ազդեցությունների ներքին ընդունմամբ հետազոտություն

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Պտղաբերությունը և վաղ սաղմնային զարգացումը իմպլանտացիայից հետո

Դեղաչափավորման տևողությունը՝

Ա՛ զուգավորումից 4 շաբաթ առաջ
 Է՛ զուգավորումից 2 շաբաթ առաջ, հղիանալուց 7 օր հետո

ICH 4.1.1-ին համանման նախագիծ? Այո
Կենդանիների տեսակները/ցեղը՝
 Առնետներ (Wistar)
Սկզբնական տարիքը՝ 10 շաբաթական

Զուգավորման օրը՝ օր 0
Կեսարյան հատման օրը՝
 հղիության 16-րդ օրը
Կիրառման մեթոդը՝ զոնդի միջոցով
Միջավայրը/ձևը՝ ջրային լուծույթ

Հետազոտության համարը՝ 97072
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝
 Հատոր 6, Բաժին
ՊԼԳ համապատասխանությունը՝ Այո

Առաջին դեղաչափի տրման ամսաթիվը՝ 3 մարտի 1997

Հատուկ բնութագրիչները՝ բացակայում են
Կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակը՝

F0 արուներ՝ 100 մգ/կգ
F0 էգեր՝ 100 մգ/կգ
F1 ձագեր՝ 1000 մգ/կգ

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)		0 (Ստուգիչ)	10	100	1000
Արուներ	Թունակիներտիկա. AUC ^b (մկգ-ժամ/մլ)	-	1.8	25	320
	Հետազոտված կենդանիների թիվը	22	22	22	22
	Սատկածների կամ սատկացրածների թիվը	0	0	0	0
	Կլինիկական դիտարկումները՝				
	Թքահոսություն	-	-	+	++
	Դիահերձման դիտարկումները	-	-	-	-
	Մարմնի զանգվածը (% ^a)	452 գ	0	0	-12*
	Օրերի միջին թիվը մինչև զուգավորումը	2.7	2.5	2.3	2.8
	Զուգավորված արուների թիվը	22	21	22	22
	Ֆերտիլ արուների թիվը	21	21	21	21

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ. + թույլ ++միջին +++ նշանակալի

Dunnett-ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Դեղաչափավորումից 4 շաբաթ հետո: Ստուգիչների համար, խմբի միջին ցուցանիշներն են ներկայացված: Դեղ ստացած խմբի համար ներկայացված են տոկոսային տարբերությունները ստուգիչ խմբից: Վիճակագրական հավաստիությունը հիմնված է փաստացի տվյալների վրա (ոչ տոկոսային տարբերությունների վրա):

b - N 94220 հետազոտությունից

(շարունակելի)

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.12 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Հետազոտության համարը՝
97072 (շարունակություն)

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)	0 (Ստուգիչ)	10	100	1000
Էփեր Թունակինետիկա. AUC ^b (մկգ-ժամ/մլ)	-	2.1	27	310
Հետազոտված կենդանիների թիվը	22	22	22	22
Սատկածների և սատկացրածների թիվը	0	1	0	0
Կլինիկական դիտարկումները				
Թքարտադրություն	-	-	-	+
Դիահերձման դիտարկումները	-	-	-	-
Մարմնի զանգվածը մինչև զուգավորումը (% ^a)	175 գ	0	0	-5*
Մարմնի զանգվածը հղիության ընթացքում (% ^a)	225 գ	0	0	-12**
Սննդի սպառումը մինչև զուգավորումը (% ^a)	14 գ	0	0	-6*
Սննդի սպառումը հղիության ընթացքում (% ^a)	15 գ	0	0	-15**
Էստրոգենային ցիկլերի միջին թիվը/14 օր	3.9	3.8	3.8	3.9
Օրերի միջին թիվը մինչև զուգավորումը	2.1	2.3	2.5	2.2
Սպերմա դրական էգերի թիվը	21	22	22	21
Հղի էգերի թիվը	21	21	22	20
Դեղին մարմնիկների միջին թիվը	15.9	15.8	16.8	15.3
Իմպլանտացիաների միջին թիվը	14.5	14.0	15.3	13.8
Նախահիմնականտացիոն կորստի միջին %-ը	8.8	11.4	8.9	9.8
Կենդանի բեղմնավորված ձվաբջիջների միջին թիվը	13.3	13.3	14.3	12.8
Ներծծվածների միջին թիվը	1.2	0.7	1.0	1.0
Մահացած բեղմնավորված ձվաբջիջների թիվը	0	0	0	0
Հետիմպլանտացիոն կորստի միջին %-ը	8.3	5.0	6.5	7.2

-Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ. + թույլ ++միջին +++ նշանակալի
Dunnett-ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01

a –նախազուգավորման կամ հղիանալու ժամանակաշրջանի վերջում: Ստուգիչների համար խմբի միջին ցուցանիշներն են ներկայացված: Դեղ ստացած խմբի համար նշված են տոկոսային տարբերությունները ստուգիչ խմբից: Վիճակագրական հավաստիությունը հիմնված է փաստացի տվյալների վրա (ոչ տոկոսային տարբերությունների վրա):

b – N 94220 հետազոտությունից

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.13 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Հետազոտության վերնագիրը՝ MM-180801. Ճագարների մոտ սաղմնապտղային զարգացման վրա ազդեցությունների ներքին ընդունմամբ հետազոտություններ

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Սաղմնապտղային զարգացման վրա ազդեցությունները

ICH 4.1.3-ին համանման նախագիծ? Այո

Ջուգավորման օրը՝ 0 օր

Կենդանու տեսակը/ցեղը՝ ճագարներ(NZW)

Սկզբնական տարիքը՝ 5 ամսական

Առաջին դեղաչափի տրման ամսաթիվը՝

7 օգոստոսի 1997

Հատուկ բնութագրիչները՝ բացակայում են

Կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակը՝

F0 էգեր՝ 1 մգ/կգ

F1 սերունդ՝ 5 մգ/կգ

Դեղաչափավորման տևողությունը՝ G6-G18

Կեսարյան հատման օրը՝ G29

Կիրառման մեթոդը՝ զոնդի միջոցով

Միջավայրը/ձևը՝ ջրային լուծույթ

Հետազոտության համարը՝ 97028

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝

Հատոր 6, Բաժին

ՊԼԳ համապատասխանությունը՝ Այո

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

Մայր՝

Թունակինետիկա. AUC^b (մկգ-ժամ/մլ)

Հղիների թիվը

Սատկածների կամ սատկացրածների թիվը

Վիժված կամ ամբողջապես ներծծված պտուղների թիվը

Կլինիկական դիտարկումները

Դիահերձման դիտարկումները

Մարմնի զանգվածը (%^a)

Սննդի սպառումը (%^a)

Դեղին մարմնիկների միջին թիվը

Իմպլանտացիաների միջին թիվը

Նախաիմպլանտացիոն կորստի միջին %-ը

0 (Ստուգիչ)

1

5

25

-	2.6	31	345
20	19	20	20
0	1	1	0
0	0	0	3
-	-	-	++
-	-	-	-
3.2 կգ	0	-15*	-20**
60 գ/օր	0	-9*	-16**
9.4	9.3	9.4	10.4
7.9	8.1	9.1	9.4
15.8	13.1	4.0	8.9

Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ. + թույլ ++միջին +++ նշանակալի G=հղիացման օր
Dunnett-ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01

a –դեղաչափավորման ժամանակահատվածի վերջում: Ստուգիչների համար ներկայացված են խմբի միջին ցուցանիշները: Դեղ ստացած խմբի համար նշված են տոկոսային տարբերությունները ստուգիչ խմբից: Վիճակագրական հավաստիությունը հիմնված է փաստացի տվյալների վրա (ոչ տոկոսային տարբերությունների վրա):

b - N 97231 հետազոտությունից

(շարունակելի)

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.13 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

<u>Սերունդ</u>	Հետազոտվածների թիվը
	Ողջ պտուղների թիվը
	Ներծծվածների միջին թիվը
	Մահացած պտուղների թիվը
	Հետիմալանտացիոն կորստի միջին %-ը
	Պտղի մարմնի միջին զանգվածը (գ)
	Պտուղների սեռային հարաբերակցությունը (% արու)
	Պտղային անոմալիաներ՝
	Արտաքին
	Ներքին ծնոտ. կարճ
	Ներարգանդային պտուղների թիվը (%)
	Ձագերի թիվը (%)
	Վիսցերալ անոմալիաներ
	Լեզու. բացակայում է
	Ներարգանդային պտուղների թիվը (%)
	Ձագերի թիվը (%)
	Կմախքային անոմալիաներ
	Ներքին ծնոտ. ճեղքված
	Ներարգանդային պտուղների թիվը(%)
	Ձագերի թիվը (%)
	Կողոսկրեր. պարանոցային
	Ներարգանդային պտուղների թիվը (%)
	Ձագերի թիվը (%)
	Կրծքավանդակ.այլակերպված
	Ներարգանդային պտուղների թիվը (%)
	Ձագերի թիվը (%)
	Ընդհանուր տուժած ներարգանդային պտուղներ (ձագեր)

Հետազոտության համարը՝ 97028 (շարունակություն)

0 (Ստուգիչ)	1	5	25
18	16	17	18
140	126	148	86*
0.2	0.3	0.4	4.7**
1	0	0	0
4.3	2.8	5.4	49.0**
44.82	42.44	42.14	42.39
46.3	57.7	57.4	52.8
0	0	0	7 (8.0)*
0	0	0	5 (27.8)**
0	0	0	6 (6.9)*
0	0	0	6 (33.3)**
0	0	0	10 11.5)**
0	0	0	8 (44.4)**
2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
1 (5.6)	0	1 (5.9)	0
2 (1.4)	1 (0.8)	0	1 (1.2)
2 (11.1)	1 (6.3)	0	1 (5.6)
2 (2)	1 (1)	0	
			15 (10)

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ
Fisher-ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.14 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Նախաձննդյան և հետձննդյան զարգացման վրա ազդեցությունը, ներառյալ՝ մայրական ֆունկցիան

ICH 4.1.2-ին համանման նախագիծ? Այո

Կենդանու տեսակը/ցեղը՝ առնետներ(Wistar)

Սկզբնական տարիքը՝ 9-10 շաբաթական

Առաջին դեղաչափի տրման ամսաթիվը՝ 8 հոկտեմբերի 1995

Հատուկ բնութագրիչները՝

Կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակը՝

F0 Էզեր՝ 7.5 մգ/կգ

F1 Արուններ՝ 75 մգ/կգ

F1 Էզեր՝ 75 մգ/կգ

Հետազոտության վերնագիրը՝ MM-180801.

Նախաձննդյան և հետձննդյան զարգացման վրա ազդեցության ներքին ընդունմամբ հետազոտություն առնետների վրա

Դեղաչափավորման տևողությունը՝ G6 - L21

Ջուգավորման օրը՝ 0 օր

Կիրառման մեթոդը՝ զոնդի միջոցով

Միջավայրը/ձևը՝ ջուր

Ընտրված/չընտրված ձագերը՝

ընտրված 4/սեռ/ձագ

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 10, Բաժին

ՊԼԳ համապատասխանությունը՝ Այո

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)		0 (Ստուգիչ)	7.5	75	750
F0 Էզեր	Թունակինետիկա. AUC ^b (մկգ-ժամ/մլ)	-	2.4	21	150
	Հղիների թիվը	23	21	22	23
	Սատկած կամ սատկացրած կենդանիների թիվը	0	0	0	8
	Կլինիկական դիտարկումները	-	-	++	+++
	Դիահերձման դիտարկումները	-	-	-	-
	Մարմնի զանգվածը հղիության ընթացքում (% ^a)	225 գ	0	0	-25**
	Մարմնի զանգվածը կրծքով կերակրման ընթացքում (% ^a)	210 գ	0	0	0
	Մենդի սպառումը հղիության ընթացքում (% ^a)	15 գ	0	0	-12*
	Մենդի սպառումը կրծքով կերակրման ընթացքում (% ^a)	16 գ	0.2	0.2	0.2
	Հղիության միջին տևողությունը (օրեր)	22.1	2.2	2.1	3.5+
	Ոչ նորմալ ծննդաբերություն	-	-	-	-

-ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ. + թույլ ++միջին +++ նշանակալի

G = հղիացման օր

L = կրծքով կերակրման օր

Dunnnett-ի թեստ * - p<0.05 ** - p<0.01

Kruskal-Wallis և Dunn-ի ընթացակարգ + - p<0.05

a -հղիության կամ կրծքով կերակրման վերջում: Ստուգիչների համար խմբի միջին ցուցանիշներն են ներկայացված: Դեղ ստացած խմբի համար նշված են տոկոսային տարբերությունները ստուգիչ խմբից: Վիճակագրական հավաստիությունը հիմնված է փաստացի տվյալների վրա (ոչ տոկոսային տարբերությունների վրա):

b - N 97227 հետազոտությունից

(Շարունակելի)

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.14 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն (Շարունակություն)

Հետազոտության համարը՝ 95201

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)		0 (Ստուգիչ)	7.5	75	750	
Բ₁ սերունդ (մինչ կրծքից կտրելը)	Հետազոտված ձագերի թիվը	23	21	22	15	
	Ձագերի/սերնդի միջին թիվը	13.6	13.8	14.9	11.2++	
	Կենդանի ծնված ձագերի/սերնդի միջին թիվը	13.5	13.8	14.6	9.4++	
	Մահացած ծնված ձագերի/սերնդի միջին թիվը	0.1	0.0	0.3	1.8+	
	Ծննդաբերելուց հետո մինչև 4 օր ողջ մնացածները	-	-	-	-	
	Ծննդաբերելուց հետո մինչև կրծքից կտրելը ողջ մնացածները	-	-	-	-	
	Ձագերի մարմնի զանգվածի փոփոխությունը ^a (գ)	60	58	62	53*	
	Ձագերի սեռային հարաբերակցությունը (% արու)	51	53	49	51	
	Ձագերի կլինիկական նշանները	-	-	-	-	
	Ձագերի դիախերձման դիտարկումները	-	-	-	-	
	Բ₁ արուններ (կրծքից կտրելուց հետո)	Կրծքից կտրելուց հետո հետազոտվածների թիվը	23	21	22	15
		Սատկածների և սատկացրածների թիվը	-	-	-	-
		Կլինիկական դիտարկումները	-	-	-	-
Դիախերձման դիտարկումները		-	-	-	-	
Մարմնի զանգվածի փոփոխությունը ^b (գ)		200	195	195	186*	
Մենդի սպառումը (% ^b)		15գ	0	0	-11*	
Վերջույթների առանձնացումը		-	-	-	-	
Զգայական ֆունկցիան		-	-	-	-	
Շարժական ակտիվությունը		-	-	-	-	
Վարժվելու ունակությունը և հիշողությունը		-	-	-	-	
Օրերի միջին թիվը մինչև զուգավորումը		2.4	3.3	2.9	3.5	
Զուգավորված արունների թիվը		23	21	21	23	
Ֆերտիլ արունների թիվը		23	21	19	20	

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ. + թույլ ++միջին +++ նշանակալի

Dunnnett-ի թեստ * - p<0.05 ** - p<0.01

Kruskal-Wallis և Dunn-ի ընթացակարգ +- p<0.05 ++ - p<0.01

a – ծնվելուց մինչև կրծքից կտրելը

b – կրծքից կտրելուց մինչև զուգավորում: Ստուգիչների համար խմբի միջին ցուցանիշներն են ներկայացված: Դեղ ստացած խմբի համար նշված են տոկոսային տարբերությունները (Շարունակելի)

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.14 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Հետազոտության համարը՝ 95201

(Շարունակություն)

<u>Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)</u>	<u>0 (Ստուգիչ)</u>	<u>7.5</u>	<u>75</u>	<u>750</u>
<u>F1 էգեր</u> (Կրծքից կտրելուց հետո)				
Կրծքից կտրելուց հետո հետազոտվածների թիվը	23	21	22	23
Սատկածների կամ սատկացրածների թիվը	0	1	0	0
Կլինիկական դիտարկումները	-	-	-	-
Դիահերձման դիտարկումները	-	-	-	-
Մարմնի զանգվածի փոփոխությունը մինչև զուգավորումը ^a (գ)	226	230	235	196*
Մարմնի զանգվածի փոփոխությունը հղիության ընթացքում (գ)	153	160	144	158
Սննդի սպառումը մինչև զուգավորումը (% ^b)	15 գ	0	0	-13*
Սննդի սպառումը հղիության ընթացքում (% ^b)	16 գ	0	0	0
Հեշտոցի բացվածքի միջին տևողությունը (օր)	-	-	-	-
Զգայական ֆունկցիան	-	-	-	-
Շարժական ակտիվություն	-	-	-	-
Վարժվելու ունակությունը և հիշողությունը	-	-	-	-
Օրերի միջին թիվը մինչև զուգավորումը	2.4	3.3	3.1	3.5
Սպերմա դրական էգերի թիվը	23	21	21	23
Հղի էգերի թիվը	23	21	20	21
Դեղին մարմնիկների միջին թիվը	16.4	16.2	15.8	15.5
Իմպլանտացիաների միջին թիվը	15.8	15.2	14.4	14.9
Նախաիմպլանտացիոն կորստի միջին %-ը	3.8	6.3	12.3	3.7
<u>F2 ձագեր</u>				
Կենդանի մնացած բեղմնավորված ձվաբջիջների/ձագերի միջին թիվը	15.0	14.9	13.6	14.4
Ներծծված պտուղների միջին թիվը	0.8	0.3	0.8	0.5
Մահացած բեղմնավորված ձվաբջիջների թիվը	0	0	0	0
Հետիմպլանտացիոն կորստի միջին %-ը	5.1	2.2	5.2	3.4
Պտղի մարմնի զանգվածը (գ)	3.69	3.65	3.75	3.81
Պտուղների սեռային հարաբերակցությունը (% արուներ)	53	49	54	54
Պտղային անոմալիաներ	-	-	-	-

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ. + թույլ ++միջին +++ նշանակալի

Dunnett –ի թեստ. * - p<0.05 ** - p<0.01

a – կրծքից կտրելուց մինչև զուգավորում

b – կրծքից կտրելուց հետո ընկած ժամանակահատվածում: Ստուգիչների համար խմբի միջին ցուցանիշներն են ներկայացված: Դեղ ստացած խմբի համար նշված են տոկոսային տարբերությունները ստուգիչ խմբից: Վիճակագրական հավաստիությունը հիմնված է փաստացի տվյալների վրա (ոչ տոկոսային տարբերությունների վրա): (Շարունակելի)

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.17 Թունայնության այլ հետազոտություններ

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Կենդանու տեսակը/ ցեղը	Կիրառման մեթոդը	Դեղաչափա վորման տևողությունը	Դեղաչափը (մգ/կգ)	Սեռը և համարը խմբում	Ուշադրության արժանի արդյունքներ	Հետազոտության համարը
Անտիգենայնություն						
Ծովախոզուկ	Ենթա մաշկային	Շաբաթական 3 շաբաթվա ընթացքում, դժվարություններ 1 շաբաթ հետո	0, 5 մգ	5Արու, 5էգ	Տարածված դրական ուշացած գերզգայնության ռեակցիա: Պասսիվ մաշկային անաֆիլաքսիայի կամ համակարգային անաֆիլաքսիայի ապացույցները բացակայում են:	97012
Կողմնակի խառնուրդներ						
Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով	2 շաբաթ	0, 1000, 2000	10Արու, 10 էգ	MM-180801 ավելացվել է 2% Z-իզոմերով խառնուրդ, թունաբանական ազդեցությունը համեմատելի է MM-180801-ին առանց խառնուրդների:	97025

Մոդուլ 2.7 Կլինիկական ամփոփագիր

Նախաբան

Կլինիկական ամփոփագրի նպատակը Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթի կլինիկական բոլոր տվյալների մանրամասն ու փաստացի ամփոփման ներկայացումն է: Այն ներառում է ICH E3-ին համապատասխան կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններում ներկայացված տեղեկությունները, ներառյալ մետա-անալիզների կամ խաչաձև հետազոտությունների վերլուծությունների արդյունքում ստացված բոլոր տվյալները, որոնց մասին ամբողջական հաշվետվությունները ընդգրկված են Մոդուլ 5-ում, ինչպես նաև այլ տարածաշրջաններում շուկայահանված դեղերի հետզրանցումային տվյալները: Այս փաստաթղթում ներկայացվող փորձարկումների արդյունքների համեմատություններում և վերլուծություններում անհրաժեշտ է կենտրոնանալ փաստացի դիտարկումների վրա, իսկ կլինիկական փորձարկման ծրագրի և դրա արդյունքների կրիտիկական վերլուծությունը պետք է ներկայացնել ՀՏՓ-ի «Կլինիկական համառոտագրում» ներառելով ստացված կլինիկական տվյալների քննարկումը և մեկնաբանումն ու պարզաբանելով փորձարկվող դեղի սպասվելիք տեղը առաջարկվող ցուցման համար առկա բուժական զինանոցում:

Կլինիկական ամփոփագրի ծավալը կարող է նշանակալիորեն տատանվել կախված ներկայացվող տեղեկություններից, սակայն, ընդհանուր առմամբ, նախատեսվում է 50-400 էջի սահմաններում (բացառությամբ կցված աղյուսակների):

Բովանդակության ցանկը

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ.....	6
2.3.S ԴԵՂԱՆՅՈՒԹ (ԱՎԱՆՈՒՄԸ, ԱՐՏԱԴՐՈՂԸ).....	6
2.3.S.1 Ընդհանուր տեղեկություններ (անվանումը, արտադրողը)	6
2.3.S.2 Արտադրող (անվանումը, արտադրողը).....	6
2.3.S.3 Բնութագիր (անվանումը,արտադրողը).....	6
2.3.S.4 Դեղանյութի հսկում (անվանումը, արտադրողը).....	7
2.3.S.5 Համեմատական ստանդարտներ (անվանումը, արտադրողը).....	7
2.3.S.6 Տարա/խցանափակման համակարգ (անվանումը, արտադրողը).....	7
2.3.S.7 Կայունություն (անվանումը, արտադրողը).....	7
2.3.P ԴԵՂ (ԱՆՎԱՆՈՒՄԸ, ԴԵՂԱՁԵՎԸ).....	8
2.3.P.1 Դեղի նկարագրություն և բաղադրություն (անվանումը, դեղաձևը)	8
2.3.P.2 Դեղագործական մշակում (անվանումը, դեղաձևը).....	8
2.3.P.3 Արտադրություն (անվանումը, դեղաձևը).....	8
2.3.P.4 Օժանդակ նյութերի հսկում (անվանումը, դեղաձևը).....	8
2.3.P.5 Դեղի հսկում (անվանումը, դեղաձևը).....	8
2.3.P.6 Համեմատական ստանդարտներ կամ նյութեր (անվանումը, դեղաձևը)	8
2.3.P.7 Տարա/խցանափակման համակարգ (անվանումը, դեղաձևը).....	8
2.3.P.8 Կայունություն (անվանումը, դեղաձևը).....	8
2.3.A ՀԱՎԵԼՎԱԾՆԵՐ.....	9
2.3.A.1 Տարածքներ և սարքավորումներ (անվանումը, արտադրողը).....	9
2.3.A.2 Պատահական ազեցումների անվտանգության գնահատում (անվանումը, դեղաձևը, արտադրողը).....	9
2.3.A.3 Օժանդակ նյութեր	9
2.3.R ՏԱՐԱԾԱՇՐՋԱՆԱՅԻՆ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆ.....	9
Ընդհանուր մոտեցումներ	10
Բովանդակություն և կառուցվածքային ձևաչափ.....	11
Նախաբան.....	14
Բովանդակության ցանկ.....	15
Կլինիկական համառոտագրի բաժինների բովանդակության մանրամասն քննարկում.....	15
2.5.1 Դեղի մշակման նպատակահարմարության հիմնավորում.....	15
2.5.2 Կենսադեղագործական համառոտագիր.....	16
2.5.3 Կլինիկական դեղաբանության համառոտագիր.....	16
2.5.4 Արդյունավետության համառոտագիր.....	17
2.5.5 Անվտանգության համառոտագիր.....	18
2.5.6 Օգուտների և ռիսկերի վերաբերյալ եզրահանգումներ.....	20
2.6.6 ԹՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՆԿԱՐԱԳՐՈՂԱԿԱՆ ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ.....	29
Նախաբան.....	128
2.7.1 Կենսադեղագործական հետազոտությունների և հարակից անալիտիկ մեթոդների ամփոփագիր.....	131

2.7.2 Կլինիկական դեղաբանության հետազոտությունների ամփոփագիր	133
2.7.3 Կլինիկական արդյունավետության ամփոփագիր.....	138
2.7.4 Կլինիկական անվտանգության ամփոփագիր.....	145
2.7.5 Գրականության հղումներ.....	160
2.7.6 Անհատական ուսումնասիրությունների սինոփսիս (սեղմագիր).....	160

Կլինիկական ամփոփագրի բաժինների վերաբերյալ մանրամասն ուղեցույց

2.7.1 Կենսադեղագործական հետազոտությունների և հարակից անալիտիկ մեթոդների ամփոփագիր

2.7.1.1 Հիմնական տեղեկություններ և համառոտագիր

Այս բաժինը դեղերի ոլորտը կարգավորող մարմնի փորձագետին պետք է ներկայացնի բաղադրակազմի մշակման գործընթացի համընդհանուր պատկերը, դեղաձևի դրսևորումը *in vitro* և *in vivo* պայմաններում, ինչպես նաև կենսամատչելիության (ԿՄ), համեմատական ԿՄ, կենսահամարժեքության (ԿՀ) և *in vitro* լուծելիության պրոֆիլի հիմնապաշարի մշակման ժամանակ կիրառված ընդհանուր մոտեցումները և դրանց նպատակահարմարությունը: Պետք է կատարել հղում հետազոտությունների պլանավորման և իրականացման ժամանակ օգտագործված բոլոր ուղեցույցներին կամ գրականությանը: Այս բաժինը փորձագետին պետք է նաև ներկայացնի կիրառված անալիտիկ մեթոդների համառոտագիրը՝ ընդգծելով քանակական որոշման վալիդացման բնութագրիչները (օրինակ՝ գծայնության միջակայքը, զգայունությունը, սպեցիֆիկությունը) և որակի հսկումը (օրինակ՝ ճշտությունը և ճշգրտությունը): Այս բաժինը չպետք է ընդգրկի առանձին հետազոտությունների մասին մանրամասն տեղեկություններ:

2.7.1.2 Առանձին հետազոտությունների արդյունքների համառոտագիր

Անհրաժեշտ է հիմնականում ներկայացնել կենսադեղագործական հետազոտությունների աղյուսակային թվարկումը (տես “2.7.1.4 Հավելված” բաժինը)՝ նկարագրելով առանձին հետազոտությունների այն առանձնահատկությունները և արդյունքները, որոնք արտացոլում են *in vitro* և *in vivo* նշանակալի տվյալներն ու ԿՀ և ԿՄ համապատասխան տեղեկությունները: Տեքստային նկարագրությունները պետք է լինեն հակիրճ, օրինակ՝ ամսագրերի հոդվածի սեղմագրի նման՝ ներկայացնելով նախագծի կարևոր առանձնահատկությունները և կրիտիկական նշանակություն ունեցող արդյունքները: Համանման հետազոտությունները կարելի է նկարագրել միասին՝ նշելով առանձին հետազոտությունների արդյունքները և հետազոտությունների միջև եղած բոլոր էական տարբերությունները: Այս նկարագրությունները կարող են լինել կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունների սինոփսիսների քաղվածքը (ICH E3): Տեքստում պետք է ներառել հղումներ յուրաքանչյուր հետազոտության ամբողջական հաշվետվություններին կամ դրանց էլեկտրոնային տարբերակներին:

2.7.1.3 Հետազոտությունների արդյունքների համեմատություն և վերլուծություն

Այս բաժնում պետք է ներկայացնել դեղանյութի կամ դեղի համար իրականացված *in vitro* լուծելիության, ԿՄ և համեմատական ԿՀ բոլոր հետազոտությունների փաստացի ամփոփագիրը՝ հատուկ ուշադրություն դարձնելով

հետազոտությունների արդյունքների միջև տարբերություններին: Ընդհանուր առմամբ այս համառոտագիրը պետք է ստացված տվյալները ամփոփի տեքստում և աղյուսակներում (տես “2.7.1.4 Հավելված” բաժինը)՝ հաշվի առնելով հետևյալը.

- in vitro լուծելիության և ԿՄ-ի վրա բաղադրակազմի ու արտադրական փոփոխությունների ազդեցությունների և ԿՀ վերաբերյալ եզրահանգումների հիմքերը: Բարդ դեղանյութեր (օրինակ՝ սպիտակուց) պարունակող դեղերի արտադրության և բաղադրակազմի փոփոխությունների կատարման դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել փոփոխություններ կատարելուց առաջ և հետո դեղերի համեմատական դեղակինետիկական (ԴԿ) հետազոտությունների տվյալներ՝ փոփոխությունների արդյունքում ԴԿ բնութագրիչների անփոփոխությունը երաշխավորելու համար: Չնայած նման հետազոտությունները, երբեմն, դիտարկվում են որպես ԿՀ հետազոտություններ, սակայն դրանք հիմնականում չեն կենտրոնանում դեղից դեղանյութի անջատումը գնահատելու վրա: Այնուամենայնիվ, այս բաժնում պետք է անդրադառնալ նման հետազոտություններին նույնպես: Պետք է նկատի ունենալ նաև, որ միայն ԴԿ հետազոտությունները բավարար չեն կարող լինել դեղերի միջև նմանությունը երաշխավորելու համար: Շատ դեպքերում անհրաժեշտ է լինում իրականացնել նաև դեղադինամիկական (ԴԴ) հետազոտություններ կամ կլինիկական փորձարկումներ: Բացի այդ, իրավիճակից կախված, անտիգենայնության տվյալները նույնպես կարող են պետք լինել: Նման այլ տեսակի հետազոտությունների արդյունքների վերաբերյալ հաշվետվությունը, անհրաժեշտության դեպքում, պետք է ներառել դոսյեի համապատասխան բաժիններում:
- ԿՄ-ի վրա սննդի ազդեցության աստիճանի և ուտելիքի տեսակից կամ ուտելիքի ընդունման ժամանակից կախված ԿՀ վերաբերյալ եզրահանգումների հիմքերը (որտեղ կիրառելի է):
- in vitro լուծելիության և ԿՄ-ի միջև կորելյացիաների հիմքերը՝ ներառյալ pH-ի ազդեցությունը լուծելիության վրա և լուծելիության սպեցիֆիկացիաների վերաբերյալ եզրահանգումները:
- տարբեր դեղաչափերի համեմատական կենսամատչելիությունը՝ ներառյալ ԿՀ եզրահանգումները:
- կլինիկական փորձարկման ենթարկված բաղադրակազմերի (արդյունավետության նշանակալի ապացույցներ ներկայացնող կլինիկական փորձարկումների) և շուկայահանվող բաղադրակազմերի համեմատական ԿՄ,
- ԿՄ համեմատական հետազոտության ժամանակ յուրաքանչյուր բաղադրակազմի համար դիտարկված միջ- և ներսուբյեկտային փոփոխականության սկզբնաղբյուրը և աստիճանը:

2.7.1.4 Հավելված

Աղյուսակները և պատկերները կարող ներառվել համապատասխան բաժինների տեքստում, եթե դրանք կնպաստեն փաստաթղթի ըմբռնելիության բարձրացմանը: Մեծածավալ աղյուսակները կարող են ներկայացվել Բաժնի վերջում՝ հավելվածի տեսքով:

Աղյուսակ 2.7.1.1-ը և 2.7.1.2-ը ներկայացվում են համապատասխանաբար որպես կենսամատչելիության և in vitro լուծելիության հետազոտությունների մասին տեղեկությունների և արդյունքների աղյուսակային հաշվետվության ձևաչափի օրինակներ: Այս օրինակների միջոցով արդյունքների հետ միաժամանակ հատկանշվում են նաև հետազոտության տեսակը և նախագիծը: ԿՀ արդյունքների հաշվետվությունների աղյուսակները կազմելիս նույնպես կարելի է ընդգրկել Cmax-ի և AUC-ի հարաբերակցության (թեստ/ստանդարտ) միջինը, ինչպես նաև դրանց 90% վստահության միջակայքը կամ ԿՀ գնահատման համար երաշխավորված գործող չափման միավորները:

Այս աղյուսակները նախատեսված չեն որպես ձևանմուշներ դիտարկելու համար, դրանք միայն ցույց են տալիս տեղեկատվության ձևը, որը պետք է հայտատուն հաշվի առնի կենսադեղագործական հետազոտությունների աղյուսակների նախագծման ժամանակ: Հայտատուները պետք է ապահովեն նաև աղյուսակներում, տեքստում կամ գծապատկերներում հետազոտությունների մասին տվյալների և արդյունքների լավագույն ձևով ներկայացումը՝ նպաստելով հստակությանը: Եթե, օրինակ, արդյունքները լավ են ներկայացված տեքստում և գծապատկերներում, ապա աղյուսակները կարելի է օգտագործել միայն հետազոտությունները թվարկելու նպատակով:

2.7.2 Կլինիկական դեղաբանության հետազոտությունների ամփոփագիր

2.7.2.1 Հիմնական տեղեկություններ և համառոտագիր

Այս բաժինը պետք է փորձագետին ներկայացնի կլինիկական դեղաբանության հետազոտությունների համընդհանուր պատկերը: Այս հետազոտությունները ներառում են մարդու մոտ դեղակինետիկան (ԴԿ) և դեղադինամիկան (ԴԴ) գնահատելու համար իրականացված կլինիկական փորձարկումները և ԴԿ գործընթացների հետ կապված մարդկային բջիջների, հյուսվածքների կամ առնչվող նյութերի (այսուհետ՝ մարդկային կենսանյութեր) ներգրավմամբ իրականացված in vitro հետազոտությունները: Պատվաստանյութերի համար այս բաժինը փորձագետին պետք է ներկայացնի իմունային ռեակցիայի այն տվյալները, որոնք հիմնավորում են դեղաչափի, դեղաչափավորման կարգի ընտրությունը և վերջնական արտադրանքի ձևավորումը: Կարելի է նաև հղում կատարել 2.7.1, 2.7.3 և 2.7.4 բաժիններում ամփոփված համապատասխան տվյալներին (որտեղ կիրառելի է)՝ դեղակինետիկայի, դեղադինամիկայի, ԴԿ/ԴԴ և մարդկային կենսանյութերի հիմնապաշարի մշակման ժամանակ կիրառված մոտեցումների և դրա նպատակահարմարության վերաբերյալ առավել համակողմանի պատկերացում ապահովելու համար: Այս բաժինը չպետք է ներառի մանրամասն տեղեկություններ առանձին հետազոտությունների մասին:

Բաժինը պետք է սկսել ԴԿ և ԴԴ տվյալների մեկնաբանմանը օժանդակելու համար իրականացված մարդկային կենսանյութերի հետազոտությունների հակիրճ համառոտագրով: Դա վերաբերում է հատկապես թափանցելիության (օրինակ՝ աղիքային արտորբցիա, արյուն ուղեղային արգելքի անցում), սպիտակուցների կապման, լյարդային նյութափոխանակության և մետաբոլիզմի վրա հիմնված դեղ-

դեղ փոխազդեցությունների հետազոտություններին: Այնուհետև պետք է հաջորդի հակիրճ համառոտագիրը այն կլինիկական փորձարկումների, որոնք իրականացվել են դեղերի ԴԿ-ն և ԴԴ-ն բնութագրելու համար՝ ներառելով առողջ սուբյեկտների և պացիենտների վրա ԴԿ/ԴԴ փոխհարաբերության, ինչպես նաև այդ փոխհարաբերության վրա ներքին և արտաքին գործոնների համապատասխան ազդեցությունների հետազոտությունները⁵:

Անհրաժեշտ է ներառել փորձարկման նախագծի և տվյալների վերլուծության կարևոր նշանակություն ունեցող տեղեկատվություն, օրինակ՝ օգտագործված մեկ կամ բազմակի դեղաչափի ընտրությունը, հետազոտության պոպուլյացիան, հետազոտված ներքին և արտաքին գործոնների ընտրությունը, ԴԴ նպատակակետերի ընտրությունը և ԴԿ կամ ԴԴ գնահատման համար տվյալների հավաքագրման և վերլուծության՝ ավանդական կամ պոպուլյացիոն մոտեցման կիրառումը:

2.7.2.2 Առանձին հետազոտությունների արդյունքների ամփոփագիր

Ընդհանուր առմամբ անհրաժեշտ է ներկայացնել կլինիկական դեղաբանության բոլոր հետազոտությունների աղյուսակային թվարկումը (տես “2.7.2.5 Հավելված” բաժինը)՝ *in vitro* և *in vivo* տվյալներ և ԴԿ-ին, ԴԴ-ին և ԴԿ/ԴԴ փոխհարաբերությանը վերաբերող տեղեկություններ պարունակող յուրաքանչյուր անհատական հետազոտության համապատասխան բնութագրիչների և արդյունքների նկարագրության հետ միասին:

Տեքստային նկարագրությունները պետք է լինեն հակիրճ, օրինակ՝ ամսագրերի հոդվածի սեղմագրի նման՝ ներկայացնելով նախագծի կարևոր առանձնահատկությունները և կրիտիկական նշանակություն ունեցող արդյունքները: Համանման հետազոտությունները կարելի է նկարագրել միասին՝ նշելով առանձին հետազոտությունների արդյունքները և հետազոտությունների միջև եղած բոլոր էական տարբերությունները: Տեքստում պետք է ներառել հղումներ յուրաքանչյուր հետազոտության ամբողջական հաշվետվություններին կամ դրանց էլեկտրոնային տարբերակներին:

Դեղադինամիկական նպատակակետով “դեղ-պատասխան ռեակցիա” կամ “կոնցենտրացիա-պատասխան ռեակցիա” (ԴԿ/ԴԴ) հետազոտությունների ամփոփագրերը սովորաբար ընդգրկվում են այս բաժնում: Սակայն, որոշ դեպքերում, երբ պատշաճ ստուգիչ “դեղաչափ-պատասխան ռեակցիա” ԴԴ կամ ԴԿ/ԴԴ հետազոտությունները ներկայացնում են արդյունավետության կամ անվտանգության կարևոր ապացույցներ, ապա դրանք պետք է տեղադրել համապատասխանաբար 2.7.3 կամ 2.7.4 բաժիններում՝ առանց այստեղ

⁵ ICH E5 “Օտարերկրյա տվյալների ընդունելիության էթնիկ գործոնների վերաբերյալ ուղեցույցում” այն գործոնները, որոնք կարող են հանգեցնել տարբեր պոպուլյացիաներում դեղի տարբեր պատասխան ռեակցիաների, դասակարգված են որպես ներքին կամ արտաքին էթնիկ գործոններ: Այս փաստաթղթում տվյալ դասերը վկայակոչվում են, որպես համապատասխանաբար արտաքին կամ ներքին գործոններ:

ամփոփելու, կատարելով միայն հղում:

2.7.2.3 Հետազոտությունների միջև արդյունքների համեմատություն և վերլուծություններ

Այս բաժնում դեղի ԴԿ, ԴԴ և ԴԿ/ԴԴ փոխհարաբերությունները բնութագրելու համար պետք է օգտագործել մարդկային կենսանյութերի բոլոր *in vitro* և ԴԿ, ԴԴ և ԴԿ/ԴԴ հետազոտությունների արդյունքները: Պետք է քննարկել նաև այդ տվյալների մեջ միջ- և ներսուբյեկտային փոփոխականությանը վերաբերող արդյունքները և դեղակինետիկական տվյալ փոխհարաբերության վրա ազդող արտաքին ու ներքին գործոնները:

Այս բաժինը (սովորաբար օգտագործելով տեքստ և աղյուսակներ) պետք է ապահովի հետազոտությունների բոլոր տվյալների փաստացի ներկայացումը՝ անդրադառնալով

- դեղի *in vitro* նյութափոխանակության և *in vitro* դեղ-դեղ փոխազդեցության հետազոտություններին և դրանց կլինիկական ազդեցություններին,
- մարդկանց մոտ ԴԿ հետազոտություններին՝ ներառյալ ստանդարտ պարամետրերի առավելագույն գնահատականները և փոփոխականության սկզբնաղբյուրները: Ուշադրությունը պետք է կենտրոնացնել թիրախային պոպուլյացիայում և հատուկ պոպուլյացիաներում դեղաչափի և դեղաչափի անհատականացմանն օժանդակող ապացույցների վրա, օրինակ՝ մանուկ կամ տարեց պացիենտներ կամ երիկամային կամ լյարդային խանգարումներով պացիենտներ,
- միանվագ կամ կրկնվող դեղաչափերի ԴԿ հետազոտությունների համեմատությանը
- պոպուլյացիայի ԴԿ վերլուծություններին, ինչպիսիք են նվազեցված ընտրանքով հետազոտությունների վրա հիմնված արդյունքները, որոնք վերաբերում են ակտիվ դեղանյութի ԴԿ-ում կամ ԴԴ-ում արտաքին ու ներքին գործոնների հետևանքով առաջացած ներանհատական փոփոխություններին:
- “դեղաչափ-պատասխան ռեակցիա” կամ “կոնցենտրացիա-պատասխան ռեակցիա” փոխհարաբերությանը: Այս քննարկումը պետք է ընդգծի կարևոր նշանակություն ունեցող կլինիկական փորձարկումներում հետազոտված դեղաչափավորման ընտրությունը և դեղաչափերի ինտերվալները հիմնավորող ապացույցները: Բացի այդ, 2.7.3.4 բաժնում անհրաժեշտ է քննարկել նաև առաջարկվող մակնշման մեջ դեղաչափավորման հրահանգներին օժանդակող տեղեկատվությունը:
- մարդկային կենսանյութում, ԴԿ կամ ԴԴ հիմնապաշարում խոշոր անհամապատասխանություններին
- ԴԿ այն հետազոտություններին, որոնք իրականացվել են որոշելու համար, թե արդյոք օտարերկրյա կլինիկական տվյալները կարող են էքստրապոլյացիայի ենթարկվել նոր տարածաշրջանի համար (տես՝ ICH E5): Հետազոտության արդյունքները և տարածաշրջանների կամ ռասսաների միջև ԴԿ տվյալների համամանության վերլուծությունը պետք է ամփոփվի այս բաժնում: Այնպիսի

հետազոտություններ, որոնց ժամանակ կիրառվել են ԴԴ բիոմարկերներ (սակայն կլինիկական արդյունավետությունը չի գնահատվել) նույնպես կարելի է ամփոփել այստեղ: Նման տվյալներ ամփոփելու համար նպատակահարմար է ստեղծել առանձին ենթաբաժին:

2.7.2.4 Հատուկ հետազոտություններ

Այս բաժինը պետք է ներառի հատուկ տեսակի դեղերի բնորոշ առանձնահատուկ տվյալներ ներկայացնող հետազոտությունները: Իմունագենայնության և այլ այն հետազոտությունների համար, որոնց տվյալները կարելի է կորելյացնել ԴԿ, ԴԴ, անվտանգության և(կամ) արդյունավետության տվյալների հետ, ինչպես նաև այդ կորելյացիաների բացատրությունը պետք է ամփոփել այստեղ: ԴԿ-ի, ԴԴ-ի, անվտանգության և(կամ) արդյունավետության վրա դիտարկված կամ հնարավոր բոլոր ազդեցություններին պետք է անդրադառնալ նաև Կլինիկական ամփոփագրի այլ համապատասխան բաժիններում՝ կատարելով խաչաձև հղում այս բաժնին: Անվտանգության առանձնահատուկ խնդրին առնչվող մարդու ներգրավմամբ իրականացված փորձարկումների հաշվետվություններն այստեղ չեն ներկայացվում, փոխարենը դրանք պետք է ամփոփվեն “Կլինիկական անվտանգության ամփոփագրում” (2.7.4 բաժին):

Օրինակ 1. Իմունագենայնություն

Սպիտակուցային և այլ այն արտադրանքի համար, որոնց համար հետազոտվել են բնորոշ իմունաբանական ռեակցիաները, այս բաժնում պետք է ամփոփել իմունագենայնությանը վերաբերող տվյալները: Պատվաստանյութերի կամ սպեցիֆիկ իմուն ռեակցիաներ խթանելու համար նախատեսված այլ արտադրանքների համար իմունագենայնության տվյալները պետք է նկարագրել արդյունավետությանը վերաբերող 2.7.3 բաժնում: Անհրաժեշտ է հակիրճ նկարագրել նաև քանակական որոշումը՝ ամփոփելով դրա իրականացման վերաբերյալ տեղեկատվությունը (օրինակ՝ զգայնություն, սպեցիֆիկություն, վստահելիություն, վավերականություն) և կատարելով խաչաձև հղում հայտում առկա մանրամասն տվյալներին: Հակամարմինների քանակական որոշման յուրաքանչյուր մեթոդի համար (օրինակ՝ IgG-ի որոշում ELISA-այի մեթոդով, չեզոքացման եղանակով) անհրաժեշտ է ամփոփել առաջացած հակամարմինների տոկոսին, տիտրին, սկզբնաժամանակի ընտրությանը, պատասխան ռեակցիայի տևողությանը վերաբերող տվյալները: Պետք է բացահայտվի ու ամփոփվի հիմնական հիվանդության նկատմամբ հակամարմինների ձևավորման, հարակից դեղաբուժության, դեղաչափի, բուժման տևողության ու ռեժիմի և դեղի բաղադրակազմի փոխհարաբերությունները: Քրոնիկ, շարունակական բուժման համար նախատեսված դեղերի համար պետք է վերլուծել և ամփոփել նաև անտիգենայնության վրա բուժման ընդհատման ազդեցության վերաբերյալ բոլոր տվյալները:

Հատկապես կարևոր է ամփոփել իմունագենայնության կլինիկորեն համապատասխան, հնարավոր կորելյացիոն ցուցանիշները, օրինակ. որոշել այն սահմանները,

երբ ի հայտ են գալիս կոնկրետ տեսակի կամ տիտրի հակամարմիններ՝ ԴԿ ակտերացիաների, ԴԴ-ում փոփոխությունների, արդյունավետության բացակայության, կողմնակի երևույթների պրոֆիլի բացակայության կամ կողմնակի երևույթների զարգացման հետ կորեյացիաները որոշելու համար: Հատուկ ուշադրություն է պետք դարձնել այն երևույթներին, որոնք իմունաբանական ծագման են (օրինակ՝ շիճուկային հիվանդություն) կամ որոնք կարող են առաջանալ կիրառվող դեղի հակամարմինների կողմից խաչաձև-ռեակտիվ էնդոգեն նյութերը կապելու արդյունքում:

Օրինակ 2. Կլինիկական մանրէաբանություն

Հակամանրէային կամ հակավիրուսային դեղերի համար ակտիվության սպեկտրը բնութագրող *in vitro* հետազոտությունները կլինիկական արդյունավետությանն առնչվող հետազոտությունների ծրագրի կարևոր մասն են: Կլինիկական արդյունավետության այն հետազոտությունները, որոնք որպես արդյունավետության որոշման մաս ներառում են կլինիկական առանձնացված նմուշների (իզոլատների) ընկալունակության բնութագրումը, պետք է ներկայացնել “2.7.3 Կլինիկական արդյունավետության ամփոփագիր” բաժնում, իսկ այն հետազոտությունները, որոնք գնահատում են ստացված այնպիսի արդյունքներ, ինչպիսիք աշխարհի տարբեր մասերի բակտերիաների շտամների *in vitro* ընկալունակությունն է (ոչ կլինիկական արդյունավետության հետազոտության համատեքստում) անհրաժեշտ է ընդգրկել այս բաժնում:

2.7.2.5 Հավելված

Աղյուսակները և պատկերները կարող ներառվել համապատասխան բաժինների տեքստում, եթե դրանք կնպաստեն փաստաթղթի ըմբռնելիության բարձրացմանը: Մեծածավալ աղյուսակները կարող են ներկայացվել բաժնի վերջում՝ հավելվածի տեսքով:

2.7.2.1 աղյուսակը ներկայացվում է որպես դեղ-դեղ փոխազդեցության դեղակինետիկական հետազոտությունների մասին տեղեկությունների և արդյունքների աղյուսակային հաշվետվության ձևաչափերի օրինակներ: Նման աղյուսակներ կարելի է կազմել ԴԿ/ԴԴ, “դեղաչափ-պատասխան ռեակցիա”, մարդկային կենսանյութերի վրա ազդեցությունների և պոպուլյացիայի ԴԿ հետազոտությունների համար: Այս աղյուսակները նախատեսված չեն որպես ձևանմուշներ դիտարկելու համար, դրանք միայն ցույց են տալիս տեղեկատվության ձևը, որը պետք է հովանավորը հաշվի առնի իր սեփական աղյուսակները նախագծելու ժամանակ: Հայտատուները պետք է ապահովեն նաև աղյուսակներում, տեքստում կամ գծապատկերներում կլինիկական դեղաբանության հետազոտությունների մասին տվյալների և արդյունքների լավագույն ձևով ներկայացումը՝ նպաստելով հստակությանը: Եթե, օրինակ, արդյունքները լավ են ներկայացված տեքստում և գծապատկերներում, ապա աղյուսակներում կարելի է պարզապես թվարկել հետազոտությունները:

Տարբեր տեսակի այլ կլինիկական դեղաբանության հետազոտությունների (առկայության դեպքում) համար աղյուսակների նախագծման ժամանակ, ինչպես

օրինակ ստորև թվարկվածներն են, հայտատուն պետք է ապահովի հետևյալ տեղեկատվության ընդգրկումը: Այս օրինակները միայն ցուցադրական նպատակ ունեն և հովանավորը պետք է որոշի, թե որ տեղեկությունն է անհրաժեշտ ներկայացնել:

- Նյութափոխանակության հետազոտություններ մարդկային կենսանյութերի կիրառմամբ. օգտագործված կենսանյութերը (օրինակ՝ միկրոսոմեր, հեպատոցիտներ), փորձնական դեղերը, էնզիմային ուղիներն ու մասնակցության %-ը և առնչվող կինետիկ պարամետրերը (օրինակ՝ V_{max} , K_m).
- “Դեղ-դեղ փոխազդեցության” *in vitro* հետազոտություն՝ մարդկային կենսանյութերի կիրառմամբ. նոր դեղի ազդեցությունը արգելակող այլ դեղերի հետազոտության դեպքում պետք է ներառել արգելակված մետաբոլիտ(ներ)ը, ազդեցություն կրած էնզիմային ուղիները, օգտագործված արգելակիչի կոնցենտրացիաների սահմանները, IC_{50} և K_i արժեքները և արգելակման ենթադրվող մեխանիզմը: Նոր դեղի կողմից այլ դեղերի ազդեցությունը արգելակելու հատկության հետազոտության դեպքում վերը նշված տեղեկատվությանը զուգահեռ պետք է ներկայացնել արգելակված դեղերը և մետաբոլիտները:
- Պոպուլյացիայի ԴԿ հետազոտություններ. հետազոտված խմբերը, սուբյեկտների կամ պացիենտների թիվը և տեսակը, վիճակագրական պարամետրերի ամփոփագիրը և վերջնական գնահատված ԴԿ պարամետրերի միջին արժեքը (\pm ստանդարտ շեղումներ):

2.7.3 Կլինիկական արդյունավետության ամփոփագիր

Յուրաքանչյուր ցուցման համար պետք է ներկայացնել 2.7.3-ի առանձին բաժին, միաժամանակ կարելի է սերտորեն կապված ցուցումները դիտարկել միասին: Մեկից ավելի 2.7.3 բաժին ներկայացնելու դեպքում դրանք պետք է մակնշվեն “2.7.3 թոքաբորբ”, “2.7.3 վերին շնչուղիների վարակներ” և այլն:

2.7.3.1 Կլինիկական արդյունավետության հիմնական տեղեկություններ և համառոտագիր

Այս բաժինը պետք է նկարագրի փնտրվող ցուցումներին բնորոշ արդյունավետության գնահատման ստուգիչ և այլ համապատասխան փորձարկման ծրագիրը: Այդ փորձարկումների այն բոլոր արդյունքները, որոնք առնչվում են անվտանգության գնահատմանը անհրաժեշտ է քննարկել “2.7.4 Կլինիկական անվտանգության ամփոփագիր” բաժնում:

Բաժինը պետք է սկսվի արդյունավետության գնահատման համար իրականացված ստուգիչ փորձարկումների նախագծի հակիրճ համառոտագրով: Այդ փորձարկումները ներառում են պոպուլյացիայի ենթախմբերում “դեղաչափ-պատասխան ռեակցիայի”, համեմատական արդյունավետության, երկարաժամկետ արդյունավետության և արդյունավետության հետազոտությունները: Անհրաժեշտ է քննարկել փորձարկման նախագծի կրիտիկական բնութագրիչները, օրինակ՝ պատահական ընտրությունը (ռանդոմիզացիան), կոյր

մեթոդը, ստուգիչ բուժման ընտրությունը, պացիենտների պոպուլյացիայի ընտրությունը, նախագծի անսովոր առանձնահատկությունները, ինչպես օրինակ անցումը մի նախագծից մյուսին կամ պատահական ընտրությունից հրաժարումը, հավելյալ ժամանակաշրջանի օգտագործումը, “լրացուցիչ” այլ մեթոդների օգտագործումը, փորձարկման նպատակակետերը, փորձարկման տևողությունը և արդյունքների վերլուծության նախորոշած պլանները: Չնայած այս բաժինը նախատեսված է կլինիկական հայտնագործությունների վրա կենտրոնանալու համար, նախակլինիկական և կլինիկական դեղաբանության տվյալները նույնպես կարող են համապատասխանաբար վկայակոչվել՝ արդյունավետությանն առնչվող մարդկային փորձի համակողմանի ամփոփագիր ապահովելու համար: Այս բաժինը չպետք է ներառի մանրամասն տեղեկություններ առանձին փորձարկումների մասին:

2.7.3.2 Առանձին փորձարկումների արդյունքների ամփոփագիր

Էական նշանակություն ունեցող փորձարկումների տեքստային նկարագրության հետ միասին սովորաբար պետք է ներկայացնել նաև դեղի արդյունավետության մասին տեղեկություններ (կամ նախատեսվող) պարունակող բոլոր հետազոտությունների աղյուսակային թվարկումը (տես՝ “2.7.3.6. Հավելված” բաժինը): Տեքստային նկարագրությունները պետք է լինեն հակիրճ, օրինակ՝ ամսագրերի հոդվածի սեղմագրի նման՝ ներկայացնելով նախագծի կարևոր առանձնահատկությունները և կրիտիկական նշանակություն ունեցող արդյունքները: Համանման փորձարկումները կարելի է նկարագրել միասին՝ նշելով առանձին փորձարկումների արդյունքները և փորձարկումների միջև եղած բոլոր էական տարբերությունները:

Անվտանգության վերլուծություններին նշանակալիորեն օժանդակող փորձարկումների նկարագրերում նույնպես անհրաժեշտ է ներառել տեղեկություն փորձարկման սուբյեկտների վրա փորձարկվող դեղի կամ ստուգիչ ագենտի ազդեցության երկարաձգման և այն մասին, թե ինչպես են անվտանգության տվյալները հավաքագրվել: Այս նկարագրությունները կարող են լինել կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունների սինոփսիսների քաղվածքը (ICH E3): Տեքստում պետք է ներառել հղումներ յուրաքանչյուր փորձարկման ամբողջական հաշվետվություններին կամ դրանց էլեկտրոնային տարբերակներին:

Այս բաժնում պետք է ընդգրկել կլինիկական նպատակակետերով փոխկապակցված փորձարկումների նկարագրությունը, օրինակ՝ որոշակի օտարերկրյա կլինիկական տվյալները նոր տարածաշրջանի վրա էքստրապոլյացիայի ենթարկելու հնարավորության գնահատման համար նախատեսված հետազոտությունները (տես՝ ICH E5): Ըստ անհրաժեշտության պետք է ներկայացնել նման փորձարկումների արդյունքների վերլուծությունը՝ օտարերկրյա փորձարկումների արդյունավետության և անվտանգության արդյունքները էքստրապոլյացիա կատարելու հնարավորության մասին այլ տեղեկությունների (օրինակ՝ ԴԿ և ԴԴ տվյալներ) հետ միասին: Նման վերլուծության եզրահանգումները պետք է նշված լինեն 2.7.3.3.2 “Բոլոր փորձարկումների արդյունավետության արդյունքների համեմատություն” բաժնի

սկզբում, իսկ վերլուծության ամբողջական հաշվետվությունը պետք է ներկայացնել Մոդուլ 5-ում:

2.7.3.3 Փորձարկումների արդյունքների համեմատություն և վերլուծություն

2.7.3.3-ի ենթաբաժիններում անհրաժեշտ է ամփոփել դեղի արդյունավետությունը բնութագրող բոլոր առկա տվյալները՝ ըստ անհրաժեշտության օգտագործելով տեքստ, գծապատկերներ և աղյուսակներ (տես՝ “2.7.3.6 Հավելված” բաժինը): Այս ամփոփագիրը պետք է ներառի բոլոր տվյալների վերլուծությունները, անկախ վերջնական եզրահանգումների հետ դրանց կապից, ուստի անհրաժեշտ է քննարկել փորձարկումների արդյունքների միմյանց օժանդակելու աստիճանը: Արդյունավետության վերաբերյալ տվյալներում պետք է վերհանել բոլոր խոշոր անհամապատասխանությունները և նշել հետագա քննության կարիք ունեցող ոլորտները:

Այս բաժնում հիմնականում կիրառվում է վերլուծության երկու տեսակ՝ առանձին փորձարկումների արդյունքների համեմատություն և տարբեր փորձարկումների միավորված տվյալների վերլուծություն: Վերլուծությունների մանրամասները, որոնք շատ ծավալուն են ամփոփագրի մեջ ընդգրկելու համար, պետք է ներկայացնել առանձին հաշվետվության ձևով՝ տեղադրելով Մոդուլ 5-ի, 5.3.5.3 բաժնում:

Այս բաժնում նաև պետք է կատարել խաչաձև հղումներ 2.7.2 բաժնի կարևոր ապացույցներին, ինչպիսիք են դեղին ուղեկցող տեղեկատվության մեջ ներառված դեղաչափը և կիրառումը հիմնավորող տվյալները: Վերջիններս ներառում են դեղաչափը և դրա առաջարկվող ինտերվալը, դեղաչափի անհատականացման համապատասխան հիմքը և հատուկ ենթախմբերի համար դեղաչափի մոդիֆիկացիայի անհրաժեշտությունը (օրինակ՝ մանուկ կամ տարեց սուբյեկտներ, կամ լյարդային կամ երիկամային խանգարումներով սուբյեկտներ), “դեղ-պատասխան ռեակցիա” կամ “կոնցենտրացիա-պատասխան ռեակցիա” (ԴԿ/ԴԴ) փոխհարաբերության հարցերին առնչվող տվյալներ:

2.7.3.3.1 Փորձարկումների պոպուլյացիան

Անհրաժեշտ է նկարագրել արդյունավետության բոլոր փորձարկումներում ընդգրկված պացիենտների ժողովրդագրական և այլ հիմնական բնութագրիչները՝ ներառյալ՝

- հիվանդության բնութագրիչները (օրինակ՝ ծանրությունը, տևողությունը) և փորձարկման սուբյեկտների բուժումը մինչև փորձարկվող դեղի ընդունումը և փորձարկումներում ընդգրկելու/հեռացնելու ցուցանիշը,
- տարբեր փորձարկումներում կամ փորձարկումների խմբերում ընդգրկված պոպուլյացիայի հիմնական բնութագրիչների տարբերությունները,
- արդյունավետության կրիտիկական վերլուծության մեջ ներառնված պոպուլյացիաների և շուկայահանվելուց հետո դեղ ստացող ենթադրյալ պացիենտների պոպուլյացիայի միջև բոլոր տարբերությունները,
- փորձարկումից դուրս հանված պացիենտների թվի, հեռացման պահի

(փորձարկման կամ բուժման ընթացքում այցելության կամ հետևելու ժամանակահատվածի կոնկրետ օրը) և ընդհատման պատճառների գնահատումը:

Կարող են ներկայացվել նաև բոլոր հետազոտությունների պոպուլյացիաները միավորող և համեմատող աղյուսակներ:

2.7.3.3.2 Բոլոր փորձարկումների արդյունավետության արդյունքների համեմատությունը

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ամփոփել կլինիկական նպատակակետերով ցանկացած փոխկապակցված փորձարկումների արդյունքները, օրինակ՝ որոշակի օտարերկրյա կլինիկական տվյալները նոր տարածաշրջանի վրա էքստրապոլյացիայի ենթարկելու հնարավորության գնահատման համար նախատեսված հետազոտությունները (տես՝ ICH E5): Այստեղ պետք է ամփոփել նաև տարբեր տարածաշրջանների սուբյեկտների վրա արդյունավետության համեմատմանության վերլուծությունը, ինչպես նաև նոր տարածաշրջանի նկատմամբ արդյունավետության տվյալների էքստրապոլյացիային օժանդակող ցանկացած այլ տեղեկություն: Այս տվյալները ամփոփելու համար կարելի է ստեղծել առանձին ենթաբաժիններ:

Դեղի արդյունավետության գնահատման համար նախագծված բոլոր փորձարկումների արդյունքները պետք է ամփոփել և համեմատել՝ ներառելով ոչ համոզիչ կամ բացասական արդյունքներով փորձարկումները: Անհրաժեշտ է անդրադառնալ նաև փորձարկման նախագծերի էական տարբերություններին, ինչպիսիք են նպատակակետերը, ստուգիչ խմբերը, փորձարկման տևողությունը, վիճակագրական մեթոդները, պացիենտի խմբերը և դեղաչափը:

Բոլոր փորձարկումների արդյունքների համեմատությունները պետք է կենտրոնացնել նախապես որոշված առաջնային նպատակակետի շուրջ: Այնուամենայնիվ, եթե արդյունավետության տարբեր փորձարկումներում առաջնային նպատակակետերը ներառում են տարբեր փոփոխականներ կամ ժամանակային կետեր, ապա նախընտրելի է բոլոր հետազոտություններում ստացված կարևոր տվյալների խաչաձև համեմատությունների ներկայացումը: Եթե ամբողջ ժամանակի ընթացքում փորձարկման արդյունքները մնում են նշանակալի, ապա դրանք կարելի է ներկայացնել գծապատկերների տեսքով՝ ցուցադրելով յուրաքանչյուր փորձարկման փոփոխությունները ժամանակի ընթացքում:

Բուժման արդյունքների համար վստահության միջակայքերը պետք է օգնեն մեկնաբանելու գնահատված կետերը: Եթե հիմնական փուլի փոփոխման դեպքում բացահայտվել են պլացեբոյի և փորձարկվող դեղի տարբերություններ, ապա բոլոր բուժվող խմբերի համար՝ պլացեբոն և ակտիվ ստուգիչները ներառյալ, (եթե կիրառվել է) անհրաժեշտ է ներկայացնել արդյունավետության հիմնական արժեքները և դրսևորման աստիճանը ընդգրկող աղյուսակ կամ տեքստ՝ հարակից գծապատկերով: Եթե ակտիվ ստուգիչ փորձարկման նպատակն էր ցույց տալ համարժեքությունը կամ ոչ-անլիարժեքությունը, ապա բուժումների ելքերի միջև

տարբերությունը կամ հարաբերակցությունը պետք է ներկայացվի վստահության միջակայքով: Արդյունքները պետք է գնահատված լինեն կիրառելով համարժեքությունը կամ ոչ-անլիարժեքությունը որոշելու համար նախասահմանված ցուցանիշներ, միաժամանակ ներկայացնելով այդ ցուցանիշների կիրառման նպատակահարմարությունը և հետազոտություն(ներ)ը քանակային առումով զգայուն դիտարկելու հիմնավորումները (տես ICH E10):

Անհրաժեշտ է սխեմատիկ ներկայացնել և քննարկել նմանատիպ նախագծերով փորձարկումների ելքերի միջև էական տարբերությունները: Պետք է ներկայացնել նաև տարբեր փորձարկումների ելքերի տարբերությունների վրա հնարավոր ազդեցություն ունեցող գործոնների խաչաձև համեմատությունը:

Կլինիկական փորձարկումների մետա անալիզների իրականացման դեպքում անհրաժեշտ է հստակեցնել այդ վերլուծությունը կատարվել է նախորոշված սխեմայի համաձայն, թե հետփորձարկումային է: Փորձարկման նախագծերի կամ պոպուլյացիաների, ինչպես նաև փորձարկումների ընթացքում արդյունավետության չափումների ցանկացած տարբերություն պետք է նկարագրել՝ արդյունքների և եզրահանգումների համապատասխանությունը և վավերականությունը գնահատելու համար (տես ICH E9): Մետա անալիզի մեթոդաբանության և արդյունքների մանրամասն նկարագրությունը անհրաժեշտ է ներկայացնել առանձին հաշվետվության մեջ (Մոդուլ 5, 5.3.5.3 բաժին):

2.7.3.3.3 Ենթապոպուլյացիաների արդյունքների համեմատությունը

Այս բաժնում պետք է ամփոփել առանձին փորձարկումների արդյունքները կամ հատուկ պոպուլյացիաներում արդյունավետության վերլուծությունների համառոտագրերը: Նման համեմատությունների նպատակը պետք է լինի ցույց տալ, որ հայցվող բուժական ազդեցությունները հետևողականորեն դիտարկվել են բոլոր համապատասխան ենթապոպուլյացիաներում, հատկապես, որոնցում առկա են մտահոգության հատուկ պատճառներ:

Համեմատությունները կարող են ընդգծել արդյունավետության ակնառու տարբերություններ, որոնք պահանջում են հետագա ուսումնասիրություն և քննարկում: Այնուամենայնիվ, պետք է ընդունել նման վերլուծությունների սահմանափակումները (ICH E9) և նշել, որ դրանք նպատակ չեն հետապնդում ներկայացնել հիմքեր հատուկ բուժական ցուցումների համար կամ փորձել բարելավել արդյունավետության ապացույցները այնպիսի իրավիճակում, երբ վերջնական արդյունքները հիասթափեցնող են:

Հաշվի առնելով առանձին փորձարկումների ընտրանքի սահմանափակ ծավալը, պետք է իրականացնել բազմակի փորձարկումների վերլուծություններ՝ գնահատելու համար արդյունավետության վրա էական ժողովրդագրական գործոնների (տարիք, սեռ և ռասա) և նախորոշված կամ առնչվող այլ արտաքին կամ ներքին գործոնների (օրինակ՝ հիվանդության ծանրության, մինչև փորձարկումը բուժման, հարակից հիվանդությունների, հարակից դեղերի,

ալկոհոլի, ծխախոտի և մարմնի զանգվածի) ազդեցությունները: Ընդհանուր խնդիրներից (օրինակ՝ տարեցներ) կամ դեղի դեղաբանությանն առնչվող կամ դեռևս դեղի մշակման փուլում վերհանված հարցերից կարող են ծագել առանձնահատուկ հետաքրքրության գործոններ: Հայտի մեջ մանկական տարիքի համար բուժական ցուցման առաջարկի դեպքում պետք է վերլուծել մանկական պոպուլյացիայում դեղի արդյունավետությունը: Կախված ստացված տվյալների ծավալից անհրաժեշտ է իրականացնել արդյունավետության մանրամասն վերլուծություն՝ տեղադրելով Մոդուլ 5-ում՝ այստեղ ներկայացված վերլուծության արդյունքների հետ միասին:

2.7.3.4 Դեղաչափավորման առաջարկներին վերաբերող կլինիկական տեղեկատվության վերլուծություն

Այս բաժնում պետք է ներկայացնել դեղաչափի և դեղաչափավորման ինտերվալի ընտրությունը հիմնավորող արդյունավետության “դեղ-պատասխան ռեակցիա” կամ “կոնցենտրացիա արյան մեջ-պատասխան ռեակցիա” փոխհարաբերությունների (ներառյալ՝ “դեղաչափ-կոնցենտրացիա արյան մեջ” փոխհարաբերությունը) վերաբերյալ բոլոր տվյալների ինտեգրալ ամփոփումը և վերլուծությունը: Կարող են վկայակոչվել նախակլինիկական հետազոտությունների համապատասխան տվյալները, իսկ դեղակինետիկական հետազոտությունների, այլ կլինիկական դեղաբանության և ստուգիչ և չհսկվող կլինիկական փորձարկումների համապատասխան տվյալները պետք է ամփոփվեն վերոնշյալ “դեղ-պատասխան ռեակցիա” կամ “կոնցենտրացիա արյան մեջ-պատասխան ռեակցիա” փոխհարաբերությունը ցուցադրելու համար: Դեղակինետիկական և դեղադինամիկական հետազոտությունների այն տվյալները, որոնք ամփոփվել են 2.7.2.2 բաժնում կարող են համապատասխանաբար նշվել նաև այս ամփոփագրում՝ կատարելով խաչաձև հղում 2.7.2.2 բաժնի ամփոփագրերին՝ առանց դրանք կրկնելու:

Առաջարկվող հատուկ դեղաչափավորումը հիմնավորող տվյալների մեկնաբանությունն անհրաժեշտ է ներկայացնել “Կլինիկական համառոտագրում”, իսկ առանձին փորձարկումների արդյունքները և փորձարկումների խաչաձև վերլուծությունները, որոնք կարող են կիրառվել դեղաչափավորման երաշխավորությունները օժանդակելու համար (ներառյալ՝ առաջարկվող սկզբնական և առավելագույն դեղաչափերը, դեղաչափի տիտրման մեթոդը և դեղաչափի անհատականացման վերաբերյալ ցանկացած այլ հրահանգեր) պետք է ամփոփել այս բաժնում: Անհրաժեշտ է նկարագրել դեղակինետիկայի ոչ գծայնության, ուշացած ազդեցությունների, տանելիության, էնզիմների խթանման և այլ գործոններով պայմանավորված համեմատաբար պարզ “դեղ-պատասխան ռեակցիա” կամ “կոնցենտրացիա արյան մեջ-պատասխան ռեակցիա” փոխհարաբերության բոլոր բացահայտված շեղումները:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև պացիենտի տարիքից, սեռից, ռասսայից, հիվանդությունից կամ այլ գործոններից կախված “դեղաչափ-պատասխան ռեակցիա” փոխհարաբերության տարբերությունների բոլոր հիմքերը: Պետք է

քննարկել նաև տարբեր դեղակինետիկական և դեղադինամիկական պատասխան ռեակցիաների հիմքերը կամ կատարել խաչաձև հղում 2.7.2 բաժնի քննարկումներին: Անհրաժեշտ է նկարագրել նաև այն ուղիները, որոնցով փնտրվել են նման տարբերությունները, եթե անգամ տարբերություններ չեն հայտնաբերվել (օրինակ՝ հատուկ հետազոտություններ ենթապոպուլյացիաներում, արդյունավետության արդյունքների վերլուծություն՝ ըստ ենթախմբի կամ արյան մեջ փորձարկվող դեղի կոնցենտրացիայի որոշումը):

2.7.3.5 Արդյունավետության և(կամ) տանելիության հաստատունություն

Անհրաժեշտ է ամփոփել ամբողջ ժամանակի ընթացքում արդյունավետության անփոփոխության վերաբերյալ առկա տեղեկությունները: Պետք է ներկայացնել այն պացիենտների թիվը, որոնց համար առկա են երկարաժամկետ արդյունավետության տվյալները և ազդեցության տևողությունը: Պետք է նշել տանելիությունը ապացուցող ցանկացած տվյալ (օրինակ՝ ժամանակի ընթացքում բուժական ազդեցության նվազումը): Կարող է օգտակար լինել ժամանակի ընթացքում դեղաչափի փոփոխության և երկարաժամկետ արդյունավետության միջև ցանկացած բացահայտ փոխհարաբերությունների ուսումնասիրությունը:

Առաջին հերթին ուշադրությունը պետք է կենտրոնացնել երկարաժամկետ արդյունավետության տվյալների հավաքագրման համար հատուկ նախագծված ստուգիչ փորձարկումների վրա՝ հստակ տարբերակելով դրանք ավելի պակաս խստության մյուս հետազոտություններից, ինչպիսիք են բաց լայնածավալ հետազոտությունները: Այս տարբերակումը վերաբերում է նաև տանելիությունը և դեղի հանման հետևանքները գնահատելու համար հատուկ նախագծված հետազոտություններին: Դեղի կիրառումը դադարեցնելու (հանման համախտանիշ) և հակադարձ ազդեցության հետ կապված անվտանգությանն առնչվող ազդեցությունների վերաբերյալ տվյալները պետք է ներկայացնել անվտանգության բաժնում (տես՝ 2.7.4 բաժինը):

Երկարաժամկետ արդյունավետության փորձարկումների ժամանակ պետք է դիտարկել նաև բուժման վաղաժամ ընդհատման կամ արդյունքների գնահատումից ելնելով այլ բուժումների անցնելու հետևանքները: Այս խնդիրները կարող են էական լինել նաև կարճաժամկետ փորձարկումների համար, հետևաբար դրանց համապատասխանաբար պետք է անդրադառնալ նաև այդ փորձարկումների արդյունքների քննարկման ժամանակ:

2.7.3.6 Հավելված

Աղյուսակները և պատկերները կարող ներառվել համապատասխան բաժինների տեքստում, եթե դրանք կնպաստեն փաստաթղթի ըմբռնելիության բարձրացմանը: Մեծածավալ աղյուսակները կարող են ներկայացվել բաժնի վերջում՝ հավելվածի տեսքով:

Աղյուսակներում պետք է ընդգրկել արդյունավետության գնահատմանը վերաբերող բոլոր փորձարկումները (ներառյալ՝ այն փորձարկումները, որոնք դադարեցվել են կամ դեռ չեն ավարտվել կամ, որոնց ընթացքում ինչ-ինչ պատճառներով չի

հաջողվել ապացուցել արդյունավետությունը, միայն տպագրված օրինակով առկա հետազոտությունները, ինչպես նաև ամբողջական տեխնիկական (ICH E3) և կրճատ հաշվետվություններում ներկայացված հետազոտությունները), դրանց առավել կարևոր արդյունքները: Պետք է հիշել նաև, որ ընթացիկ փորձարկումների չալանավորված միջանկյալ վերլուծությունները հիմնականում անհրաժեշտ չեն կամ խորհուրդ չեն տրվում: Երբ մեկից ավելի ցուցում պարունակող հայտի համար ներկայացվում են մեկից ավելի 2.7.3 բաժիններ, յուրաքանչյուր բաժնի պետք է կցել հավելված՝ աղյուսակներով:

Ներկայացվում են հակագերճնշումային դեղերի ցուցադրական աղյուսակներ, սակայն այս օրինակները չեն կարող համապատասխանել բոլոր հայտերին: Ընդհանրապես, հայտից կախված պետք է մշակել որոշակի դասի դեղի համար իրականացված կոնկրետ հետազոտությունների վերաբերյալ աղյուսակներ և (կամ) գծապատկերներ:

Աղյուսակ 2.7.3.1 Կլինիկական արդյունավետության և անվտանգության հետազոտությունների նկարագրություն

Աղյուսակ 2.7.3.2 Արդյունավետության հետազոտությունների արդյունքներ

2.7.4 Կլինիկական անվտանգության ամփոփագիր

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ամփոփել նախատեսվող պացիենտների խմբի մոտ անվտանգության համապատասխան տվյալները՝ միավորելով առանձին կլինիկական փորձարկումների արդյունքները, ինչպես նաև այլ համապատասխան հաշվետվություններ, օրինակ՝ որոշ տարածաշրջաններում պարբերաբար ներկայացվող անվտանգության միավորված վերլուծություններ:

Անվտանգությանն առնչվող տվյալներն անհրաժեշտ է դիտարկել երեք մակարդակներում (ICH E3).

- պետք է ուսումնասիրել ազդեցության աստիճանը (դեղաչափ, տևողություն, պացիենտների թիվ, պացիենտների տեսակ)՝ որոշելու համար տվյալների հիմնապաշարի այն մակարդակը, որից սկսած հնարավոր է գնահատել անվտանգությունը,
- պետք է նկարագրել և դասակարգել առավել հաճախ հանդիպող կողմնակի երևույթները և լաբորատորային ցուցանիշների փոփոխությունները՝ ամփոփելով հաճախականության տվյալները,
- պետք է բնութագրել նաև լուրջ կողմնակի երևույթները (նկարագրված ICH E2A-ում) և այլ էական կողմնակի երևույթները (նկարագրված ICH E3-ում)՝ ամփոփելով հաճախականության տվյալները,

Այս երևույթները պետք է ուսումնասիրել ամբողջ ժամանակի ընթացքում հաճախականության տեսանկյունից, հատկապես այն դեղերի համար, որոնք օգտագործվում են երկարատև:

Բոլոր կլինիկական փորձարկման տվյալների վերլուծության հիման վրա ներկայացվող դեղի անվտանգության պրոֆիլը պետք է լինի մանրամասն, հստակ և օբյեկտիվ նկարագրված՝ օգտագործելով աղյուսակներ և գծապատկերներ:

2.7.4.1 Դեղի ազդեցությունը

2.7.4.1.1 Անվտանգության գնահատման ամբողջական պլանը և անվտանգության հետազոտությունների նկարագրությունը

Անվտանգության գնահատման ամբողջական պլանը պետք է նկարագրել հակիրճ՝ ներառելով նախակլինիկական տվյալների, դեղաբանական դասին բնորոշ ազդեցությունների և անվտանգության տվյալների սկզբնաղբյուրների (ստուգիչ փորձարկումներ, բաց հետազոտություններ և այլն) վերաբերյալ հատուկ քննարկումները և դիտարկումները: Պետք է ներկայացնել անվտանգության տվյալների սկզբնաղբյուր հանդիսացող բոլոր կլինիկական փորձարկումների պատշաճ խմբավորված աղյուսակային թվարկումը (տես “2.7.4.7 Հավելված” բաժինը): Արդյունավետության և անվտանգության գնահատման, ինչպես նաև անվտանգության տվյալների հավաքագրման չհսկվող փորձարկումներին զուգահեռ, այս բաժնում անհրաժեշտ է ընդգրկել նաև այն հետազոտությունները, որոնց ընթացքում անվտանգության որոշակի հարցեր են դիտարկվել: Օրինակները կարող են ներառել երկու բուժումների ընթացքում որոշակի կողմնակի երևույթների դրսևորման գործակիցների համեմատության, որոշակի ժողովրդագրական ենթախմբում անվտանգության արժևորման, հանման համախտանիշի կամ հակադարձ ազդեցության երևույթների գնահատման կամ առանձին կողմնակի երևույթների (օրինակ՝ քնկոտություն, սեռական ֆունկցիայի, վարելու ընդունակության վրա ազդեցություն, կողմնակի ազդեցության բացակայություն) գնահատման հետազոտությունները: Կարող են ընդգրկվել նաև այն փորձարկումները, որոնց ընթացքում հետազոտված բուժական ցուցումները գրանցման տվյալ հայտում չեն ներկայացվել կամ փորձարկումները դեռևս ընթացքում են, եթե դրանք անվտանգության վերլուծությանը նպաստող տեղեկատվություն են պարունակում:

Այստեղ պետք է ներկայացնել նաև այդ փորձարկումների տեքստային նկարագրությունները, բացառությամբ այն մասերի, որտեղ նկարագրվում են և արդյունավետության, և անվտանգության տվյալների հարակից փորձարկումները, որոնք անհրաժեշտ է ներկայացնել 2.7.3.2 Բաժնում՝ կատարելով խաչաձև հղում այստեղ: Նկարագրությունը պետք է լինի բավարար մանրամասն՝ հնարավորություն տալով փորձագետին հասկանալու հետազոտության սուբյեկտների վրա փորձարկվող դեղի կամ ստուգիչ ազեռտի ազդեցությունը, ինչպես նաև պատկերացում ունենալու անվտանգության տվյալների հավաքագրման եղանակների (ներառյալ՝ առանձին հետազոտությունների մեջ ընդգրկված սուբյեկտների անվտանգության դիտարկման սահմանները և օգտագործված մեթոդները) մասին: Եթե որոշ հետազոտություններ առանձին չեն ենթարկվել վերլուծության, սակայն խմբավորվել են անվտանգության վերլուծության մեջ, ապա այդ մասին պետք է կատարել նշում և ներկայացնել առանձին տեքստային նկարագրություն:

2.7.4.1.2 Ընդհանուր ազդեցության սահմանը

Դեղի ազդեցության սահմանը ամփոփելու համար անհրաժեշտ է կազմել կլինիկական փորձարկման մշակման ծրագրի բոլոր փուլերի տվյալների հավաքական աղյուսակ (տես՝ “2.7.4.7 Հավելված” բաժնում ներկայացված օրինակը) և համապատասխան տեքստ: Աղյուսակում պետք է նշել տարբեր տեսակի հետազոտություններում ընդգրկված սուբյեկտների թիվը՝ ըստ դեղաչափերի, կիրառման ուղիների և տևողության: Եթե մեծ թվով տարբեր դեղաչափեր և(կամ) տևողություններ են օգտագործվել, ապա դրանք կարելի է խմբավորել՝ կիրառելով դեղին համապատասխան մեթոդ: Այսպիսով, ցանկացած դեղաչափի և դեղաչափերի միջակայքի համար ազդեցության տևողությունը կարող է ամփոփվել ըստ որոշակի ժամանակահատվածում փորձարկման ենթարկված սուբյեկտների թվի, ինչպես օրինակ՝ մեկ օր կամ ավելի քիչ, 2 օրից մինչև մեկ շաբաթ, մեկ շաբաթից մինչև մեկ ամիս, մեկ ամսից մինչև վեց ամիս, 6 ամսից մինչև մեկ տարի, ավելի քան մեկ տարի (ICH E3): Որոշ դեղերի համար կարող է էական լինել այն ախտորոշիչ ենթախմբերի և(կամ) հատուկ հարակից բուժումներ ստացող խմբերի մասին տվյալների ներկայացումը, որոնք ենթադրաբար առնչվում են առաջարկվող բուժական կիրառման անվտանգության գնահատման համար:

Այս ներկայացման մեջ պետք է ներառել յուրաքանչյուր սուբյեկտի համար օգտագործված դեղաչափի հետևյալ մակարդակները՝ սուբյեկտի կողմից ստացած առավելագույն դեղաչափը, ամենաերկար ազդեցությամբ դեղաչափը և(կամ) օրական միջին դեղաչափը, ըստ համապատասխանության: Որոշ դեպքերում, կուտակային դեղաչափը կարող է համապատասխան լինել: Դեղաչափը կարող է ներկայացվել որպես փաստացի օրական դեղաչափ կամ մգ/կգ կամ մգ/մ² հիմքով, ըստ համապատասխանության: Դեղի կոնցենտրացիայի տվյալների առկայությունը (օրինակ՝ կողմնակի ազդեցության ժամանակ կոնցենտրացիան, պլազմայում առավելագույն կոնցենտրացիա, ենթակորային մակերես) ըստ սուբյեկտների օգտակար կլինի կողմնակի երևույթների կամ լաբորատորային ցուցանիշների փոփոխությունների հետ կորելյացիայի համար:

Ենթադրվում է, որ փորձարկման մեջ ընդգրկված բոլոր սուբյեկտները, որոնք ստացել են բուժման առնվազն մեկ դեղաչափ, ներառված են անվտանգության վերլուծություններում, հակառակ դեպքում պետք ներկայացնել համապատասխան բացատրագիր:

2.7.4.1.3 Հետազոտության պոպուլյացիայի ժողովրդագրական և այլ բնութագրիչները

Ամփոփիչ աղյուսակը պետք է կարդացողին ներկայացնի մշակման ընթացքում գտնվող բուժական ազենտի ազդեցությանը ենթարկված պոպուլյացիայի ժողովրդագրական բնութագրիչների համառոտագիրը (Աղյուսակ 2.7.4.2): Կիրառված տարիքային սահմանների ընտրության ժամանակ պետք է հաշվի առնել ICH E7-ում [Հատուկ պոպուլյացիաների համար իրականացվող փորձարկումներ. Տարեցներ] և ICH E11-ում [Մանկական պոպուլյացիայում դեղերի կլինիկական ուսումնասիրությունները] քննարկվող դրույթները: Ստուգիչ

փորձարկումների ընթացքում ժողովրդագրական խմբի վրա հարաբերական ազդեցության և ընդհանուր ազդեցության տարբերությունների դեպքում նպատակահարմար է առանձին աղյուսակների ներկայացումը:

Բացի այդ, անհրաժեշտ է ներկայացնել փորձարկվող պոպուլյացիայի համապատասխան բնութագրիչները և առանձնահատուկ բնութագրիչներով սուբյեկտների թիվն ընդգրկող մեկ կամ մի քանի աղյուսակներ: Նման բնութագրիչները կարող են ներառել՝

- հիվանդության ծանրությունը,
- հոսպիտալացումը,
- երիկամային ֆունկցիայի խանգարումը,
- հարակից հիվանդությունները,
- որոշակի դեղերի հարակից օգտագործումը,
- աշխարհագրական տեղակայումը:

Եթե ստուգիչ փորձարկումներում այս բնութագրիչները տարբեր են տվյալների ընդհանուր հիմնապաշարի համեմատությամբ, նպատակահարմար է ներկայացնել առանձին աղյուսակներ երկու խմբերի համար:

Աղյուսակ(ներ)ին ուղեկցող տեքստում պետք է անդրադառնալ վերոնշյալ ժողովրդագրական ցանկացած բնութագրիչի համար դեղի կամ պլացեբոյի և(կամ) կոմպարատորի միջև բոլոր տարբերություն(ներ)ը, հատկապես, եթե դրանք կարող են ազդել անվտանգության արդյունքների վրա:

Եթե փորձարկումներից որոշակի սուբյեկտներ հեռացվել են (հարակից հիվանդություններ, հիվանդությունների ծանրություն, հարակից դեղաբուժում), ապա այդ մասին անհրաժեշտ է կատարել նշում:

Յուրաքանչյուր բուժական ցուցման համար պետք է ներկայացնել առանձին ժողովրդագրական աղյուսակներ, այնուամենայնիվ սերտորեն կապված ցուցումները կարող են նաև քննարկվել միասին, եթե փորձարկման սուբյեկտների բնութագրիչները այնպիսին են, որ թույլ են տալիս ենթադրել ռիսկերի համանմանությունը:

2.7.4.2 Կողմնակի երևույթներ

2.7.4.2.1 Կողմնակի երևույթների վերլուծությունը

Կողմնակի երևույթների հաճախականության վերաբերյալ տվյալները պետք է նկարագրել տեքստերում և աղյուսակներում: Տեքստերը պետք է ներկայացնել 2.7.4.2.1 բաժնի համապատասխան ենթաբաժիններում, իսկ տեքստում չներառված աղյուսակները՝ “2.7.4.7 Հավելված” բաժնում:

Բուժումը սկսելուց հետո առաջացող կամ խորացող բոլոր կողմնակի երևույթները (“բուժում պահանջող երևույթներ կամ ախտանիշներ”, այն կողմնակի երևույթները, որոնք չեն նկատվում հիմնափուլում և, որոնք չեն խորանում, եթե անգամ

դրսևորվել են հիմնափուլում) պետք է ամփոփել աղյուսակներում՝ թվարկելով յուրաքանչյուր երևույթ, սուբյեկտների թիվը, որոնց մոտ դրանք նկատվել են և ինչպես հետազոտվող դեղով, այնպես էլ կոմպարատոր դեղով և պլացեբոյով փորձարկվող պացիենտների մոտ երևույթի դրսևորման հաճախականությունը: Նման աղյուսակներում անհրաժեշտ է ընդգրկել նաև տվյալներ յուրաքանչյուր դեղաչափի համար՝ կազմելով այնպես, որ երևա օրինակ՝ կողմնակի երևույթների դրսևորման աստիճանը ըստ հիվանդության ծանրության, ըստ ժամանակի՝ բուժումը սկզբից հաշված, ըստ պատճառահետևանքային կապի գնահատման:

Եթե անվտանգության տվյալների մեծ մասը ստացվել են փոքրաթիվ հետազոտություններից (օրինակ՝ մեկ կամ երկու փորձարկում), կամ երբ իրականացված փորձարկումներում ներգրավվել են շատ տարբեր պոպուլյացիաներ, ավելի նպատակահարմար է տվյալները ներկայացնել՝ ըստ հետազոտության: Եթե անգամ ազդեցության վերաբերյալ տվյալները կենտրոնացված չեն փոքր թվով հետազոտությունների վրա, միևնույն է, պետք է քննարկել գնահատման ճշգրտությունը և տարբերությունների զգայնությունը բարելավելու համար հետազոտությունների խմբավորումը կամ արդյունքների համախմբումը :

Առհասարակ, անհրաժեշտ է զգուշությամբ մոտենալ բոլոր փորձարկումների անվտանգության տվյալների համախմբմանը, քանի որ որոշ դեպքերում դժվար է ներկայացնել համապատասխան մեկնաբանություն, բացի այդ, դրա արդյունքում իրական տարբերությունները կարող են քողարկվել: Այն դեպքերում, երբ տարբերություններն ակնառու են, առավել նպատակահարմար է տվյալները ներկայացնել ըստ հետազոտության: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետևյալ մոտեցումները՝

- առավել նպատակահարմար է համախմբել այն հետազոտությունների տվյալները, որոնք ունեն համանման նախագծեր, օրինակ՝ նույն դեղաչափը, տևողությունը, կողմնակի երևույթների որոշման մեթոդները, պոպուլյացիան,
- եթե կոնկրետ կողմնակի ազդեցության դրսևորման հաճախականությունը էականորեն է տարբերվում համախմբության մեջ ներառված առանձին հետազոտություններում, ապա ընդհանրացված գնահատականը քիչ տեղեկատվական է,
- անսովոր կողմնակի երևույթներով ցանկացած հետազոտություն պետք է ներկայացնել առանձին,
- վերլուծությունների համապատասխան ընդլայնվածությունը կախված է կողմնակի երևույթի վտանգավորությունից և դեղի կիրառման անհրաժեշտության ապացույցի հիմնավորվածությունից: Դեղի հետ կապված լուրջ կողմնակի երևույթների կամ բուժման ընդհատում կամ դեղաչափավորման փոփոխություն պահանջող երևույթների դրսևորման աստիճանում առկա տարբերությունների դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել ավելի խորը ուսումնասիրություններ, նույնը չի պահանջվում այլ բնույթի կողմնակի ազդեցությունների դեպքում,

- այն հարցի պարզաբանումը, թե որ սուբյեկտների մոտ է առկա լաբորատորային ցուցանիշների ծայրահեղ շեղումներ կարող է օգտակար լինել տվյալ կողմնակի երևույթի դրսևորման ռիսկի տակ գտնվող անհատների ենթախմբերի բացահայտման համար:

Անվտանգության համախմբված վերլուծությունում անհրաժեշտ է ընդգրկել փորձարկումների հետևյալ խմբերը.

- բոլոր ստուգիչ փորձարկումները կամ դրանց ենթախմբերը, ինչպիսիք են պլացեբո-ստուգիչ փորձարկումները, որևէ դրական-ստուգիչով փորձարկումները, որոշակի դրական-ստուգիչով փորձարկումները կամ որոշակի բուժական ցուցումների հետազոտությունները (որոնք իրականացվել են տարբեր պոպուլյացիաներում): Այս խմբավորումը դիտարկվում է, որպես հաճախ հանդիպող կողմնակի երևույթների մասին տեղեկատվության լավագույն սկզբնաղբյուր և հնարավորություն է տալիս տարբերակել դեղին առնչվող երևույթները սպոնտան երևույթներից: Անհրաժեշտ է համեմատել ստուգիչ և բուժվող խմբերում կողմնակի երևույթների դրսևորման աստիճանները,
- բոլոր փորձարկումները, բացառությամբ առողջ սուբյեկտների վրա կարճաժամկետ հետազոտությունների: Այս խմբավորումը առավել օգտակար է հազվադեպ հանդիպող երևույթները գնահատելու համար,
- բոլոր այն փորձարկումները, որոնց ընթացքում կիրառվել է դեղաչափավորման որոշակի ուղի կամ ռեժիմ կամ որոշակի հարակից բուժում,
- այն փորձարկումները, որոնց ընթացքում կողմնակի երևույթների հաշվետվությունները կազմվել են ստուգիչ թերթիկների կամ ուղղակի հարցման հիման վրա կամ այն փորձարկումները, որոնց ժամանակ կողմնակի երևույթների հաղորդումը եղել է կամավոր,
- առանձին տարածաշրջանների փորձարկումների համախմբավորումները:

Գրեթե միշտ նպատակահարմար է իրականացնել առաջին երկու խմբավորումները, մյուսների ընտրությունը տատանվում է դեղից դեղ և կարող է փոխվել ըստ առանձի փորձարկումների ստուգման արդյունքների: Անկախ կիրառված մեթոդից, պետք է հաշվի առնել, որ առանձին փորձարկման արդյունքների ցանկացած թվային համարակալում հիմնականում դիտարկվում է որպես իրականության կոպիտ մոտարկում:

Երբ որոշվում է համախմբել տարբեր փորձարկումների տվյալները, անհրաժեշտ է նկարագրել համախմբման համար կիրառված մեթոդի նպատակահարմարությունը: Սովորաբար ընդունված է համադրել երևույթները համարիչում, իսկ ընտրված փորձարկումները՝ հայտարարում: Գոյություն ունեն բոլոր փորձարկումների արդյունքների համախմբման այլ մեթոդներ նույնպես, օրինակ՝ տարբեր փորձարկումների տվյալների արժևորումը փորձարկման մասշտաբի հիման վրա կամ դրանց փոփոխականությանը հակադարձ:

Եթե կլինիկական փորձարկումների միջև նկատվել են կողմնակի երևույթների

դրսևորման աստիճանի էական տարբերություններ, ապա դրանք պետք է նշել՝ քննարկելով հնարավոր պատճառները (օրինակ՝ հետազոտված պոպուլյացիաներում, կիրառված դեղաչափերից կախված կամ կողմնակի ազդեցությունների տվյալների հավաքագրման մեթոդներում առկա համապատասխան տարբերությունները)։

Կողմնակի երևույթները պետք է ներկայացնել այնպես, ինչպես նկարագրված է առանձին հետազոտության հաշվետվությունում (ICH E3)։ Բազմաթիվ հետազոտությունների տվյալների համախմբման ժամանակ երևույթները նկարագրելու համար անհրաժեշտ է օգտագործել ստանդարտացված տերմիններ՝ հավաքագրելով հոմանիշ տերմինները մեկ միասնական նախընտրելի տերմինի ներքո։ Դա հնարավոր է իրագործել կիրառելով ստանդարտ բառարան և MedDRA տերմինները (ICH M1 ուղեցույց)։ Մինչև MedDRA –ի վերջնական լիարժեք ներդրումը, կարելի է օգտվել այլ բառարաններից՝ ներկայացնելով համապատասխան տեղեկություններ դրանց մասին։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել առանձին երևույթների և դրանց համապատասխանորեն սահմանված խմբավորումների հանդիպման հաճախականությունը։ Այն հարցի պարզաբանումը, թե որ կողմնակի երևույթներն են պատճառ հանդիսացել բուժման մեջ փոփոխությունների կատարման համար (դեղի օգտագործման դադարեցում, դեղաչափի փոփոխություն, լրացուցիչ բուժման անհրաժեշտություն) կարող է նպաստել կողմնակի երևույթների կլինիկական նշանակության գնահատմանը։ Այդ տվյալները կարող են ավելացվել կողմնակի երևույթների դրսևորման աստիճանի աղյուսակում կամ կարող է ներկայացվել առանձին աղյուսակներով։ Բուժման դադարեցման ընդհանուր ցուցանիշը կարևոր է, սակայն անհրաժեշտ է նաև դադարեցման պատճառ հանդիսացած կոնկրետ կողմնակի երևույթները ներկայացնել առանձին աղյուսակով։ Առանձին երևույթները պետք է խմբավորել ըստ օրգան համակարգերի և դասավորել ըստ հաճախականության նվազման։

2.7.4.2.1.1 Հաճախ հանդիպող կողմնակի երևույթները

Բուժվող և ստուգիչ խմբերում կողմնակի երևույթների դրսևորման աստիճանները համեմատելու նպատակով անհրաժեշտ է ներկայացնել այդ աստիճանների աղյուսակ (տես “2.7.4.7 Հավելված” բաժինը)։ Այս վերլուծությունների համար նպատակահարմար է համախմբել երևույթները ըստ վտանգավորության և պատճառային դասերի, եթե այդպիսիք կիրառվել են բուժվող խմբերի պարզ համեմատություն իրականացնելիս։ Պատճառային դասերի կիրառման դեպքում դրանց մասին հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է ներառել բոլոր կողմնակի երևույթները (անկախ բուժման հետ կապված կամ չկապված լինելու ենթադրությունից), քանի որ պատճառի գնահատումը սուբյեկտիվ բնույթ է կրում և կարող է բացառել չսպասված կողմնակի երևույթները, որոնք փաստացիորեն կապված են բուժման հետ։ Բացի այդ, այս բաժնում անհրաժեշտ է ամփոփել նաև առանձին փորձարկումների ընթացքում բուժվող և ստուգիչ խմբերի մոտ կողմնակի երևույթների դրսևորման աստիճանների համեմատական տվյալները։ Հաճախ նպատակահարմար է աղյուսակավորել ընտրված փորձարկումներում կողմնակի երևույթների դրսևորման աստիճանները (տես 2.7.4.4-ի աղյուսակի

օրինակը, “2.7.4.7 Հավելված” բաժնում): Սովորաբար նպատակահարմար է ավելի խորը ուսումնասիրել առավել հաճախ հանդիպող կողմնակի երևույթները, որոնք ենթադրվում է, որ կապված են դեղի հետ (օրինակ՝ դրանք, որոնք ցույց են տալիս դեղաչափից պատասխան ռեակցիայի կախվածությունը և(կամ) դեղից և պլացեբոյից կողմնակի երևույթների դրսևորման աստիճանի հստակ տարբերությունները)՝ որոշակի գործոնների հետ փոխկապակցվածությունը բացահայտելու նպատակով, ներառյալ՝

- դեղաչափավորումը,
- մգ/կգ կամ մգ/մ² դեղաչափը,
- դեղաչափավորման ռեժիմը,
- բուժման տևողությունը,
- ընդհանուր դեղաչափը,
- ժողովրդագրական բնութագրիչները, ինչպիսիք են՝ տարիքը, սեռը, ռասան,
- հարակից դեղերի կիրառումը,
- այլ բազային բնութագրիչները, ինչպես օրինակ երիկամի վիճակը,
- արդյունավետության արդյունքները,
- դեղի կոնցենտրացիան (առկայության դեպքում):

Առհասարակ նպատակահարմար է դեղի հետ առնչվող երևույթների ուսումնասիրության արդյունքներն ամփոփել փորձարկման սկզբում և նշել տևողությունը:

Կոնկրետ կողմնակի երևույթի և վերոնշյալ գործոններից յուրաքանչյուրի հետ հնարավոր փոխկապակցվածության ճշգրիտ վիճակագրական գնահատումները միշտ չէ, որ անհրաժեշտ են: Նախնական տվյալների համապատկերից և դրանց ստուգումից արդեն կարող է ակնհայտ լինել ժողովրդագրական կամ այլ բազային բնութագրիչների հետ փոխկապակցության ապացույցների բացակայությունը: Նման դեպքերում, անհրաժեշտություն չկա իրականացնել այդ գործոնների հետագա վերլուծություն: Կարիք չկա նաև բոլոր նման վերլուծությունները ներկայացնել այս հաշվետվության մեջ: Եթե անվտանգության վերլուծությունները շատ ծավալուն են այս հաշվետվության մեջ մանրամասն նկարագրելու համար, ապա դրանք կարելի է ներկայացնել առանձին հաշվետվությամբ՝ Մոդուլ 5-ում, 5.3.5.3 Բաժնում, իսկ այս բաժնում՝ միայն ամփոփել:

Որոշակի հանգամանքներում “կյանքի(ապրելու)” վիճակագրական աղյուսակը կամ նմանատիպ վերլուծությունները կարող են ավելի տեղեկատվական լինել, քան պարզապես անմշակ կողմնակի երևույթների դրսևորման աստիճանների հաշվետվությունները:

2.7.4.2.1.2 Մահվան դեպքերը

“2.7.4.7 հավելված” Բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել փորձարկման ընթացքում արձանագրված բոլոր մահվան դեպքերի (ներառյալ այն դեպքերը, որոնք արձանագրվել են բուժման դադարեցումից կարճ ժամանակ հետո, օրինակ՝ 30 օրվա ընթացքում կամ ինչպես հատկանշված է փորձարկման սխեմայում, ինչպես նաև բոլոր այլ մահվան դեպքերը, որոնք ավելի ուշ են արձանագրվել, սակայն կարող են լինել փորձարկման ընթացքում սկսված գործողության հետևանք) աղյուսակային թվարկումը: Բացառություն են կազմում միայն մահվան այն դեպքերը, որոնք ըստ փորձարկման սխեմայի հստակ կապված են հիվանդության և ոչ թե փորձարկվող դեղի հետ, ինչպես բարձր մահացություն ունեցող փորձարկումների (ծանր քաղցկեղ), այնպես էլ այն փորձարկումների դեպքում, որոնց ժամանակ հիվանդության հետ կապված մահացությունը փորձարկման առաջնային նպատակակետն է (ենթադրվում է, սակայն, որ այդ մահվան դեպքերը կհաղորդվեն անհատական փորձարկումների հաշվետվություններում՝ ICH E3): Անգամ այս մահվան դեպքերը անհրաժեշտ է լավ ուսումնասիրել փորձարկումների ենթախմբերում չկանխատեսված գործոնների ազդեցությունը բացառելու համար, իսկ անբացատրելի տարբերություններ նկատելու դեպքում ներկայացնել նաև համապատասխան վերլուծություն: Մահվան դեպքերը պետք է ուսումնասիրել անհատապես և վերլուծել՝ հիմք ընդունելով առանձին փորձարկումներում ու փորձարկումներին համապատասխան համախմբավորումներում դեպքերի հաճախականությունը և քննարկելով, ինչպես ընդհանուր մահացության տվյալները, այնպես էլ և որոշակի պատճառներից կախված մահվան դեպքերը: Անհրաժեշտ է քննարկել նաև 2.7.4.2.1.1 բաժնում թվարկված գործոնների հետ հնարավոր փոխկապակցվածությունը:

Ընդհանուր առմամբ մահվան սպեցիֆիկ պատճառների բացահայտումը բավական բարդ է, սակայն որոշ դեպքեր համեմատաբար հեշտ է մեկնաբանել: Այսպիսով, մահվան այն դեպքերը, որոնք արձանագրվել են պացիենտների խմբում կանխատեսված պատճառներից (սրտի կաթված և հանկարծամահություն՝ կրծքային հեղձուկով հիվանդների խմբում) առանձին վերցված չեն դիտարկվում որպես ինֆորմատիվ, սակայն QT միջակայքի երկարաձգման հետ կապված առիթմիայից, ապլաստիկ սակավարյունությունից կամ լյարդի ախտահարումից առաջացած անգամ մեկ մահը կարող է տեղեկատվական լինել: Ոչ սովորական մահը՝ ուղեկցող հիվանդությանը վերագրելուց, առաջ պետք է զգուշավորություն ցուցաբերել:

2.7.4.2.1.3 Այլ լուրջ կողմնակի երևույթները

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բոլոր լուրջ կողմնակի երևույթների ամփոփագրերը (բացի մահվան դեպքերից ներառելով բոլոր այն լուրջ կողմնակի երևույթները, որոնք ժամանակավորապես կապվում կամ նախորդում են մահվան դեպքին): Այս բաժնում պետք է ընդգրկել նաև այն լուրջ կողմնակի երևույթները, որոնք դրսևորվել են դեղի կիրառումը դադարեցնելուց հետո: Անհրաժեշտ է միաժամանակ ներկայացնել էական ոչ նորմալ լաբորատորային ցուցանիշները, կենսական նշանները և ֆիզիկական զննումների տվյալները, որոնք ICH E2A-ի սահմանումների համաձայն դիտարկվում են, որպես լուրջ կողմնակի երևույթներ:

Բաժինը պետք է ներառի նաև բոլոր փորձարկումների լուրջ կողմնակի երևույթների վերլուծությունների կամ գնահատումների արդյունքները: Լուրջ երևույթները պետք է ուսումնասիրել ողջ ժամանակահատվածում հաճախականության տեսանկյունից, հատկապես այն դեղերի համար, որոնք օգտագործվում են երկարատև: Անհրաժեշտ է քննարկել նաև 2.7.4.2.1.1 բաժնում թվարկված գործոնների հետ հնարավոր փոխկապակցվածությունը:

2.7.4.2.1.4 Այլ էական կողմնակի երևույթները

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել արձանագրված արյունաբանական և այլ ոչ նորմալ լաբորատորային ցուցանիշները (որոնք չեն համապատասխանում լուրջ կողմնակի երևույթների սահմանմանը) և բոլոր այն երևույթները, որոնք չեն ներառվել լուրջ կողմնակի երևույթների հաշվետվություններում, սակայն պահանջում են էական միջամտություն (փորձարկվող դեղի վաղաժամ դադարեցում, դեղաչափի կրճատում կամ էական լրացուցիչ հարակից բուժում):

Փորձարկվող դեղի վաղաժամ դադարեցում պահանջող երևույթները կարևոր են անվտանգության գնահատման տեսանկյունից և դեղի անվտանգության վերլուծության մեջ պետք է առանձնահատուկ ուշադրության արժանան երկու պատճառով: Առաջին, նույնիսկ սպասվող երևույթները (դեղաբանական ակտիվությամբ պայմանավորված), բուժումը դադարեցնելու անհրաժեշտությունը (կամ փոխելը) արտացոլում են երևույթի ծանրությունը և պացիենտի ու բժշկի կողմից դրա կարևորության ընկալումը: Երկրորդ, դադարեցումը կարող է իրականում հետևանք լինել դեղի հետ առնչվող կողմնակի երևույթի, որը դեռևս չի դասակարգվել որպես այդպիսին: Բուժման դադարեցում պահանջող կողմնակի երևույթները պետք է հիմնականում դիտարկել որպես դեղի հետ առնչվող, եթե անգամ դեռևս չի որակվել այդպիսին և ենթադրվում է, որ կապված է ուղեկցող հիվանդության հետ: Անհրաժեշտ է քննարկել բուժման վաղաժամ դադարեցման պատճառները՝ համեմատելով դադարեցման դեպքերի հաճախականությունը առանձին փորձարկումների, ինչպես նաև պլացեբո և(կամ) ակտիվ ստուգիչ բուժման ժամանակ: Բացի այդ, անհրաժեշտ է քննարկել նաև 2.7.4.2.1.1 բաժնում թվարկված գործոնների հետ հնարավոր փոխկապակցվածությունը:

2.7.4.2.1.5 Կողմնակի երևույթների վերլուծությունն ըստ օրգան համակարգերի կամ համախտանիշների

Մահվան դեպքերի, այլ լուրջ և էական կողմնակի երևույթների պատճառահետևանքային կապի և ռիսկի գործոնների գնահատումը հաճախ բարդանում է այն առումով, որ դրանք ոչ հաճախ են հանդիպում: Որպես արդյունք, նման երևույթների խմբային քննարկումը, ներառելով պաթոֆիզիոլոգիային առնչվող ոչ էական երևույթները, կարող է կրիտիկական նշանակություն ունենալ անվտանգության պրոֆիլը հասկանալու համար: Օրինակ՝ առանձին պատահական մահվան դեպքի հետ բուժման փոխհարաբերությունը կարող է ավելի հասկանալի դառնալ, երբ քննարկվում է ուշագնացության, հաճախասրտության, ոչ սիմպտոմատիկ առիթմիաների դեպքերի ենթատեքստում:

Հետևաբար, նպատակահարմար է կողմնակի երևույթներն ամփոփել ըստ օրգան համակարգերի, հնարավորություն տալով դրանք դիտարկել հնարավորինս փոխկապակցված երևույթների համատեքստում՝ ներառյալ ոչ նորմալ լաբորատորային ցուցանիշները: Ըստ օրգան համակարգերի ամփոփված կողմնակի երևույթները պետք է ներկայացնել 2.7.4.2.1.5 Բաժնում՝ որպես 2.7.4.2.1.5.1, 2.7.4.2.1.5.2 և այլ ենթաբաժիններ՝ վերնագրված ըստ դիտարկված օրգան համակարգի: Վերլուծության համար օրգան համակարգերի և որոշակի կողմնակի երևույթների խմբավորման սկզբունքի ընտրությունը պետք է կատարվի այնպես, որպեսզի ապահովվի տվյալի դեղի կողմնակի երևույթների առավելագույն ներկայացումը: Եթե որոշ կողմնակի երևույթներ հակված են առաջացնելու համախտանիշներ (օրինակ՝ գրիպանման համախտանիշ), հովանավորը կարող է ստեղծել 2.7.4.2.1.5-ի որոշ ենթաբաժիններ՝ համախտանիշների համար՝ օրգան համակարգերից առանձին:

Նույն տվյալները կամ եզրահանգումները չպետք է կրկնել 2.7.4.2.1 բաժնի մեկից ավելի ենթաբաժիններում: Փոխարենը, ամփոփագիրը կարելի է տեղադրել մեկ ենթաբաժնում և ըստ անհրաժեշտության կատարել խաչաձև հղումներ այլ ենթաբաժիններում:

2.7.4.2.2 Անհատական նկարագրերը

Փորձագետի հարմարության համար գրանցման դոսյեում ներկայացված պացիենտների մահվան դեպքերի և կլինիկական նշանակալիության առումով առանձնահատուկ այլ լուրջ և էական կողմնակի երևույթների անհատական նկարագրությունները (ինչպես նկարագրված է ICH E3-ի առանձին փորձարկումների հաշվետվություններում) պետք է վկայակոչվեն նաև այս բաժնում: Նկարագրությունները պետք է առանձին փորձարկումների հաշվետվությունների մաս կազմեն նման հաշվետվությունների առկայության դեպքում: Հակառակ դեպքում, երբ առանձին հաշվետվություններ չեն ներկայացվել (օրինակ՝ երբ բազմաթիվ բաց հետազոտություններ համախմբվել են, որպես անվտանգության վերլուծության մաս և առանձին չեն նկարագրվել), առանձին դեպքերի նկարագրությունները կարող են տեղակայվել Մոդուլ 5-ում, 5.3.5.3 բաժնում: Նկարագրությունը ներկայացվում է այն դեպքում, երբ կոնկրետ երևույթը դիտարկվում է կրիտիկական դեղի ընդհանուր գնահատման համար:

2.7.4.3 Լաբորատորիայի կլինիկական տվյալների գնահատում

Այս բաժնում անհրաժեշտ է նկարագրել դեղի կիրառման հետ կապված լաբորատորային թեստերի ցուցանիշների փոփոխությունները: Արձանագրված ոչ նորմալ լաբորատորային արդյունքները, ինչպես նաև այն արդյունքները, որոնք պահանջում են էական միջամտություն, պետք է ներկայացնել 2.7.4.2.1.3 և 2.7.4.2.1.4 բաժիններում: Եթե դրանք ներկայացվում են նաև այս բաժնում, ապա նմանօրինակ կրկնողությունը պետք է հիմնավորվի փորձագետի համար: Լաբորատորային ցուցանիշների արժեքների համապատասխան գնահատումները մասնակիորեն երևում են արդյունքներից, սակայն, սովորաբար, պետք է ներկայացնել նաև ստորև նկարագրված վերլուծությունները: Յուրաքանչյուր

վերլուծության ժամանակ անհրաժեշտ է իրականացնել բուժվող և ստուգիչ խմբերի պատշաճ համեմատություն՝ հետազոտության մասշտաբին համամասնական: Բացի այդ, յուրաքանչյուր վերլուծության մեջ պետք է ներառել լաբորատոր ցուցանիշների նորմաների սահմանները (ICH E3): Որտեղ հնարավոր է, լաբորատորային ցուցանիշների արժեքները պետք է ներկայացնել միջազգային ստանդարտ միավորներով:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բոլոր կլինիկական փորձարկումների ընթացքում արձանագրված լաբորատորային ցուցանիշների արժեքների միջև էական փոփոխությունների համառոտագիրը: Լաբորատորային տվյալները պետք է ընդգրկեն արյունաբանական, բիոքիմիական, մեզի անալիզ և այլ տվյալներ՝ ըստ համապատասխանության: Փորձարկման կուրսի յուրաքանչյուր ժամանակային միավորի (օրինակ՝ յուրաքանչյուր այցի ժամանակ) յուրաքանչյուր պարամետր պետք է նկարագրվի հետևյալ երեք մակարդակներով.

- կենտրոնական միտումները, օրինակ՝ խմբի միջին արժեքներ,
- արժեքների միջակայքերը և ոչ նորմալ արժեքներով կամ որոշակի չափի ոչ նորմալ արժեքներով սուբյեկտների թիվը (օրինակ՝ նորմայի սահմանից կրկնակի բարձր կամ սահմանից 5 անգամ բարձր՝ ընտրությունը պետք է հիմնավորվի): Միջակայքերի տարբերություններ ունեցող կենտրոնների լաբորատոր ցուցանիշների տվյալների համախմբման դեպքում անհրաժեշտ է նկարագրել համախմբան համար կիրառված մեթոդաբանությունը: Բուժման խմբի առանձին սուբյեկտների լաբորատորային ցուցանիշների փոփոխությունների վերլուծությունը կարող է ներկայացվել տարբեր մոտեցումներ նկարագրությամբ (օրինակների համար՝ տես ICH E3):
- կլինիկորեն նշանակալի անհատական ոչ նորմալ ցուցանիշները՝ ներառյալ այն ցուցանիշները, որոնց հետևանքով բուժումը ընդհատվում է: Անհրաժեշտ է գնահատել լաբորատորային ցուցանիշների փոփոխությունների նշանակալիությունը և բուժման հետ հավանական կապը (օրինակ՝ այնպիսի բնութագրիչների վերլուծությունը, ինչպիսիք են՝ կապը դեղաչափի և դեղի կոնցենտրացիայի հետ, անհայտացումը բուժումը շարունակելու դեպքում, դրական փոփոխությունը, դրական վերականգնումը, ինչպես նաև հարակից բուժման բնույթը): Անհրաժեշտ է քննարկել նաև 2.7.4.2.1.1 բաժնում թվարկված գործոնների հետ հնարավոր փոխկապակցվածությունը:

2.7.4.4 Կենսական նշաններ, ֆիզիկական արդյունքներ և անվտանգությանն առնչվող այլ դիտարկումներ

Փորձարկումների խաչաձև դիտարկումների, կենսական նշանների (օրինակ՝ սրտի զարկերի հաճախականությունը, արյան ճնշումը, ջերմաստիճանը, շնչառության հաճախականությունը) մարմնի զանգվածի և անվտանգությանն առնչվող այլ տվյալների (օրինակ՝ էլեկտրասրտագրություն, ռենտգեն) համեմատությունների ներկայացված տվյալները պետք է համադրելի լինի դրանց լաբորատորային ցուցանիշների փոփոխականներին: Դեղի ազդեցության ապացույցների առկայության դեպքում անհրաժեշտ է նկարագրել “դեղ-պատասխան ռեակցիա” կամ “դեղ

կոնցենտրացիա-պատասխան ռեակցիա” փոխհարաբերությունը կամ առանձին փոփոխականների միջև կապը (օրինակ՝ հիվանդություն, ժողովրդագրական ցուցանիշներ, հարակից բուժում) և դիտարկման կլինիկական նշանակությունը: Հատուկ ուշադրություն է պետք դարձնել այն փոփոխություններին, որոնք չեն գնահատվել որպես արդյունավետության փոփոխականներ և որոնք դիտարկվել են որպես կողմնակի երևույթներ, ինչպես նաև այն փորձարկումներին, որոնք նախագծվել են անվտանգությանն առնչվող սպեցիֆիկ խնդիրներ գնահատելու համար, օրինակ՝ QT միջակայքի երկարացման հետազոտությունները:

2.7.4.5 Անվտանգությունը հատուկ խմբերում և իրավիճակներում

2.7.4.5.1 Ներքին գործոններ

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ամփոփել անվտանգության այն տվյալները, որոնք վերաբերում են բուժման անհատականացմանը կամ պացիենտի կառավարմանը՝ հիմք ընդունելով ժողովրդագրական և ICH E5 ուղեցույցում որպես “ներքին էթնիկ գործոններ” սահմանված այլ գործոնները: Նման գործոններ են դիտարկվում տարիքը, սեռը, հասակը, մարմնի զանգվածը, գենետիկ պոլիմորֆիզմը, մարմնի կառուցվածքը, այլ հիվանդությունները և օրգանների ֆունկցիոնալ խանգարումները: Հայտի մեջ մանկական տարիքի համար բուժական ցուցման առաջարկի դեպքում պետք է վերլուծել մանկական պոպուլյացիայում դեղի անվտանգությունը: Անվտանգության արդյունքների վրա նման գործոնների ազդեցության վերլուծությունը պետք է ներկայացնել այլ բաժիններում, իսկ այստեղ՝ համապատասխան ԴԿ կամ այլ տվյալների հետ միասին ամփոփումը, օրինակ՝ երիկամային կամ լյարդային հիվանդություններով պացիենտների մոտ: Եթե փորձարկումներում ընդգրկվել են մեծ թվով սուբյեկտներ այնպիսի ուղեկցող վիճակներով, ինչպիսիք են օրինակ՝ գերճնշումը, սրտային հիվանդությունները կամ դիաբետը, անհրաժեշտ է իրականացնել վերլուծություն՝ փորձարկվող դեղի անվտանգության վրա ուղեկցող վիճակի ազդեցությունը գնահատելու համար: Նման ենթախմբերի վերլուծությունների ներկայացման դեպքում պետք է կատարել խաչաձև հղումներ աղյուսակներին կամ կողմնակի ազդեցությունների նկարագրություններին:

2.7.4.5.2 Արտաքին գործոններ

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ամփոփել անվտանգության այն տվյալները, որոնք վերաբերում են բուժման անհատականացմանը կամ պացիենտի կառավարմանը՝ հիմք ընդունելով ICH E5 ուղեցույցում որպես “արտաքին էթնիկ գործոններ” սահմանված գործոնները: Այս գործոնները կապված են պացիենտի միջավայրի հետ: Օրինակ կարող են հանդիսանալ՝ բժշկական միջավայրը, այլ դեղերի կիրառումը (տես “2.7.4.5.3 Դեղերի փոխազդեցությունները” բաժինը), ծխախոտի կամ ալկոհոլի օգտագործումը, սննդային սովորույթները:

Օրինակ՝ եթե մետաբոլիկ պրոֆիլում, հետազոտության արդյունքներում, հետզրանցումային փորձի ընթացքում կամ համանման դեղի վերաբերյալ տեղեկատվության մեջ արձանագրված է ալկոհոլի հետ հնարավոր փոխազդեցություն, ապա նման տեղեկությունները պետք է ներկայացնել այս բաժնում:

2.7.4.5.3 Դեղերի փոխազդեցությունները

“Դեղ-դեղ” կամ “դեղ-սնունդ” հնարավոր փոխազդեցության վերաբերյալ հետազոտությունները պետք է ամփոփել ՀՏՓ-ի “Կլինիկական դեղաբանության հետազոտությունների ամփոփագիր” բաժնում (2.7.2 բաժին), իսկ նման փոխազդեցությունների հնարավոր ազդեցությունը անվտանգության վրա պետք է ամփոփել այստեղ՝ հիմնվելով ԴԿ-ի, ԴԴ-ի կամ կլինիկականն դիտարկումների վրա: Այս բաժնում ներկայացվում է նաև կողմնակի երևույթների պրոֆիլում դիտարկված բոլոր փոփոխությունները, ինչպես նաև կոնցենտրացիայի փոփոխությունները արյան մեջ, որոնք ենթադրվում է, որ կապված են ռիսկի հետ կամ այլ բուժումներով պայմանավորված դեղի ազդեցությունների փոփոխությունները:

2.7.4.5.4 Կիրառումը հղիության և կրծքով կերակրման ժամանակ

Այս բաժնում պետք է ամփոփել կլինիկական մշակման ընթացքում հայտնաբերված կամ այլ սկզբնաղբյուրներում առկա բոլոր այն տվյալները, որոնք վերաբերում են հղիության և կրծքով կերակրման ընթացքում դեղի կիրառման անվտանգությանը:

2.7.4.5.5 Գերդեղաչափավորումը

Անհրաժեշտ է ամփոփել և քննարկել գերդեղաչափավորմանը վերաբերող բոլոր առկա կլինիկական տվյալները, ներառյալ երևույթները/ախտանիշները, լաբորատորային հետազոտման արդյունքները և թերապևտիկ չափումները/բուժումները և հակաթույները (եթե առկա են): Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև սպեցիֆիկ հակաթույների և դիալիզի արդյունավետության վերաբերյալ տեղեկություններ՝ առկայության դեպքում:

2.7.4.5.6 Դեղի չարաշահումը

Այս բաժնում ամփոփվում են կենդանիների և մարդկանց մոտ նոր բուժական ազենտի կախյալության պոտենցիալի հետազոտման վերաբերյալ բոլոր առնչվող փորձարկումները/տեղեկությունները՝ կատարելով խաչաձև հղում նախակլինիկական ամփոփագրին: Պետք է առանձնացնել հատկապես դյուրազգաց պացիենտների խումբը:

2.7.4.5.7 Կիրառման դադարեցումը և հակառակ ազդեցությունը

Պետք է ամփոփել կիրառման դադարեցման և հակառակ ազդեցությունների վերաբերյալ բոլոր տվյալները կամ հետազոտությունների արդյունքները: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել բոլոր այն երևույթները, որոնք դրսևորվում կամ խորանում են դեղի կրկնակի կույր մեթոդով կամ ակտիվ փորձարկումը ընդհատելուց հետո, պարզելու համար, թե հանդիսանում են դրանք արդյո՞ք փորձարկվող դեղի կիրառման դադարեցման հետևանք: Առանձնահատուկ պետք ընդգծել այն հետազոտությունները, որոնք նախազօծվել են հանման և(կամ) հակադարձ ազդեցության համախտանիշը գնահատելու համար:

Տանելիության վերաբերյալ տվյալները պետք է ամփոփել “2.7.3.5 Կլինիկական արդյունավետության ամփոփագիր” բաժնում:

2.7.4.5.8 Ազդեցությունները մեքենա վարելու կամ մեխանիզմների հետ աշխատելու կարողության կամ մտավոր ունակության թուլացման վրա

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ամփոփել անվտանգության այն տվյալները, որոնք կապված են զգայականության, հավասարակշռության թուլացման կամ այլ գործոնների հետ, որոնք կարող են լինել մեքենա վարելու կամ մեխանիզմներ գործարկելու կարողության թուլացման հետևանք կամ ազդել մտավոր ունակության թուլացման վրա: Սա ներառում է անվտանգության դիտարկման ժամանակ արձանագրված համապատասխան կողմնակի ազդեցությունները (օրինակ՝ քնկոտություն) և մեքենա վարելու կարողության կամ մեխանիզմների գործարկման կամ մտավոր կարողությունների թուլացման վրա ազդեցություններին վերաբերող հատուկ հետազոտությունները:

2.7.4.6 Հետզրանցումային տվյալներ

Եթե դեղը արդեն շուկայահանվել է այլ երկրներում, ապա այս բաժնում պետք է ամփոփել հայտատուին մատչելի բոլոր համապատասխան հետզրանցումային տվյալները (տպագրված կամ չտպագրված, ներառյալ՝ անվտանգության պարբերաբար թարմացված հաշվետվությունները, եթե առկա են): Անվտանգության պարբերաբար թարմացվող հաշվետվություններն անհրաժեշտ է ներկայացնել Մոդուլ 5-ում: Անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով ներկայացնել դեղի հետշուկայական կիրառման ժամանակ հաշվարկված սուբյեկտների մանրամասները՝ դասակարգելով ըստ բուժական ցուցման, դեղաչափի, կիրառման ուղու, բուժման տևողության և աշխարհագրական տեղակայման: Պետք է նկարագրել նաև սուբյեկտների թվի հաշվարկման մեթոդաբանությունը: Եթե ժողովրդագրական մանրամասների հաշվարկներ առկա են այլ սկզբնաղբյուրներում, ապա դրանք նույնպես պետք է ներկայացնել այս բաժնում:

Անհրաժեշտ է այս բաժնում ներկայացնել նաև դեղի շուկայահանումից հետո հաղորդված լուրջ կողմնակի երևույթների աղյուսակը՝ ներառելով դեղի բոլոր հնարավոր լուրջ փոխազդեցությունները:

Հետզրանցումային կիրառման արդյունքները պոպուլյացիայի ենթախմբերում նույնպես պետք է նկարագրվեն:

2.7.4.7 Հավելված

Պետք է ապահովել դեղի անվտանգության գնահատման և, հատկապես, դեղի ուղեկցող տեղեկատվությունը հիմնավորող բոլոր հետազոտությունների կարևոր արդյունքներն ամփոփող աղյուսակների ներկայացումը:

Աղյուսակները և պատկերները պետք է ներառվեն համապատասխան բաժնի տեքստում, եթե կնպաստեն փաստաթղթի ըմբռնմանը: Ծավալուն աղյուսակները կարող են ներկայացվել բաժնի վերջում՝ հավելվածի տեսքով:

Որոշ ցուցադրական աղյուսակներ են ներկայացվում, բայց կլինիկական ամփոփագրում սովորաբար անհրաժեշտ է տեղադրել աղյուսակներ և պատկերներ, որոնք մշակվել են կոնկրետ դեղի, դեղի դասի և կլինիկական ցուցման(ցուցումների) համար:

2.7.4 բաժնի աղյուսակների բովանդակության վերաբերյալ լրացուցիչ տեղեկությունների համար տես ուղեցույցի 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.2.3, և 2.7.4.3 բաժինները:

- Աղյուսակ 2.7.4.1 Հետազոտության սուբյեկտի վրա դեղի ազդեցությունը ըստ օրական միջին դեղաչափի և ազդեցության տևողության
- Աղյուսակ 2.7.4.2 Ստուգիչ փորձարկումներում պացիենտների ժողովրդագրական պրոֆիլը
- Աղյուսակ 2.7.4.3 Կողմնակի երևույթների դրսևորման հաճախականությունը պլացեբոյի և ակտիվ ստուգիչ փորձարկումների տվյալների համախմբության մեջ
- Աղյուսակ 2.7.4.4 Ամենածավալուն փորձարկումներում կողմնակի երևույթների դրսևորման հաճախականությունը
- Աղյուսակ 2.7.4.5 Փորձարկումից պացիենտի հեռացումը. ստուգիչ փորձարկումներ
- Աղյուսակ 2.7.4.6 Մահվան դեպքերի թվարկումը

2.7.5 Գրականության հղումներ

Պետք է ներկայացնել “Կլինիկական ամփոփագրում” մեջբերված գրականության հղումների ցանկ: Բոլոր կարևոր հղումների պատճենները պետք է ներկայացնել Մոդուլ 5-ի 5.4 բաժնում: Գրականության հղումների ցանկում պետք է նշել բոլոր այն հղումների մասին, որոնք առկա են Մոդուլ 5-ի, 5.4 բաժնում: Չներկայացված բոլոր հղումները պետք է տրամադրել փորձագետին՝ պահանջի դեպքում:

2.7.6 Առանձին հետազոտությունների սինոփսիսներ

ICH E3 ուղեցույցը (Կլինիկական փորձարկման հաշվետվությունների կառուցվածքը և բովանդակությունը) առաջարկում է յուրաքանչյուր կլինիկական փորձարկման հաշվետվությանը կցել հետազոտության սինոփսիսը՝ ներկայացնելով նման սինոփսիսի ձևաչափի մեկ օրինակ:

Այս բաժնում պետք է ընդգրկել “Կլինիկական փորձարկումների թվարկում” վերնագրված աղյուսակ, ինչպես նկարագրված է ուղեցույցի Մոդուլ 5-ին վերաբերող մասում, այնուհետ ներկայացնելով բոլոր առանձին փորձարկումների սինոփսիսները՝ նույն հերթականությամբ, ինչպես Մոդուլ 5-ում ներկայացված են փորձարկումների հաշվետվությունները:

Ակնկալվում է, որ յուրաքանչյուր փորձարկման համար կազմվի մեկ սինոփսիս՝ բոլոր տարածաշրջաններում ներկայացնելու համար և նույն սինոփսիսը ներառվի ինչպես այս բաժնում, այնպես էլ Մոդուլ 5-ում՝ որպես փորձարկման հաշվետվության մաս: Սինոփսիսը սովորաբար լինում է մինչև 3 էջի սահմաններում, բայց առավել բարդ և կարևոր փորձարկումների դեպքում այն կարող է լինել ավելի ծավալում, օրինակ՝ 10 էջ: Առանձին սինոփսիսների մեջ կարող են համապատասխանաբար ընդգրկվել աղյուսակներ և գծապատկերներ՝ կիրառումը հստակեցնելու նպատակով:

Աղյուսակ 2.7.1.1 Կենսամատչելիության հետազոտությունների ամփոփագիր

Հետազոտության համարը	Հետազոտության նպատակը	Հետազոտության նախագիծը	Բուժումները (դեղաչափ, դեղաձև, կիրառման ուղի) [դեղի համարը]	Սուբյեկտները (համարը (S/Կ) տարիքը՝ միջին (միջակայք)	Միջին պարամետրերը (+/- SD)						Հետազոտության հաշվետվություն տեղակայումը
					Cmax (մգ/լ)	Tmax (ժ)	AUC* (մգ/լ x ժ)	Cmin ** (մգ/լ)	T 1/2 (ժ)	այլ	
192 (Ճապոնիա)	200մգ դ/հ սերիայի և 200մգ ռեֆերենտ սերիայի արտորոցիաների համեմատման փորձնական ԿՄ հետազոտություն	Բաց, ռանդոմիզացված, խաչաձև, միանվագ 200մգ դեղաչափով	200մգ դ/հ, ներքին [17762] 200մգ դ/հ, ներքին [19426]	20 (10/10) առողջ կամավոր 27 տ (20-35)	83± 21 80± 32	1 0.5	217± 20 223 ± 19		3.1 2.9		
195 (Ճապոնիա)	xx-ի համեմատական ԿՀ հետազոտություն՝ սոված և կուշտ պայմաններում	Բաց, ռանդոմիզացված, խաչաձև, միանվագ դեղաչափով	200մգ դ/հ, ներքին [19426]	30 (15/15) առողջ կամավոր 32 տ (26-50)	83 ± 21 120 ± 30	1 2	217 ± 20 350 ± 40				

AUC* · AUC_{TAU} կամ AUC_{inf}

Cmin ** · բազմակի դեղաչափի հետազոտության դեպքում

Աղյուսակ 2.7.1.2 In vitro լուծելիության հետազոտության ամփոփագիր

Հետազոտության համարը	Դեղի համարը/սերիայի համարը	Դեղաձևը	Պայմանները	Դեղաձևի միավորների քանակը	Հավաքագրման ժամանակները Լուծվածի միջին % (միջակայք)	Հետազոտության հաշվետվության տեղակայումը
1821	979-03	25մգ դ/պ	Լուծելիություն՝ սարք 2 (USP) Պտտման արագություն՝ 50 rpm Միջին/ջերմաստիճան՝ ջուր 37°	12	10 ր 42 (32-49) 20 ր 71 (58-85) 30 ր 99 (96-100) (%)	

Աղյուսակ 2.7.2.1 Դեղ-դեղ փոխազդեցության ԴԿ հետազոտության ամփոփագիր

Հետազոտություն/ Արձանագրու- թյուն համարը (Երկիր)	Արտադրանքի /սերիայի համարը (Անվանում)	Հետազո տության նպատակը	Հետազո տության նախագիծը	Ընդգրկված /ավարտած սուբյեկտ ների թիվը (S/Կ)	ԱԿ/Պ ¹ (Տարիքը միջին)	Բուժումները		Դեղակինետիկական միջին պարամետրեր (%CV) հիմնական դեղ					Միջին հարաբերակ- ցություն ² վստահության միջակայք		Տեղակայումը
						հիմնական	փոխազդող դեղ	Cmax	Tmax	AUC	T1/2	CL/Լգ	Cmax	AUC	
001 (ԱՄՆ)	19B Սերիա 0034	վարՖարինի ազդեցությունը X դեղի վրա	Ռանդոմիզացված, խաչաձև	(8S/4Կ)/ (7S/4Կ)	ԱԿ (34, 20-41)	Դեղ X 100 մգ օրը երկու անգամ x 7օր	Պլացեբո	45 (18) Փգ/մլ	2.0 (30) ժ	456 (24) Փգ*ժամ/ mL	4.25 (30) ժ	0.05 (20) մլ/րոպե /Լգ	1.16 1.01-1.30	1.16 1.03- 1.34	
						Դեղ X 100 մգ օրը երկու անգամ x 7օր	ՎարՖարին 10 մգ օրը մեկ անգամ x 7օր	52 (20) Փգ/մլ	2.1 (35) ժ	530 (27) Փգ*ժամ/ մլ	4.75 (35) ժ	0.04 (22) մլ/րոպե /Լգ			
001 (ԱՄՆ)	19B Սերիա 0034	X դեղի ազդեցությունը վարՖարինի վրա	Ռանդոմիզացված, խաչաձև	(8S/4Կ)/ (7S/4Կ)	ԱԿ (34, 20-41)	ՎարՖարին 10 մգ օրը մեկ անգամ x 7օր	Պլացեբո	12 (25) Փգ/մլ	1.5 (30) ժ	60 (37) Փգ*ժամ/ մլ	40 (35) ժ	0.04 (30) մլ/րոպե /Լգ	1.08 0.92-1.24	1.07 0.92- 1.18	
						ՎարՖարին 10 մգ օրը մեկ անգամ x 7օր	Դեղ X 100 մգ օրը երկու անգամ x 7օր	13 (20) Փգ/մլ	1.45 (27) ժ	64 (39) Փգ*ժամ/ մլ	42 (37) ժ	0.39 (34) մլ/րոպե /Լգ			
002 (ՄԲ)	19B2 Սերիա 0035	Ցիմետիդինի ազդեցություն X դեղի վրա	Խաչաձև, հաջորդական	(4S/8Կ) (4S/8Կ)	ԱԿ (30, 19-45)	Դեղ X 50 մգ օրը երկու անգամ x 5օր	Պլացեբո	49 (18) Փգ/մլ	2.1 (30) ժ	470 (24) Փգ*ժամ/ մլ	4.4 (30) ժ	0.05 (20) մլ/րոպե /Լգ	1.22 1.03-1.40	1.36 1.11- 1.53	
						Դեղ X 50 մգ օրը երկու անգամ x 5օր	Ցիմետիդին 200 մգ օրը երկու անգամ x 5 օր	60 (10) Փգ/մլ	2.2 (30) ժ	640 (24) Փգ*ժամ/ մլ	5.2 (30) ժ	0.03 (20) մլ/րոպե /Լգ			

¹ԱԿ՝ առողջ կամավոր, Պ՝ պացիենտ

² հիմնական դեղի փոխազդող դեղի հետ արժեքը/ պլացեբոյի հետ արժեքը

Աղյուսակ 2.7.3.1 Կլինիկական արդյունավետության և անվտանգության հետազոտությունների նկարագրությունը

Հետազոտության համարը	Հետազոտության կենտրոնների թիվը Տեղակայումը	Հետազոտությունների սկիզբը, Ընդգրկման Կարգավիճակը, ամսաթիվը Ընդհանուր ընդգրկվածներ / ընդգրկման նպատակը	Նախագիծ Ստուգման տեսակը	Փորձարկվող և ստուգիչ դեղեր դեղաչափ, կիրառման ուղի և ռեժիմ	Հետազոտության նպատակը	Սուբյեկտների թիվը Սկսած/ավարտած	Տևողությունը	Սեռը S/Կ Միջին տարիքը (միջակայք)	Ախտորոշում Ընդգրկման չափանիշները	Առաջնային նպատակակետ (եր)ը
PG- 2476	1 Ս.Անտարկտիկա	Օգոստոս 1994 Ավարտված Ապրիլ 1998 50 / 50	Ռանդոմիզացված կրկնակի կույր, զուգահեռ պլացեբո	Փորձարկող դեղ՝ 30 մգ ներքին, օրը երկու անգամ Պլացեբո	Արդյունավետություն և անվտանգություն	27/24 23/21	4 շաբաթ	27/23 38 (20-64)	Թույլ գերճնշում Դիաստոլիկ՝ 90-100 Սիստոլիկ՝ 150-170	Սիստոլիկ և դիաստոլիկ ճնշման փոփոխություն 4 շաբաթում
PG- 2666	4 Բժիշկներ, Ֆլորիդա Սմիթ և Ջոն CRO	Մայիս 1998 Ընթացիկ սկսած 2001 Մայիսից 126/ 400	Ռանդոմիզացված, բաց մականիշով, զուգահեռ Պլացեբո և դեղ-պատասխան ռեակցիա	Փորձարկող դեղ՝ 100 մգ ներքին, օրը երկու անգամ Փորձարկող դեղ՝ 50 մգ ներքին, օրը երկու անգամ Փորձարկող դեղ՝ 25 մգ ներքին, օրը երկու անգամ Պլացեբո	Արդյունավետություն և անվտանգություն, Երկարաժամկետ արդյունավետություն և անվտանգություն	34/30 30/28 34/32 28/26	4 շաբաթ, որին հաջորդում է 12 շաբաթ բաց մականիշով,	66/60 55 (24-68)	Թույլ գերճնշում Սիստոլիկ՝ 150-170 Դիաստոլիկ՝ 90-100	Սիստոլիկ և դիաստոլիկ ճնշման փոփոխություն 4 շաբաթում և 8 շաբաթում

Աղյուսակ 2.7.3.2 Արդյունավետության հետազոտության արդյունքները

Փորձարկում	Բուժման ենթախմբերը	Ընդգրկվածների/ավարտածների թիվը	Սիստոլիկ և դիաստոլիկ միջին ճնշում			Առաջնային նպատակակետ Դիաստոլիկ արյան ճնշման փոփոխություններ պլացերոյից-հիմնական դեղից 40 շաբաթվա ընթացում	Վիճակագրական թեստ / P-ի արժեքը	Երկրորդային նպատակակետ նորմալացման %-ը ** (ITT)	Այլ մեկնաբանություններ
			Ելային վիճակ	20 շաբաթ	40 շաբաթ				
PG-2678	Փորձարկվող դեղ. 100 մգ ներքին, օրը երկու անգամ	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88	
	Փորձարկվող դեղ.50 մգ ներքին, օրը երկու անգամ	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78	
	Փորձարկվող դեղ.25 մգ ներքին, օրը երկու անգամ	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50	
	Փորձարկվող դեղ.10 մգ ներքին, օրը երկու անգամ	26/20	162/95	153/93	153/93	-4		20	
	Պլացերո	28/26	166/97	160/92	159/91			30	

** Ներկայացնել սահմանումը

Աղյուսակ 2.7.4.1 Փորձարկման սուբյեկտի վրա դեղի ազդեցությունը ըստ միջին օրական դեղաչափի և ազդեցության տևողության

Ներերակային բաղադրակազմ

N=

Ընդհատման ամսաթիվը՝

Տևողությունը (շաբաթ)	Օրական միջին դեղաչափը (մգ)							Տոկոս
	0< դեղաչափ ≤ 5մգ	5< դեղաչափ ≤ 10մգ	10< դեղաչափ ≤ 20մգ	20< դեղաչափ ≤ 30մգ	30< դեղաչափ ≤ 50մգ	50մգ< դեղաչափ	Ընդամենը (բոլոր դեղաչափերը)	
0 <տևող. ≤ 1								
1< տևող. ≤ 2								
2< տևող. ≤ 4								
4<տևող. ≤12								
12< տևող.≤24								
24< տևող. ≤48								
48< տևող. ≤96								
տևող.>96								
Ընդամենը (բոլոր տևողությունները)								
Տոկոս								

Նմանատիպ աղյուսակները կարող են կազմվել միջին, մոդալ և առավելագույն դեղաչափի համար կամ ամենաերկար ազդեցության դեղաչափի համար: Նույն աղյուսակը կարող է կազմվել հետազոտության ցանկացած համախմբի համար կամ հետաքրքրության արժանի ցանկացած ենթախմբի համար, օրինակ՝ տարիքային խմբավորումների, սեռի, էթնիկ գործոնների, մահացու վտանգավոր պայմանների, հարակից դեղաբուժության կամ այս գործոնների որևէ համակցության հիմքի վրա: Դեղաչափը կարող է նույնպես արտահայտվել որպես մգ/կգ, մգ/մ² կամ պլազմայի կոնցենտրացիայի ձևով, եթե նման տվյալներ առկա են:

**Աղյուսակ 2.7.4.2 Ստուգիչ փորձարկումների պացիենտների ժողովրդագրական պրոֆիլը
Ընդհատման ամսաթիվը՝**

	Բուժվող խմբեր		
	Փորձարկվող դեղ Թիվը (N) =	Պլացեբո Թիվը (N)=	Ակտիվ ստուգիչ Թիվը(N) =
Տարիքը (տարի) Միջին ± SD Միջակայք	50 ± 15 20-85		
Խմբեր			
<18	N (%)	N (%)	N (%)
18 - 40	N (%)	N (%)	N (%)
40 - 64	N (%)	N (%)	N (%)
65 – 75	N (%)	N (%)	N (%)
>75	N (%)	N (%)	N (%)
Սեռը			
Իգական	N (%)	N (%)	N (%)
Արական	N (%)	N (%)	N (%)
Ռասսան			
Ասիացի	N (%)	N (%)	N (%)
Սև	N (%)	N (%)	N (%)
Սպիտակ	N (%)	N (%)	N (%)
Այլ	N (%)	N (%)	N (%)
Այլ գործոններ			

Աղյուսակ 2.7.4.3 Կողմնակի երևույթների դրսևորման հաճախությունը համախմբված պլացերո և ակտիվ ստուգիչ փորձարկումների տվյալների հիմնապաշարի մեջ

Օրգան համակարգ/ կողմնակի երևույթ	Փորձարկվող դեղ			Պլացերո n = 425	Ակտիվ ստուգիչ 1 20 մգ n = 653	Ակտիվ ստուգիչ 2	
	Բոլոր դեղաչափերը n = 1685	10 մգ n = 968	20 մգ n = 717			50 մգ n = 334	100 մգ n = 546
Ամբողջ օրգանիզմ							
Գլխապտույտ	19 (1%)	7 (1%)	12 (2%)	6 (1%)	23 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)
Այլ							
Սրտանոթային							
Պոստուրալ գերճնշում	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)	12 (2%)
Այլ							
Աղետամոքսային							
Փորկապություն							

Աղյուսակ 2.7.4.4 Առանձին հետազոտություններում կողմնակի երևույթների դրսևորման հաճախականությունը

Օրգան համակարգ / կողմնակի երևույթ	Բուժվող խմբերի կողմից հաղորդված դեպքերը							
	Հետազոտություն 95-0403			Հետազոտություն 96-0011		Հետազոտություն 97-0007		Հետազոտություն 98-0102
	Դեղ x 60 մգ օրը երկու անգամ N =104	Դեղ x 30 մգ օրը երկու անգամ N =102	Պլացեբո N = 100	Դեղ x 60 մգ օրը երկու անգամ N = 500	Պլացեբո N=495	Դեղ x 60 մգ օրը երկու անգամ N=200	Դեղ y 100 մգ օրը մեկ անգամ N=200	Դեղ x 60 մգ օրը երկու անգամ N=800
Ամբողջ օրգանիզմ								
Գլխապտույտ	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Այլ	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Սրտանոթային								
Պոստուրալ Գերճնշում								
Այլ								
Աղեստամոքսային								
Փորկապություն								

**Աղյուսակ 2.7.4.5 Հետազոտությունից պացիենտների հեռացումները³ - ստուգիչ փորձարկումներ
Ընդհատման ամսաթիվը՝**

Հետազոտություններ		Ընդհանուր հեռացումները				Հեռացման պատճառները			Առանց հեռացումների արդյունավետության տվյալների թիվը	
		Ընդհանուր	S/Կ	Տարիքը > 65	Ռասա (հատկանշել խմբավորում ներքև) / / /	Կողմնակի երևույթներ N (%)	Արդյունավետության բացակայություն N (%)	Այլ N (%)	N (%)	(%)
Հետազոտություն XXX	Դեղ X Պլացեբո	N (%)	N (%) / N (%)	N (%)	N (%) / N (%) / N (%)					
Հետազոտություն AAA	Դեղ X Համեմատական դեղ A									
Հետազոտություն BBB	Դեղ X Համեմատական դեղ B									
Հետազոտություն CCC	Դեղ X Համեմատական դեղ C									
Բոլոր փորձարկումները										

Ծանոթագրություն. հեռացման տվյալները կարող են ենթաբաժանվել ըստ դեղաչափի մակարդակի, եթե նպատակահարմար է:

⁴ Հեռացվածները բոլոր այն սուբյեկտներն են, ովքեր ընդգրկված են եղել, բայց չեն ավարտել բուժման պլանավորված կուրսը (ներառյալ սուբյեկտները ովքեր դադարեցրել են բուժումը կամ շտապ փոխել են այլ բուժման և(կամ) չեն շարունակվել հետազոտվել)

³ Հեռացվածները բոլոր այն սուբյեկտներն են, ովքեր ընդգրկված են, բայց չեն ավարտել բուժման պլանավորված կուրսը (ներառյալ սուբյեկտները ովքեր չեն շարունակվել բուժումը կամ շտապ փոխել են դեպի այլ բուժում և(կամ) չեն շարունակվել հետազոտվել):

**Աղյուսակ 2.7.4.6 Մահվան դեպքերի թվարկում
Բուժում՝ փորձարկվող արտադրանք
Ընդհատման ամսաթիվը**

Փորձարկումը/ սկզբնաղբյուրը ¹	Կեն- տրոնը	Պացիենտի համարը	Տարիքը (տարի)	Սեռը	Դեղաչափը (մգ)	Ազդեցության տևողությունը (օր)	Ախտորոշումը	Մահվան պատճառը	Այլ դեղաբուժում- ները	Այլ բժշկական իրավիճակները	Դեպքի նկարագրության տեղակայում

¹PM = հետզրանցումային կիրառման ժամանակաշրջանի մահվան դեպք

Թվարկումը պետք է ներառի ընդգրկման սահմանված չափանիշներին համապատասխանող բոլոր մահվան դեպքերը՝ անկախ այն բանից դրանք արձանագրվել են կլինիկական փորձարկումների, թե որևէ այլ երկրորդային աղբյուրներում, օրինակ՝ հետզրանցումային կիրառման փորձ: Էլեկտրոնային հայտում պետք է ներկայացնել նաև հղում դեպքի նկարագրությունների կամ այլ փաստաթղթերի համար:

Ծանոթագրությունը պետք է նկարագրի աղյուսակում մահվան դեպքերի ընդգրկման ցուցանիշները, օրինակ՝ դեղի փորձարկման ժամանակ կամ դեղի ընդհատումից հետո մինչև 30 օրվա ընթացքում արձանագրված բոլոր մահվան դեպքերը և դրանք, որոնք արձանագրվել են ավելի ուշ, բայց արդյունք են կողմնակի երևույթների, որոնք դրսևորվել են դեղի ազդեցության սկզբում կամ հետագա դիտարկման 30 օրերի ընթացքում: Այլ չափանիշները պետք է ընտրել նկարագրվածներին համարժեք:

Նմանատիպ ցանկեր պետք է ներկայացնել պլացեբոյի և ստուգիչ ակտիվ դեղերի ազդեցության տակ եղած պացիենտների համար:

Մոդուլ 3

Որակ

**Քիմիական ակտիվ նյութերի և
կենսաբանական դեղերի վերաբերյալ
քիմիա-դեղագործական և
կենսաբանական տվյալներ**

Հայտատուների համար ուղեցույց, Հատոր 2B,
ՀՏՓ.Մոդուլ 3

2004թ. հուլիսի հրատարակություն

Քիմիադեղագործական և կենսաբանական փաստաթղթեր քիմիական ակտիվ նյութ(երի) և կենսաբանական դեղերի վերաբերյալ

Պատշաճ արտադրական գործունեության (ՊԱԳ) սկզբունքները և մանրամասն ուղեցույցները կիրառելի են բոլոր գործողությունների համար, որոնք պահանջում են լիցենզավորում 2001/83/EC հրահանգի լրամշակված 40-րդ հոդվածի համաձայն: Դրանք վերաբերում են նաև լայնամասշտաբ դեղագործական արտադրական բոլոր այնպիսի գործընթացներին, ինչպիսիք իրականացվում են հիվանդանոցներում, կլինիկական փորձարկումների համար նախատեսված արտադրանքի նախապատրաստման, ինչպես նաև մեծածախ իրացման համար, ըստ անհրաժեշտության:

Քիմիական, դեղագործական և կենսաբանական փաստաթղթերի տարբեր մասերում անալիտիկ թեստավորման բոլոր գործընթացները պետք է նկարագրված լինեն բավարար մանրամասնությամբ՝ անհրաժեշտության դեպքում դրանց վերարտադրելիությունը ապահովելու համար (օրինակ՝ փորձագիտական լաբորատորիայի կողմից): Բոլոր գործընթացներն անհրաժեշտ է վալիդացնել և ներկայացնել վալիդացման հետազոտությունների արդյունքները:

Ուղեցույցի գործողության շրջանակները

Այս փաստաթղթի նպատակը դեղերի գրանցման հայտին կից ներկայացվող քիմիական ակտիվ նյութ(եր)ի, կենսաբանական դեղերի, ռադիոդեղագործական արտադրանքի և համապատասխան դեղերի քիմիադեղագործական և կենսաբանական փաստաթղթերի ձևաչափի վերաբերյալ ցուցումների տրամադրումն է: Այս ձևաչափը կարող է կիրառվել նաև այլ խմբերի դեղերի (բուսական դեղեր, պատվաստանյութեր, արյունային ծագման դեղեր և այլն) համար: Յուրաքանչյուր խմբի դեղերի համար այս ձևաչափի կիրառելիությունը հստակեցնելու նպատակով հայտատուն պետք է խորհրդակցի համապատասխան դեղերի ոլորտը կարգավորող կազմակերպության հետ:

Տեքստի այն մասերը, որոնք հաջորդում են վերնագրերին, բացառապես բացատրական և հստակեցման նպատակ են հետապնդում: Այս հատվածի բովանդակությունը ներառում է նաև Դեղերի եվրոպական գործակալության Արտոնագրված նոր դեղերի հանձնաժողովի (Committee for Proprietary Medicinal Products-CPMP, այնուհետ վերանվանվել է Committee for Medicinal Products for Human Use-CHMP) և Դեղերի գրանցման տեխնիկական պահանջների միջազգային ներդաշնակեցման համաժողովի (International Conference on Harmonisation-ICH) գործող CPMP-ICH կամ CPMP ուղեցույցներում նկարագրված համապատասխան տեղեկությունները:

Ուղեցույցի “Հիմնական տվյալներ”-ը (“Body data”) պարզապես ցույց են տալիս, թե որտեղ պետք է տեղադրված լինի պահանջվող տեղեկությունը: Հիմնավորման օժանդակելուն ուղղված յուրահատուկ տվյալների տեսակի և ծավալի վերաբերյալ այս ուղեցույցը տեղեկատվություն չի տրամադրում:

“Հիմնական տվյալներ”-ում հղումները արված են գործող CPMP-ICH կամ CPMP ուղեցույցներին, որոնք պետք է հաշվի առնվեն, երբ լրացվում են հայտի քիմիական, դեղագործական և կենսաբանական մասերը: Լրացուցիչ այլ ուղեցույցները, որոնք կարող են կիրառվել, թվարկված են Մոդուլ 3-ի հավելվածում: CPMP ներքոհիշյալ ուղեցույցները հիմնականում ընդհանուր բնույթի են և անհրաժեշտության դեպքում պետք է հաշվի առնել:

“Էթիլեն օքսիդի կիրառման սահմանափակումները դեղերի արտադրության ժամանակ”,

“Իոնիզացնող ճառագայթման կիրառումը դեղերի արտադրության ժամանակ”,

“Դեղափոշու ներշնչման սարքեր”,

“Կարգավորվող ձերբազատմամբ դեղաձևերի որակը. Ա. ներքին ընդունման դեղաձևեր, Բ. Տրանսդերմալ դեղաձևեր, Մաս I (Որակ)”,

“Խիրալային ակտիվ նյութերի հեփազոփումը”,

“Ռադիոդեղագործական արտադրանք”,

“Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիաներով ստացվող դեղերի արտադրությունը և որակի հսկումը”,

“Կենսատեխնոլոգիական գործընթացների արդյունքում ստացվող ցիտոկինների արտադրությունը և որակի հսկումը”,

“Մոնոկլոնալ հակամարմինների արտադրությունը և որակի հսկումը”,

“Գենային թերապիայի արտադրանքների որակի հարցերը վեկտորների և գենետիկորեն ձևափոխված սոմատիկ բջիջների արտադրության ժամանակ”,

“Տրանսգենային կենդանիների կիրառումը մարդու համար նախատեսված կենսաբանական դեղերի արտադրության ժամանակ”,

“Բժշկական գազերի վերաբերյալ ուղեցույց. Դեղագործական փաստաթղթավորում”,

“Ճնշման փակ գոծվող ներշնչման համար նախատեսված դեղաչափված արտադրանքի դեղագործական փաստաթղթավորման պահանջների վերաբերյալ ուղեցույց”,

“Դեղագործական նպատակներով կիրառվող ջրի որակի վերաբերյալ ուղեցույց”,

“Դեղագործական արտադրության ոլորտում մուրակա մարզի ինֆրակարմիր սպեկտրոսկոպիայի մեթոդի կիրառումը և նոր հայտերի և փոփոխությունների ներկայացման պահանջները”,

“Ալերգածին նյութեր պարունակող արտադրանքի վերաբերյալ ուղեցույց”,

“Գրիպի պարվաստանյութին ներկայացվող պահանջների ներդաշնակեցման վերաբերյալ ուղեցույց”,

“Գրիպի նոսրացված կենդանի պարվաստանյութի մշակման ժամանակ ուշադրության արժանի հիմնահարցեր”,

“Մարդու օգտագործման համար նախատեսված կենդանական ծագման իմունոգլոբուլինների և շիճուկների արտադրության և որակի հսկման վերաբերյալ ուղեցույց”,

“Համակցված պարվաստանյութի դեղագործական և կենսաբանական բնութագրիչների վերաբերյալ ուղեցույց”,

“Պլազմայից ստացվող դեղերի վերաբերյալ ուղեցույց”:

Ուղեցույցներին հղումը նախատեսված է հայտարարներին օժանդակելու համար: Սակայն, բոլոր դեպքերում, հայտարարում է կրում պարասխանատվություն երաշխավորելու, որ գրանցման ներկայացման դույնի յուրաքանչյուր բաժնի մշակման ժամանակ հաշվի են առնված գործող օրենսդրության և ուղեցույցների անհրաժեշտ բոլոր պահանջները¹ ներառյալ դրանց լրացումներն ու փոփոխությունները: Այս ուղեցույցի յուրաքանչյուր հատվածում առկա հղումները տրամադրում են օգտակար տեղեկություն տվյալ հատվածում ներկայացվող տվյալների սպասվող բովանդակության վերաբերյալ: Ինչևէ, ուղեցույցների այս ցանկը չպետք է համարել լիարժեք:

Ըստ անհրաժեշտության կարող են կիրառվել Եվրոպական Դեղագրքի պահանջները՝ դեղագրքային հատուկ հոդվածները, ընդհանուր հոդվածները և ընդհանուր գլուխները:

¹ Մեկից ավելի դեղանյութ պարունակող դեղի համար “S” մասի տեղեկատվությունը պետք է ամբողջությամբ ներկայացնել յուրաքանչյուր դեղանյութի համար

3.1 Մոդուլ 3-ի բովանդակության ցանկ

Անհրաժեշտ է ներկայացնել Մոդուլ 3-ի բովանդակության ցանկը:

3.2 Հիմնական տվյալներ

3.2.S ԴԵՂԱՆՅՈՒԹ՝ (ԱՆՎԱՆՈՒՄԸ, ԱՐՏԱԴՐՈՂԸ)

Հղում CPMP ուղեցույցներին.

“Դոսյեի II Մասում ակտիվ նյութին ներկայացվող ամփոփ պահանջներ” ներառյալ Եվրոպական Դեղագրքի հոդվածին համապատասխանության հավաստագրումը (տես նաև ՀՈԻ, Հարոր 2B. Ներածություն):

“Ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլի ընթացակարգ”:

3.2.S.1 Ընդհանուր տեղեկություններ (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.1.1 Անվանակարգը (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղանյութի անվանակարգի վերաբերյալ տեղեկություն:

Օրինակ՝

- Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) կողմից երաշխավորված միջազգային համընդհանուր անվանումը (INN),
- Դեղագրքային անվանումը (օրինակ՝ Եվրոպական դեղագրքում նշված անվանում)՝ առկայության դեպքում,
- Քիմիական անվանում(ներ)ը,
- Կազմակերպության կամ լաբորատորիայի ծածկագիրը,
- Այլ համընդհանուր անվանում(ներ)ը, օրինակ՝ ազգային անվանում, Ամերիկայի Միացյալ Նահանգների կողմից ընդունված անվանում (USAN), Ճապոնիայի կողմից ընդունված անվանում (JAN), Բրիտանիայում հաստատված անվանում (BAN), և
- Քիմիական ամփոփագրերի ծառայության (CAS) գրանցամատյանի համարը:

Հղում CPMP ուղեցույցներին.

”Նորակտիվ նյութի քիմիա” և “Ակտիվ նյութի քիմիա”:

3.2.S.1.2 Կառուցվածքը (անվանումը, արտադրողը)

Նորակտիվ քիմիական նյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել կառուցվածքային բանաձևը, ներառյալ հարաբերական և բացարձակ ստերեոքիմիան, ինչպես նաև մոլեկուլային բանաձևը և հարաբերական մոլեկուլային զանգվածը:

Հղում CPMP ուղեցույցներին.

”Նորակտիվ նյութի քիմիա” և “Ակտիվ նյութի քիմիա”:

Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել ամինաթթուների սխեմատիկ հաջորդականությունը, պատշաճ նշելով գլիկոզիլացման կետերը կամ այլ հետ-տրանսլացիոն ձևափոխությունները և հարաբերական մոլեկուլային զանգվածը:

Հղում CPMP ուղեցույցներին.

”Նորակտիվ նյութի քիմիա” և “Ակտիվ նյութի քիմիա”:

3.2.S.1.3 Ընդհանուր հատկությունները (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել ակտիվ դեղանյութի ֆիզիկաքիմիական և համապատասխան այլ հատկությունների ցանկը՝ ներառելով կենսաբանական ակտիվությունը կենսատեխնոլոգիական դեղանյութի համար:

Հղում CPMP ուղեցույցներին.

”Նորակտիվ նյութի քիմիա” և “Ակտիվ նյութի քիմիա”:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները” և “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.S.2 Արտադրություն (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.2.1 Արտադրող (ներ)ը, (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել յուրաքանչյուր արտադրողի անվանումը, հասցեն և պատասխանատվությունը՝ ներառյալ պայմանագրային աշխատանք իրականացնողների, ինչպես նաև յուրաքանչյուր արտադրատարածք կամ շինություն, որոնք ներգրավված են արտադրության կամ որակի հսկման գործընթացում:

Հղում CPMP ուղեցույցներին.

”Նորակտիվ նյութի քիմիա” և “Ակտիվ նյութի քիմիա”:

3.2.S.2.2 Արտադրական և հսկման գործընթացների նկարագրությունը (անվանումը, արտադրողը)

Ակտիվ նյութի արտադրության գործընթացի նկարագրության մեջ անհրաժեշտ է ներկայացնել հայտատուի պատասխանատվությունը դեղանյութի արտադրության գործընթացում: Տեղեկատվությունը պետք է համապատասխանաբար ընդգրկի արտադրական և հսկման գործընթացների պատշաճ նկարագրությունը: Օրինակ՝

Նորակտիվ քիմիական նյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել սինթեզի գործընթաց(ներ)ի սխեմատիկ գծապատկերը՝ ներառելով մոլեկուլային բանաձևը, մոլեկուլային զանգվածը, ելքի սահմանները, ելանյութերի քիմիական կառուցվածքը, միջանկյալ արտադրանքը, ռեագենտները, ակտիվ նյութի ստերեոքիմիան՝ նշելով գործողությունների պայմանները և լուծիչները:

Պետք է տրամադրվի արտադրական գործընթացի հաջորդական փուլերի նկարագիրը, որը պետք է ներառի, օրինակ՝ ելանյութերի, լուծիչների, կատալիզատորների և ռեագենտների քանակները, ըստ վաճառքի համար արտադրական սերիայի ներկայացուցչական մասշտաբի, կրիտիկական փուլերը, գործընթացի հսկումը, սարքավորումները և գործողությունների իրականացման պայմանները (օրինակ՝ ջերմաստիճանը, ճնշումը, pH-ը, ժամանակը):

Այլընտրանքային գործընթացները պետք է բացատրվեն և շարադրվեն նույն մանրամասնությամբ ինչ հիմնական գործընթացը:

Պետք է հատկանշվեն և հիմնավորվեն վերամշակման գործընթացների փուլերը: Հիմնավորմանը օժանդակող ցանկացած տվյալ պետք է լրացնել կամ դրան հղում կատարել նաև 3.2.S.2.5 կետում:

Հղում CPMP ուղեցույցներին.

”Նորակտիվ նյութի քիմիա” և “Ակտիվ նյութի քիմիա”:

Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություններ արտադրական գործընթացի մասին, որն, որպես կանոն, սկսվում է բջիջների բանկի սրվակ(ներ)ից և ներառում է բջջային կուլտուրան, բերքը, մաքրման և մոդիֆիկացման ռեակցիաները, լցումը, պահպանումը և առաքման պայմանները:

Աերիայի/սերիաների և մասշտաբի սահմանումը

Անհրաժեշտ է բացատրել սերիայի համարակալման համակարգը՝ ներառելով բերքի կամ միջանկյալ արտադրանքի միավորման, ինչպես նաև սերիայի չափի կամ մասշտաբի մասին տեղեկատվությունը:

Բջջային կուլտուրան և բերքը

Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրական գործընթացի սխեմատիկ գծապատկեր, որտեղ պատկերված է արտադրական ուղին սկսած օրիգինալ ցանքսի նյութերից (օրինակ՝ աշխատանքային բջջաբանների մեկ կամ մի քանի սրվակ(ներ)ում պարունակվող բջիջներից) մինչև վերջին բերքահավաքի գործողությունները: Սխեման պետք է ներառի բոլոր փուլերը (այլ կերպ ասած՝ միավոր գործողությունները) և միջանկյալ արտադրանքները: Յուրաքանչյուր փուլի վերաբերյալ անհրաժեշտ է ներկայացնել համապատասխան տեղեկատվություն՝ ներառելով պոպուլյացիայի կրկնապատկման մակարդակը, բջիջների կոնցենտրացիան, ծավալները, pH-ը, կուլտիվացիայի ժամանակահատվածը, պահման ժամանակահատվածը և ջերմաստիճանը: Անհրաժեշտ է հատկանշել կրիտիկական փուլերը և կրիտիկական այն միջանկյալ արտադրանքները, որոնց համար հաստատված են սպեցիֆիկացիաներ (ինչպես նշված է 3.2.S.2.4 կետում):

Անհրաժեշտ է ներկայացնել սխեմայում պատկերված յուրաքանչյուր գործողության փուլի նկարագրությունը: Տեղեկատվությունը պետք է ներառի տվյալներ, օրինակ՝ մասշտաբի, սննդային միջավայրերի կամ այլ հավելումների (մանրամասները ներկայացված են 3.2.S.2.3 կետում), հիմնական սարքավորումների (մանրամասները ներկայացված են 3.2.A. կետում), գործընթացների հսկման, ներառյալ ներարտադրական թեստերի և գործողությունների պարամետրերի, փուլերի, սարքավորումների, միջանկյալ արտադրանքների և ընդունելիության չափանիշների վերաբերյալ (մանրամասները ներկայացված են 3.2.S.2.4 կետում): Անհրաժեշտ է պատշաճ ներկայացնել փուլերի, սարքերի, տարածքների, մասնաշենքերի միջև նյութերի տեղափոխման հետ կապված ընթացակարգերը, ինչպես նաև առաքման և պահպանման պայմաններ: (Առաքման և պահման վերաբերյալ մանրամասները ներկայացված են 3.2.S.2.4. կետում):

Մաքրման և մոդիֆիկացման ռեակցիաները

Անհրաժեշտ է ներկայացնել մաքրման փուլերի (այլ կերպ ասած՝ միավոր գործողությունների) սխեմատիկ գծապատկեր, սկսած չմշակված բերքից մինչև դեղակայութի լցմանը նախորդող գործընթացները:

Պետք է ներառված լինեն բոլոր փուլերը և միջանկյալ արտադրանքները, ինչպես նաև յուրաքանչյուր փուլի համար համապատասխան տեղեկությունները (օրինակ՝ ծավալները, pH-ը, գործողությունների կրիտիկական ժամանակը, պահման ժամանակահատվածները, ջերմաստիճանային ու լվացման պրոֆիլները, ֆրակցիաների ընտրությունը, միջանկյալ արտադրանքի պահպանումը, առկայության դեպքում): Անհրաժեշտ է հատկանշել բոլոր այն կրիտիկական փուլերը, որոնց համար հաստատված են սպեցիֆիկացիաներ, ինչպես նշված է 3.2.S.2.4. կետում:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել գործողության յուրաքանչյուր փուլի (սխեմատիկ գծապատկերում նշված) նկարագրությունը՝ ներառելով տեղեկություններ, օրինակ՝ կշեռքների, բուֆերների և ռեագենտների (մանրամասները ներկայացված են 3.2.3.2.3 կետում), հիմնական սարքավորումների (մանրամասները ներկայացված են 3.2.A.1 կետում) և նյութերի վերաբերյալ: Այնպիսի նյութերի համար, ինչպիսիք են թաղանթները (մեմբրանները) և քրոմատոգրաֆիայի խեժերն անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև

կիրառման պայմանների, ինչպես նաև կրկնակի օգտագործման վերաբերյալ տվյալներ: (Սարքավորումների վերաբերյալ մանրամասները ներկայացված են 3.2.A.1 կետում, իսկ աշտարակների և թաղանթների (մեմբրանների) կրկնակի օգտագործման և վերականգնման վալիդացման ուսումնասիրությունների վերաբերյալ տեղեկությունները ներկայացված են 3.2.S.2.5 կետում): Նկարագրությունը պետք է ներառի գործողությունների հսկումը (ներառյալ ներգործընթացային թեստերը և գործողության պարամետրերը)՝ նշելով ընդունելիության չափանիշները գործողությունների փուլերի, սարքավորումների և միջանկյալ նյութերի համար (մանրամասները 3.2.S.2.4 կետում):

Անհրաժեշտ է նկարագրել ցանկացած միջանկյալ արտադրանքի կամ դեղանյութի վերամշակման գործընթացները՝ նշելով վերամշակման չափանիշները (մանրամասները ներկայացված են 3.2.S.2.5 կետում):

Անհրաժեշտ է պատշաճ ներկայացնել փուլերի, սարքավորումների, տարածքների, մասնաշենքերի միջև նյութերի տեղափոխման հետ կապված ընթացակարգերը, ինչպես նաև առաքման և պահպանման պայմանների վերաբերյալ տեղեկություններ (առաքման և պահման վերաբերյալ մանրամասները ներկայացված են 3.2.S.2.4 կետում):

Լցումը, պահպանումը և տեղափոխումը (առաքումը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղանյութի լցման գործընթացի, գործընթացի հսկման (ներառյալ ներգործընթացային թեստերը և գործողության պարամետրերը), ինչպես նաև ընդունելիության չափանիշների նկարագիրը: (Մանրամասները ներկայացված են 3.2.S.2.4 կետում): Անհրաժեշտ է նկարագրել նաև դեղանյութի պահպանման համար կիրառվող տարան և խցանափակման համակարգը (մանրամասները 3.2.S.6 կետում), ինչպես նաև դրա պահպանման և առաքման պայմանները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Մարդկային կամ կենդանական ծագման բջիջների գծից ստացվող կենսատեխնոլոգիական արտադրանքների վիրուսային անվտանգության արժևորումը”, “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը. էքսպրեսիայի կառուցվածքային անալիզը՝ Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ից ստացվող սպիտակուցային արտադրանքների համար օգտագործվող բջիջներում”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.S.2.3 Նյութերի հսկումը (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է նշել այն բոլոր նյութերի ցանկը (օրինակ հումքեր, ելանյութեր, լուծիչներ, ռեագենտներ, կատալիզատորներ), որոնք օգտագործվում են դեղանյութի արտադրության ընթացքում՝ մասնավորապես նշելով, թե որ նյութը որ փուլում է կիրառվում: Այդ նյութերի որակի և հսկման վերաբերյալ տվյալները նույնպես անհրաժեշտ է ներկայացնել: Անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով ներկայացնել նաև այդ նյութերի՝ նախանշված նպատակային կիրառմանն առնչվող (ներառյալ՝ պատահական արտաքին ազենտների մաքրությունը և հսկումը) ստանդարտներին համապատասխանության վերաբերյալ տվյալներ (ներառյալ՝ կենսաբանական ծագման նյութերը, օրինակ՝ միջավայրի բաղադրիչներ, մոնոկլոնալ հակամարմիններ, էնզիմներ): Կենսաբանական ծագման նյութերի համար տեղեկատվությունը պետք է ներառի ծագման աղբյուրին, արտադրողին և բնութագրմանը վերաբերող տվյալներ (Մանրամասները 3.2.A.2 կետի նորակտիվ և կենսատեխնոլոգիական ծագման նյութերի մասին ենթակետերում)

Հղում CPMP ուղեցույցներին. “Նորակտիվ նյութի քիմիա” և “Ակտիվ նյութի քիմիա”:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”,

“Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման

գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Յուլի արյան շիճուկի կիրառումը մարդու օգտագործման դեղերի արտադրության ժամանակ”:

Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութ.

Կենսաբանական ծագման ելանյութերի և աղբյուրի հսկումը

Անհրաժեշտ է ներկայացնել կենսաբանական ծագման նյութերի վիրուսային անվտանգության վերաբերյալ ամփոփագրեր (մանրամասները ներկայացված են 3.2.A.2 կետում):

Բջջային սուբստրատի ծագումը, պատմությունը և գեներացիան

CPMP-ICH Q5B և CPMP-ICH Q5D ուղեցույցներում նկարագրված ձևով անհրաժեշտ է ներկայացնել բջիջների գլխավոր բանկի մշակման համար օգտագործված բջիջները գենետիկորեն ձևափոխելու և սկզբնական բջջային կլոնի միացնելու համար կիրառված բջջային սուբստրատի սկզբնաղբյուրի և էքսպրեսիայի կառուցվածքային վերլուծության վերաբերյալ տվյալները,

Բջիջների բանկային համակարգը, բնութագրումը և թեստավորումը

CPMP-ICH Q5B և CPMP-ICH Q5D ուղեցույցներում նկարագրված ձևով անհրաժեշտ է ներկայացնել բջիջների բանկերի համակարգը, որակի հսկման գործունեությունը, ինչպես նաև բջիջների գծի կայունությունը արտադրության և պահպանման ժամանակ (ներառյալ՝ բջիջների գլխավոր և աշխատանքային բանկ(եր)ի գեներացման գործընթացները):

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Մարդկային կամ կենդանական ծագման բջիջների գծից սրացվող կենսատեխնոլոգիական արտադրանքների վիրուսային անվտանգության արժևորումը”, “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը. էքսպրեսիայի կառուցվածքային անալիզը Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ից սրացվող սպիրակուցային արտադրանքների համար օգտագործվող բջիջներում”, “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը. Կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի կայունության թեստավորումը”, “Կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի արտադրության մեջ օգտագործվող բջջային սուբստրատի սրացումը և բնութագրումը”:

3.2.S.2.4 Կրիտիկական փուլերի և միջանկյալ արտադրանքների հսկումը (անվանումը, արտադրողը)

Կրիտիկական փուլեր. Գործընթացի հսկումը երաշխավորելու համար անհրաժեշտ է ներկայացնել 3.2.S.2.2 կետում հատկանշված արտադրական գործընթացի կրիտիկական փուլերում իրականացվող թեստերը և ընդունելիության չափանիշները (հիմնավորումներով՝ ներառյալ փորձարարական տվյալները):

Միջանկյալ արտադրանք. անհրաժեշտ է ներկայացնել գործընթացի ժամանակ ստացվող միջանկյալ արտադրանքի որակի և հսկման մասին տվյալներ:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցներին. “Նորակտիվ նյութի քիմիա” և “Ակտիվ նյութի քիմիա”:

Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութի համար լրացուցիչ պետք է ներկայացնել կայունության տվյալներ, որոնք հիմնավորում են պահման պայմանները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցին. “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքների որակը: Կենսատեխնոլոգիական/Կենսաբանական արտադրանքների կայունության թեստավորումը”:

3.2.S.2.5 Գործընթացի վալիդացիան և (կամ) գնահատումը (անվանումը, արտադրողը)
Ասեպտիկ գործընթացների և վարակազերծման դեպքում պետք է ներկայացված լինեն գործընթացի վալիդացման և(կամ) գնահատման ուսումնասիրությունները:

Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել վալիդացման և գնահատման ուսումնասիրությունների վերաբերյալ բավարար տեղեկություններ, որոնք ապացուցում են, որ արտադրական գործընթացը (ներառյալ՝ վերամշակման փուլերը) համապատասխանում է նախանշված նպատակին, և փաստացի հիմնավորում են արտադրության կրիտիկական փուլերի (օրինակ՝ բջիջների կուլտուրա, բերքի հավաք, մաքրում և մոդիֆիկացիա) կրիտիկական գործողությունների հսկման (գործողությունների պարամետրերը և ներգործընթացային թեստերը) և դրանց սահմանների ընտրությունը:

Պետք է նկարագրվի ուսումնասիրության իրականացման պլանը, և ներկայացվեն կատարված ուսումնասիրության արդյունքները, անալիզները և եզրակացությունները: Անալիտիկ գործընթացներին և համապատասխան վալիդացիաներին պետք է կատարել խաչաձև հղումներ (օրինակ՝ 3.2.S.2.4, 3.2.S.4.3) կամ դրանք ներկայացնել որպես կրիտիկական գործընթացների հսկման կամ ընդունելիության չափանիշների հիմնավորման մի մաս: Արտադրական այն փուլերի համար, որոնք նախատեսված են վերացնելու կամ ինակտիվացնելու վիրուսային աղտոտիչներին, անհրաժեշտ է ներկայացնել գնահատման ուսումնասիրությունների տվյալներ 3.2.A.2. կետում:

3.2.S.2.6 Արտադրական գործընթացի մշակումը (անվանումը, արտադրողը)
Նորակտիվ քիմական նյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել նախակլինիկական, կլինիկական ուսումնասիրությունների, արտադրական մասշտաբի ճշտման, փորձարարական և արտադրական (առկայության դեպքում) սերիաների արտադրության համար կիրառվող ակտիվ նյութի արտադրական գործընթացների և(կամ) արտադրատարածքի մեջ կատարված նշանակալի փոփոխությունների նկարագրությունները և վերլուծությունները:

Համապատասխան հղում պետք է կատարվի դեղանյութի վերաբերյալ տվյալներին 3.2.S.4.4. կետում:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցին “Կողմնակի խառնուրդների թեստավորման ուղեցույց. կողմնակի խառնուրդները նոր դեղանյութերում”:

Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրական գործընթացի մշակման պատմությունը, ինչպես նկարագրված է 3.2.S.2.2 կետում: Գրանցման հայտին կցելու նպատակով իրականացված ուսումնասիրությունների համար (օրինակ՝ նախակլինիկական կամ կլինիկական) արտադրված դեղանյութի սերիաների արտադրական գործընթացում կատարված փոփոխությունների նկարագրությունները պետք է ներառեն, օրինակ, կրիտիկական գործընթացների կամ սարքավորումների փոփոխությունները: Պետք է հիմնավորվի կատարված փոփոխությունների պատճառը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել փոփոխությունների հետ կապված համապատասխան տեղեկություններ մշակման ընթացքում արտադրված սերիաների վերաբերյալ,

ինչպիսիք են սերիայի համարը, արտադրական ծավալը և կիրառումը (օրինակ՝ կայունության և նախակլիինիկական ուսումնասիրություններ, համեմատական (ռեֆերենս) նյութեր):

Անհրաժեշտ է և(կամ) գնահատել կատարված փոփոխությունները՝ ելնելով դեղանյութի (միջանկյալ նյութերի, առկայության դեպքում) որակի վրա հնարավոր ազդեցությունից: Արտադրական գործընթացներում իրականացված այն փոփոխությունների համար, որոնք համարվել են նշանակալի, անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղանյութի որակի վրա ունեցած ազդեցությունը որոշելու համար դեղանյութի համապատասխան սերիաների համեմատական անալիտիկ թեստերի տվյալներ (տես CPMP-ICH Q6B ուղեցույցը՝ լրացուցիչ ցուցումների համար): Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև տվյալների վերլուծությունը՝ ներառելով ընտրված թեստերի հիմնավորումները և արդյունքների գնահատումը:

Արտադրության պայմանների փոփոխության՝ ակտիվ նյութի և դրան համապատասխանող դեղի որակի վրա ունեցած ազդեցությունը գնահատելու համար կիրառված թեստերը կարող են ներառել նաև նախակլիինիկական և կլինիկական ուսումնասիրությունները: Հայտին կցվող այլ Մոդուլներում առկա տվյալներին անհրաժեշտ է կատարել խաչաձև հղումներ:

Հղում պետք է կատարվի նաև ակտիվ նյութի վերաբերյալ տվյալներին 3.2.S.4.4. կետում:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսապրոֆիլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

“Որպես ակտիվ նյութ կենսապրոֆիլոգիական ծագման սպիրակուցներ պարունակող դեղերի համեմատելիությունը”:

3.2.S.3 Բնութագիր (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.3.1 Կառուցվածքի մեկնաբանումը և այլ բնութագրիչները (անվանումը, արտադրողը)

Նորակտիվ քիմական նյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել կառուցվածքի հաստատումը՝ հիմնվելով, օրինակ, սինթեզի եղանակի և սպեկտրալ անալիզների վրա: Անհրաժեշտ է ներառել նաև իզոմերացման պոտենցիալի, ստերեոքիմիական նույնականացման կամ պոլիմորֆ ձևերի առաջացման ներուժի (պոտենցիալի) վերաբերյալ տեղեկություններ:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցներին. “Նորակտիվ նյութի քիմիա” և “Ակտիվ նյութի քիմիա”:

Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել տվյալներ ցանկալի արտադրանքի և արտադրանքին ուղեկցող նյութերի առաջնային, երկրորդային կամ ավելի բարձր կարգի կառուցվածքների, հետ-տրանսլացիոն (օրինակ՝ գլիկոձևերի) ձևերի, կենսաբանական ակտիվության, մաքրության և, առկայության դեպքում, իմունոքիմիական հատկությունների վերաբերյալ:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսապրոֆիլոգիական /կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.S.3.2 Կողմնակի խառնուրդները (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություններ կողմնակի խառնուրդների վերաբերյալ:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կողմնակի խառնուրդների թեստավորման ուղեցույց կողմնակի խառնուրդները նոր դեղանյութերում”

“Կենսաբանական արտադրանքների որակը: Կենսաբանական/Կենսաբանական արտադրանքների կայունության թեստավորումը”,

“Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակրիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”,

“Սպեցիֆիկացիաներ. կենսաբանական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցին՝ “Դեղագրքային նյութերի կողմնակի խառնուրդների հսկումը”:

3.2.S.4 Դեղանյութերի հսկում (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.4.1 Սպեցիֆիկացիան (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղանյութի սպեցիֆիկացիան.

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին.

“Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակրիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսաբանական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցներին. “Նորակրիվ նյութի քիմիա”, “Ակրիվ նյութի քիմիա”

“Դեղագրքային նյութերի կողմնակի խառնուրդների հսկումը”:

3.2.S.4.2 Անալիտիկ գործընթացները (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղանյութի թեստավորման համար կիրառվող անալիտիկ գործընթացները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. Սահմանումներ և տերմինաբանություն”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսաբանական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցներին “Դեղագրքային նյութերի կողմնակի խառնուրդների հսկումը”

3.2.S.4.3 Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել անալիտիկ մեթոդների վալիդացիայի վերաբերյալ տեղեկատվություն՝ ներառյալ դեղանյութի թեստավորման համար կիրառվող անալիտիկ գործընթացների վալիդացման փորձարարական տվյալները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. Սահմանումներ և տերմինաբանություն”,

“Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիա. մեթոդաբանություն”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսաբանական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Կենսաբանական ծագման նմուշների թեստավորումը”:

3.2.S.4.4 Սերիայի անալիզը (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել սերիաների, ինչպես նաև դրանց անալիզի նկարագրությունը:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կողմնակի խառնուրդների թեստավորման ուղեցույց կողմնակի խառնուրդները նոր դեղանյութերում”, “Կողմնակի խառնուրդներ. մնացորդային լուծիչներ”, “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակրիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման

գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.S.4.5 Սպեցիֆիկացիայի հիմնավորումը (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղանյութի սպեցիֆիկացիայի հիմնավորումը:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կողմնակի խառնուրդների թեստավորման ուղեցույց. կողմնակի խառնուրդները նոր դեղանյութերում”, “Կողմնակի խառնուրդներ. մնացորդային լուծիչներ”,

“Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցներին “Դեղագրքային նյութերի կողմնակի խառնուրդների հսկումը”

3.2.S.5 Համեմատական (ռեֆերենս) ստանդարտներ կամ նյութեր (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել ռեֆերենս ստանդարտների կամ ռեֆերենս նյութերի վերաբերյալ տեղեկություններ, որոնք կիրառվում են դեղանյութի թեստավորման ընթացքում:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”,

“Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.S.6 Տարա/խցանափակման համակարգ (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է նկարագրել տարա/խցանափակման համակարգ(եր)ը՝ ներառելով առաջնային փաթեթավորման յուրաքանչյուր բաղադրիչի նյութը, ինչպես նաև դրանց սպեցիֆիկացիաները: Սպեցիֆիկացիան պետք է ընդգրկի նկարագրությունը և նույնականությունը (ինչպես նաև կրիտիկական սահմանների գծապատկերները, անհրաժեշտության դեպքում): Առկայության դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել ոչ դեղագրքային մեթոդները (ներառյալ վալիդացիան):

Ոչ ֆունկցիոնալ երկրորդային (օրինակ՝ լրացուցիչ պաշտպանություն չապահովող) փաթեթավորման բաղկացուցիչների համար անհրաժեշտ է ներկայացնել միայն հակիրճ նկարագրությունը: Ֆունկցիոնալ երկրորդային փաթեթավորման բաղադրիչների համար անհրաժեշտ է ներկայացնել լրացուցիչ տեղեկություններ:

Պետք է քննարկվի տարա/խցանափակման նյութի նպատակահարմարությունը նկատի ունենալով, օրինակ, նյութի ընտրությունը, խոնավությունից և լույսից պաշտպանությունը, դեղանյութի և փաթեթանյութի բաղադրամասերի համատեղելիությունը՝ ներառելով փաթեթանյութի կողմից դեղանյութի ներծծումը և հակառակը՝ փաթեթանյութի ներթափանցումը դեղանյութի մեջ և (կամ) փաթեթանյութի բաղադրիչների անվտանգությունը:

3.2.S.7 Կայունություն (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.7.1 Կայունության ամփոփագիրը և եզրակացությունները (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ամփոփել իրականացված ուսումնասիրությունների տեսակի, կիրառված արձանագրությունների, ինչպես նաև ուսումնասիրության արդյունքների մասին տվյալները: Ամփոփագիրը պետք է ներառի, օրինակ՝ հարկադրական քայքայման և սթրեսային

պայմաններում կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքները, ինչպես նաև համապատասխան եզրահանգումներ պահման պայմանների և վերաթեստավորման տվյալների կամ պիտանիության ժամկետի վերաբերյալ:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կայունության թեստավորման ուղեցույցներ. նոր դեղանյութերի և դեղերի կայունության թեստավորումը”, “Կայունության թեստավորումը. նոր դեղանյութերի և դեղերի լուսակայունության թեստավորումը”, “Կայունության տվյալների գնահատումը”, “Գրանցման փաստաթղթերում II դասի փոփոխություններ ներկայացնելու համար կայունության թեստավորման ուղեցույց”, “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը. Կենսատեխնոլոգիական /կենսաբանական արտադրանքի կայունության թեստավորումը”,

Հղում CPMP ուղեցույցներին. “Նորակտիվ նյութի քիմիա”, “Ակտիվ նյութի քիմիա”, “Արտադրանքի ուղեկցող նյութերում ակտիվ նյութի և դեղի պահման պայմանների հայտարարագրման ուղեցույց”, “Հայտնի ակտիվ նյութերի և դրանց համապատասխանող վերջնական արտադրանքների կայունության թեստավորման ուղեցույց”:

3.2.S.7.2 Դեղի գրանցումից հետո կայունության ուսումնասիրության հետ կապված պարտավորությունները և կայունության արձանագրությունը (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղի գրանցումից հետո դեղանյութի կայունության ուսումնասիրության հետ կապված պարտավորությունները և կայունության արձանագրությունը:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կայունության թեստավորման ուղեցույցներ. նոր դեղանյութերի և դեղերի կայունության թեստավորումը”, “Գրանցման փաստաթղթերում II դասի փոփոխություններ ներկայացնելու համար կայունության թեստավորման ուղեցույց”, “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը.

Կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի կայունության թեստավորումը”,

Հղում CPMP ուղեցույցներին. “Հայտնի ակտիվ նյութերի և դրանց համապատասխանող վերջնական արտադրանքների կայունության թեստավորման ուղեցույց”:

3.2.S.7.3 Կայունության տվյալները (անվանումը, արտադրողը)

Կայունության ուսումնասիրության արդյունքները (օրինակ՝ հարկադրական քայքայման և սթրեսային պայմաններում կատարված ուսումնասիրությունների) անհրաժեշտ է ներկայացնել համապատասխան ձևաչափով, ինչպիսիք են աղյուսակները, գրաֆիկական պատկերները, տեքստային նկարագրությունը: Անհրաժեշտ է ներառել նաև կայունության ուսումնասիրության տվյալների ստացման համար անհրաժեշտ անալիտիկ գործընթացների և դրանց վալիդացման վերաբերյալ տեղեկությունները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կայունության թեստավորման ուղեցույցներ. նոր դեղանյութերի և դեղերի կայունության թեստավորումը”, “Կայունության թեստավորումը. նոր դեղանյութերի և դեղերի լուսակայունության թեստավորումը”,

“Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. սահմանումներ և տերմինաբանություն”, “Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիա. մեթոդաբանություն”, “Գրանցման փաստաթղթերում II դասի փոփոխություններ ներկայացնելու համար կայունության թեստավորման ուղեցույց”, “Կայունության տվյալների գնահատումը”, “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը. Կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի կայունության թեստավորումը”,

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Հայտնի ակտիվ նյութերի և դրանց համապատասխանող վերջնական արտադրանքների կայունության թեստավորման ուղեցույց”:

3.2.P ԴԵՂ (ԱՆՎԱՆՈՒՄԸ ԴԵՂԱՁԵՎԸ)

3.2.P.1 Դեղի նկարագրություն և բաղադրություն (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղի նկարագրությունը և բաղադրությունը: Տեղեկատվությունը պետք է ներառի, օրինակ՝

- **Դեղաձևի**² նկարագրությունը:
- Բաղադրությունը, մասնավորապես դեղաձևի բոլոր բաղադրամասերի անվանացանկը և դրանց քանակները՝ ըստ դեղաձևի միավորի (ներառյալ ավելցուկային քանակները, եթե առկա են), բաղադրամասերի հատկությունը (դերը), ինչպես նաև հղումներ դրանց որակի ստանդարտներին (օրինակ՝ դեղագրքային հոդվածներ կամ արտադրողի սպեցիֆիկացիաներ):
- Ուղեկցող լուծիչ(ներ)ի նկարագրությունը և
- Դեղաձևի և, առկայության դեպքում, լուծիչի համար կիրառված տարայի և խցանափակման նյութերի տեսակը:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.2 Դեղագործական մշակում (անվանումը, դեղաձևը)

“Դեղագործական մշակում” բաժինը պետք է պարունակի տեղեկություններ հայտում նախանշված դեղի կիրառման առաջարկին դեղաձևի, բաղադրակազմի, արտադրական գործընթացների, տարա/խցանափակման համակարգի, մանրէաբանական հատկանիշների և օգտագործման հրահանգների համապատասխանությունը հավաստելու նպատակով իրականացված հետազոտությունների վերաբերյալ:

Այս հատվածում նկարագրված ուսումնասիրությունները պետք է տարբերվեն սպեցիֆիկացիաների համաձայն իրականացվող ընթացիկ հսկման թեստերից:

Բացի այդ, այս բաժնում անհրաժեշտ է նկարագրել և հատկանշել բաղադրակազմի և արտադրական գործընթացի այն բնութագրիչները (կրիտիկական ցուցանիշները), որոնք կարող են ազդել սերիայի վերարտադրելիության, դեղի ազդեցության և որակի վրա: Ուղեկցող տվյալները և յուրահատուկ ուսումնասիրությունների արդյունքները, ինչպես նաև հրատարակված գրականության տվյալները կարող են զետեղվել “Դեղագործական մշակում” բաժնում կամ որպես լրացում կցել հավելվածի ձևով: Լրացուցիչ ուղեկցող տվյալներին կարող է հղում կատարվել հայտին կցված նախակլինիկական կամ կլինիկական տվյալների համապատասխան բաժիններում:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին՝ “Դեղագործական արտադրանքի մշակման ուղեցույց”, “Դեղագործական արտադրանքի մշակման հավելված. Մանրէազերծման մեթոդների ընտրության սխեման”, “Կենսատեխնոլոգիական և կենսաբանական արտադրանքների դեղագործական մշակումը. Հավելված Դեղագործական արտադրանքի մշակման ուղեցույց”:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Կենսամարչելիության և կենսահամարժեքության ուսումնասիրության ուղեցույց”:

² Լուծիչի առկայության դեպքում դրա(նց) մասին տեղեկատվությունը պետք է պատշաճ ներկայացնել՝ որպես “P” մասի առանձին ենթաբաժին

3.2.P.2.1 Դեղի բաղադրամասերը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.1.1 Դեղանյութը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է քննարկել դեղանյութի համատեղելիությունը 3.2.P.1. կետում նշված օժանդակ նյութերի հետ: Լրացուցիչ պետք է անդրադառնալ դեղանյութի հիմնական ֆիզիկաքիմիական բնութագրիչների (օրինակ՝ ջրի պարունակության, լուծելիության, մասնիկների մանրացվածության աստիճանի, պոլիմորֆ և կարծր ձևերի) ազդեցությանը դեղի արդյունավետության դրսևորման վրա:

Համակցված դեղերի համար անհրաժեշտ է քննարկել բաղադրամասերի համատեղելիությունը:

3.2.P.2.1.2 Օժանդակ նյութերը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.1. կետում անհրաժեշտ է քննարկել թվարկված օժանդակ նյութերի ընտրությունը, դրանց կոնցենտրացիան, բնութագրիչները, որոնք կարող են ազդեցություն ունենալ դեղի արդյունավետության վրա՝ ելնելով դրանց համապատասխան հատկություններից (դերից):

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Օժանդակ նյութերը դեղի գրանցման դոսյեում”:

3.2.P.2.2 Դեղը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.2.1 Բաղադրակազմի մշակումը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղի մշակման հակիրճ նկարագրությունը՝ հաշվի առնելով նախատեսված կիրառման ուղին և օգտագործումը: Անհրաժեշտ է քննարկել կլինիկական փորձարկումների ենթարկված դեղի բաղադրակազմի և 3.2.P.1 կետում նկարագրված բաղադրակազմի (բաղադրության) միջև եղած տարբերությունները: Անհրաժեշտության դեպքում պետք է ներկայացնել նաև համեմատական in vitro (օրինակ՝ լուծելիության) և համեմատական in vivo (օրինակ՝ կենսահամարժեքության) ուսումնասիրությունների արդյունքները:

3.2.P.2.2.2 Ավելցուկային քանակները (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է հիմնավորել 3.2.P.1. կետում արտադրական բաղադրակազմ(եր) ում նշված ցանկացած ավելցուկային քանակ:

3.2.P.2.2.3 Ֆիզիկաքիմիական և կենսաբանական հատկությունները (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է անդրադառնալ բոլոր այն ցուցանիշներին, որոնք պայմանավորում են դեղի ազդեցությունը, ինչպիսիք են pH-ը, իոնային ուժը, լուծելիությունը, ռեդիսպերսիան, ռեկոնստիտուցիան, մասնիկների մանրացվածության աստիճանը, ագրեգացիան, պոլիմորֆիզմը, ռեոլոգիական հատկությունները, կենսաբանական ակտիվությունը կամ պոտենցիան և(կամ) իմունաբանական ակտիվությունը,:

3.2.P.2.3 Արտադրական գործընթացի մշակումը (անվանումը, դեղաձև)

Անհրաժեշտ է բացատրել 3.2.P3.3. կետում նկարագրված արտադրական գործընթացի ընտրությունը և օպտիմալացումը, մասնավորապես՝ կրիտիկական ասպեկտները: Առկայության դեպքում, պետք է բացատրվի և հիմնավորվի մանրէազերծման մեթոդը:

Անհրաժեշտ է քննարկել հիմնական կլինիկական հետազոտությունների համար դեղերի սերիաների արտադրման և 3.2.P.3.3. կետում նկարագրված արտադրական գործընթացների միջև եղած տարբերությունները, որոնք կարող են ազդել դեղի արդյունավետության վրա:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցին. “Որպես ակտիվ նյութ՝ կենսաբազիլիտիկական ծագման սպիրակուցներ պարունակող դեղերի համեմատելիությունը”:

3.2.P.2.4 Տարա/խցանափակման համակարգը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է քննարկել պահպանման, տեղափոխման (առաքման) և կիրառման համար օգտագործվող տարա/խցանափակման համակարգի (2.P.7. կետում նկարագրված) նպատակահարմարությունը: Այդ քննարկման մեջ պետք է անդրադառնալ, օրինակ՝ նյութերի ընտրությանը, խոնավությունից ու լույսից պաշտպանությանը, դեղաձևի և տարայի/փաթեթանյութի բաղկացուցիչների համատեղելիությանը (ներառելով փաթեթանյութի կողմից դեղանյութի ներծծումը և հակառակը՝ փաթեթանյութի ներթափանցումը դեղանյութի մեջ) և փաթեթանյութի բաղադրամասերի անվտանգությանը և գործունակությանը (ինչպես օրինակ դեղի փաթեթում ընդգրկված բժշկական պարագայի դեղաչափավորման հատկության վերարտադրելիությունը):

3.2.P.2.5 Մանրէաբանական հատկանիշները (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտության դեպքում պետք է քննարկել դեղաձևի մանրէաբանական հատկանիշները՝ ներառելով, օրինակ՝ ոչ ստերիլ արտադրանքի մանրէների թույլատրելի սահմանների թեստավորում չիրականացնելու հիմնավորումը և հակամանրէային կոնսերվանտներ պարունակող արտադրանքներում կոնսերվանտների ընտրությունն ու այդ համակարգերի արդյունավետությունը: Ստերիլ արտադրանքի համար անհրաժեշտ է անդրադառնալ մանրէաբանական աղտոտումը կանխելու նպատակով տարայի փակման համակարգի ամբողջականության ապահովմանը:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Դեղերի կազմում հակաօքսիդանտների և կոնսերվանտների կիրառման ուղեցույց”:

3.2.P.2.6 Համատեղելիությունը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է անդրադառնալ դեղի և լուծիչ(ներ)ի կամ դեղաչափավորման պարագաների հետ համատեղելիությանը (օրինակ՝ լուծույթում դեղանյութի նստվածքի գոյացումը, ներարկման դեղերի սրվակների կողմից դեղանյութի ներծծումը, կայունությունը)՝ փաթեթի մակնշման համար համապատասխան և ուղեկցող տեղեկատվություն ապահովելու նպատակով:

3.2.P.3 Արտադրություն (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.3.1 Արտադրող(ներ)ը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել յուրաքանչյուր արտադրողի (ներառյալ՝ պայմանագրային աշխատանքներ իրականացնողի), անվանումը, հասցեն և պատասխանատվությունը, ինչպես նաև տվյալներ յուրաքանչյուր տարածքի կամ շենքի մասին, որտեղ նախատեսվում է իրականացնել արտադրությունը կամ որակի հսկումը:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Վերջնական դեղաձևի արտադրության ուղեցույց”:

3.2.P.3.2 Սերիայի բաղադրակազմը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել սերիայի բաղադրակազմը, ներառելով դեղաձևի արտադրական գործընթացում կիրառվող բոլոր բաղադրամասերի անվանումների ցանկը, դրանց քանակները յուրաքանչյուր սերիայի համար՝ ներառյալ ավելցուկային քանակները և համապատասխան որակի ստանդարտներին հղումները:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Վերջնական դեղաձևի արտադրության ուղեցույց”:

3.2.P.3.3 Արտադրական գործընթացի և ներարտադրական հսկման նկարագրությունը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրական գործընթացի փուլերի սխեմատիկ գծապատկերը՝ ցույց տալով, թե որ հատվածում են նյութերը մուտք գործում գործընթացի մեջ: Անհրաժեշտ է տարբերակել գործընթացի հսկման, միջանկյալ արտադրանքի թեստավորման կամ վերջնական արտադրանքի հսկման կրիտիկական փուլերը և կետերը:

Անհրաժեշտ է նաև շարադրել արտադրական գործընթացը (ներառյալ՝ փաթեթավորումը), ըստ քայլերի հաջորդականության, և արտադրության մասշտաբը: Նորարարական գործընթացները կամ տեխնոլոգիաները, ինչպես նաև փաթեթավորման գործողությունները, որոնք ուղղակիորեն ազդում են արտադրանքի որակի վրա պետք է նկարագրվեն շատ խորը մանրամասնություններով: Անհրաժեշտ է առնվազն նշել սարքավորումների տեսակը (օրինակ՝ խառնիչ (tuble blender), հոմոգենիզատոր (In-line) և, անհրաժեշտության դեպքում, դրանց աշխատանքային հզորությունը,:

Գործընթացի փուլերը պետք է ունենան համապատասխան ցուցանիշներ, ինչպիսիք են ժամանակը, ջերմաստիճանը կամ pH-ը: Համապատասխան ասոցիատիվ թվային արժեքները պետք է ներկայացվեն որպես սպասվող թույլատրելի տիրույթներ: Կրիտիկական փուլերի թվային տիրույթները պետք է հիմնավորված կերպով ներկայացնել 3.2.P.3.4. կետում: Որոշակի դեպքերում պետք է նշվեն շրջակա միջավայրի պայմանները (օրինակ՝ ցածր խոնավությունը դյուրալույծ արտադրանքների համար):

Նյութերի վերամշակման հնարավորությունը պետք է հիմնավորվի: Այդ հիմնավորմանը օժանդակող ցանկացած տվյալ պետք է նաև նշվի կամ դրան հղում կատարվի այս բաժնում (3.2.P.3.3.):

Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի տարածքների համար, անհրաժեշտության դեպքում, լրացուցիչ տես 3.2.A.1 կետը:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Վերջնական դեղաձևի արտադրության ուղեցույց”:

3.2.P.3.4 Կրիտիկական փուլերի և միջանկյալ արտադրանքի հսկումը (անվանումը, դեղաձևը)

Կրիտիկական փուլեր. Անհրաժեշտ է ներկայացնել 3.2.P.3.3. կետում նշված արտադրական գործընթացների կրիտիկական փուլերում գործընթացի հսկումը երաշխավորելու համար իրականացված թեստերը և ընդունելիության չափանիշները (հիմնավորումներով՝ ներառյալ փորձարարական տվյալները):

Միջանկյալ արտադրանք. Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև արտադրական գործընթացի ժամանակ ստացվող միջանկյալ արտադրանքի որակը և հսկումը:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. Սահմանումներ և տերմինաբանություն”, “Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիա. մեթոդաբանություն”, “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսապրոբիոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Վերջնական դեղաձևի արտադրության ուղեցույց”:

3.2.P.3.5 Գործընթացի վալիդացիան և(կամ) գնահատումը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրական գործընթացի կրիտիկական փուլերի կամ կրիտիկական չափերի (օրինակ՝ ստերիլիզացման կամ ասեպտիկ կամ լցման գործընթացների) վալիդացիայի կամ գնահատման հետազոտությունների նկարագրությունը, փաստաթղթավորումը և արդյունքները: Վիրուսային անվտանգության գնահատումը պետք է ներկայացնել 3.2.A.2. կետում՝ ըստ անհրաժեշտության:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցին. “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսապրոբիոլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Վերջնական դեղաձևի արտադրության ուղեցույց”, “Գործընթացի վալիդացիա”, “Պարամետրիկ բացթողում”:

3.2.P.4 Օժանդակ նյութերի հսկում (անվանումը, դեղաձևը)

Հղում CPMP ուղեցույցներին. “Օժանդակ նյութերը դեղի գրանցման դրայեում”, “Դեղերի կազմում հակաօքսիդանտների և կոնսերվանտների կիրառման ուղեցույց”:

3.2.P.4.1 Սպեցիֆիկացիաները (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել օժանդակ նյութերի սպեցիֆիկացիաները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսափոխակերպման/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.4.2 Անալիտիկ գործընթացները (անվանումը, դեղաձևը)

Ըստ անհրաժեշտության պետք է ներկայացնել օժանդակ նյութերի հսկման ընթացքում կիրառվող անալիտիկ գործընթացները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. Սահմանումներ և տերմինաբանություն”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսափոխակերպման/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.4.3 Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան (անվանումը, դեղաձևը)

Ըստ անհրաժեշտության պետք է ներկայացնել օժանդակ նյութերի հսկման ընթացքում կիրառվող անալիտիկ մեթոդների վալիդացիայի վերաբերյալ տեղեկություններ՝ ներառյալ փորձարարական տվյալները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. Սահմանումներ և տերմինաբանություն”, “Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիա. մեթոդաբանություն”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսափոխակերպման/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.4.4 Սպեցիֆիկացիաների հիմնավորումը (անվանումը, դեղաձևը)

Ըստ անհրաժեշտության, պետք է ներկայացնել օժանդակ նյութերի համար առաջարկված սպեցիֆիկացիաների հիմնավորումները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կողմնակի խառնուրդներ. Մնացորդային լուծիչներ”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսափոխակերպման/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.4.5 Մարդկային կամ կենդանական ծագման օժանդակ նյութերը (անվանումը, դեղաձևը)

Մարդկային կամ կենդանական ծագման օժանդակ նյութերի համար անհրաժեշտ է ներկայացնել պատահական արտաքին ազենտների (մանրէների) վերաբերյալ տվյալներ (օրինակ՝ սկզբնաղբյուրը, սպեցիֆիկացիաները, իրականացված թեստերի նկարագրությունը, վիրուսային անվտանգության): Մանրամասները ներկայացված են 3.2.A.2 կետում:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Մարդկային կամ կենդանական ծագման բջիջների գծից ստացվող կենսափոխակերպման արտադրանքների վիրուսային անվտանգության արժևորումը”, “Կենսափոխակերպման/կենսաբանական արտադրանքի արտադրության մեջ օգտագործվող բջջային սուբստրատի ստացումը և բնութագրումը”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսափոխակերպման/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP/CVMP ուղեցույցին՝ “Մարդու և կենդանիների համար նախատեսված դեղերի միջոցով կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենտների փոխանցման ռիսկերի նվազեցման վերաբերյալ ուղեցույց”:

3.2.P.4.6 Նոր օժանդակ նյութերը (անվանումը, դեղաձևը)

Դեղի բաղադրակազմում առաջին անգամ օգտագործված կամ նոր ընդունման եղանակով կիրառվող օժանդակ նյութերի համար անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրության բոլոր մանրամասները, բնութագիրը, հսկումները՝ կատարելով խաչաձև հղումներ անվտանգությունը հիմնավորող տվյալներին (նախակլինիկական և(կամ) կլինիկական)՝ դեղանյութի համար նախատեսված ձևաչափին համապատասխան (մանրամասները 3.2.A.3 կետում):

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցին՝ “Դեղագործական արտադրանքի մշակման ուղեցույց”,

3.2.P.5 Դեղի հսկում (անվանումը, դեղաձևը)

Հղում CPMP ուղեցույցին՝ “Կերչնական արտադրանքի սպեցիֆիկացիան և հսկման թեստերը”:

3.2.P.5.1 Սպեցիֆիկացիաները (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղի սպեցիֆիկացիան(ները):

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կողմնակի խառնուրդները նոր դեղերում”, “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.5.2 Անալիտիկ գործընթացները (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղի թեստավորման համար կիրառվող անալիտիկ գործընթացների նկարագրությունը:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. սահմանումներ և տերմինաբանություն”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.5.3 Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղի թեստավորման համար անհրաժեշտ անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան՝ ներառյալ փորձարարական տվյալները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. սահմանումներ և տերմինաբանություն”, “Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիա. մեթոդաբանություն”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.5.4 Սերիայի անալիզը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել սերիայի նկարագրությունը և սերիայի անալիզների արդյունքները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կողմնակի խառնուրդները նոր դեղերում”, “Կողմնակի խառնուրդներ. մնացորդային լուծիչներ”, “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.5.5 Կողմնակի խառնուրդների բնութագիրը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել կողմնակի խառնուրդների բնութագիրը, եթե այն չի ներկայացվել “3.2.S.3.2 կողմնակի խառնուրդներ” կետում.

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կողմնակի խառնուրդները նոր դեղերում”, “Կենսատեխնոլոգիական դեղերի որակը. Կենսատեխնոլոգիական/Կենսաբանական արտադրանքների կայունության թեստավորումը”, “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. Նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”, “Սպեցիֆիկացիաներ.

Կենսատեխնոլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.5.6 Սպեցիֆիկացիա(ներ)ի հիմնավորումը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղի առաջարկվող սպեցիֆիկացիա(ներ) հիմնավորումները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կողմնակի խառնուրդները նոր դեղերում”, “Կենսատեխնոլոգիական դեղերի որակը. Կենսատեխնոլոգիական/Կենսաբանական արտադրանքների կայունության թեստավորումը”, “Սպեցիֆիկացիաներ. Կենսատեխնոլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.6 Համեմատական (ռեֆերենս) ստանդարտներ կամ նյութեր (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղի թեստավորման համար անհրաժեշտ ռեֆերենս ստանդարտների կամ ռեֆերենս նյութերի վերաբերյալ տեղեկություններ, եթե դրանք չեն ներկայացվել “3.2.S.5 ռեֆերենս ստանդարտներ կամ նյութեր” կետում:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կենսատեխնոլոգիական դեղերի որակը. Կենսատեխնոլոգիական/Կենսաբանական արտադրանքների կայունության թեստավորումը”, “Սպեցիֆիկացիաներ. Կենսատեխնոլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

3.2.P.7 Տարա/խցանափակման համակարգ (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել տարա/խցանափակման համակարգը՝ ներառելով առաջնային փաթեթի բաղադրիչի նյութերը և դրանց սպեցիֆիկացիաները: Սպեցիֆիկացիան պետք է ընդգրկի նկարագրությունը և նույնականությունը (ինչպես նաև, անհրաժեշտության դեպքում, կրիտիկական սահմանների գծապատկերները):

Առկայության դեպքում, անհրաժեշտ է ներկայացնել ոչ դեղագրքային մեթոդները (ներառյալ՝ վալիդացիան): Ոչ ֆունկցիոնալ երկրորդային փաթեթավորման բաղադրիչների համար (օրինակ՝ որոնք չեն ապահովում լրացուցիչ պաշտպանություն և չեն նախատեսված տեղափոխման համար) անհրաժեշտ է ներկայացնել միայն հակիրճ նկարագրությունը: Ֆունկցիոնալ երկրորդային փաթեթավորման բաղադրիչների համար անհրաժեշտ է ներկայացնել լրացուցիչ տեղեկություններ:

Համապատասխան տեղեկությունները պետք է գրառել 3.2.P.2. կետում:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Պլաստիկ առաջնային փաթեթանյութեր”:

3.2.P.8 Կայունություն (անվանումը, դեղաձևը)

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Կայունության կրճատված թեստավորման ուղեցույց. բրեկետինգ և մատրիքսինգ (սահմանային ցուցանիշներով խմբերի և որոշակի գործոնների համակցությամբ մատրիքսների ձևավորում)”:

3.2.P.8.1 Կայունության ամփոփագիրը և եզրակացությունը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ամփոփել իրականացված ուսումնասիրությունների տեսակի, կիրառված արձանագրությունների, ինչպես նաև ուսումնասիրությունների արդյունքների մասին տվյալները: Ամփոփագիրը պետք է ներառի, օրինակ՝ պահման պայմանների և պիտանիության ժամանակահատվածի վերաբերյալ եզրակացություն, առկայության դեպքում ընդգրկելով նաև դեղի կիրառման ընթացքում պահման պայմանների ու պիտանիության ժամանակահատվածի մասին եզրահանգումները:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կայունության թեստավորման ուղեցույցներ. նոր դեղանյութերի և դեղերի կայունության թեստավորումը”, “Կայունության թեստավորումը. նոր դեղանյութերի և դեղերի լուսակայունության թեստավորումը”, “Կողմնակի խառնուրդները նոր դեղերում”, “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը. Կենսատեխնոլոգիական /կենսաբանական

արտադրանքի կայունության թեստավորումը”, “Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”,

Հղում CPMP ուղեցույցներին. “Հայրնի ակտիվ նյութերի և դրանց համապատասխանող վերջնական արտադրանքների կայունության թեստավորման ուղեցույց”, “Մարդու օգտագործման համար նախատեսված ստերիլ դեղերի առաջին անգամ բացելուց կամ լուծելուց հետո առավելագույն պիպանիության ժամկետի ուղեցույց”, “Արտադրանքին ուղեկցող նյութերում ակտիվ նյութի և դեղի պահման պայմանների հայտարարագրման ուղեցույց”,

”Նորակտիվ նյութի քիմիա”, “Ակտիվ նյութի քիմիա”, “Արտադրանքին ուղեկցող նյութերում ակտիվ նյութի և դեղի պահման պայմանների հայտարարագրման ուղեցույց”, “Հայրնի ակտիվ նյութերի և դրանց համապատասխանող վերջնական արտադրանքների կայունության թեստավորման ուղեցույց”, “Մարդու օգտագործման դեղերի կիրառման ընթացքում կայունության թեստավորման ուղեցույց”:

3.2.P.8.2 Դեղի գրանցումից հետո կայունության ուսումնասիրության հետ կապված պարտավորությունները և կայունության արձանագրությունը (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղի գրանցումից հետո կայունության ուսումնասիրության հետ կապված պարտավորությունները և կայունության արձանագրությունը:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կայունության թեստավորման ուղեցույցներ. նոր դեղանյութերի և դեղերի կայունության թեստավորումը”, “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը. Կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի կայունության թեստավորումը”,

Հղում CPMP ուղեցույցներին. “Հայրնի ակտիվ նյութերի և դրանց համապատասխանող վերջնական արտադրանքների կայունության թեստավորման ուղեցույց”:

3.2.P.8.3 Կայունության տվյալները (անվանումը, դեղաձևը)

Կայունության ուսումնասիրության արդյունքները անհրաժեշտ է ներկայացնել համապատասխան ձևաչափով (օրինակ՝ աղյուսակներ, գրաֆիկական պատկերներ, տեքստային նկարագրություններ): Անհրաժեշտ է ներառել նաև կայունության ուսումնասիրության տվյալների ստացման համար անհրաժեշտ անալիտիկ գործընթացների և դրանց վալիդացման վերաբերյալ տեղեկությունները:

Կողմնակի խառնուրդները բնութագրող տեղեկություններն անհրաժեշտ է լրացնել 3.2.P.5.5. կետում:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կայունության թեստավորման ուղեցույցներ. նոր դեղանյութերի և դեղերի կայունության թեստավորումը”, “Կայունության թեստավորումը. նոր դեղանյութերի և դեղերի լուսակայունության թեստավորումը”, “Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. սահմանումներ և տերմինաբանություն”, “Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիա. մեթոդաբանություն”, “Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակը. կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի կայունության թեստավորումը”,

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Հայրնի ակտիվ նյութերի և դրանց համապատասխանող վերջնական արտադրանքների կայունության թեստավորման ուղեցույց”, “Մարդու օգտագործման դեղերի կիրառման ընթացքում կայունության թեստավորման ուղեցույց”:

3.2.A ՀԱՎԵԼՎԱԾՆԵՐ

3.2.A.1 Տարածքներ և սարքավորումներ (անվանումը, արտադրողը) Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութ.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրական գործընթացի սխեմատիկ գծապատկեր՝ ներառելով ելանյութերի, անձնակազմի, թափոնների և միջանկյալ նյութերի հոսքերը արտադրական տարածքներում և դրանցից դուրս: Տեղեկատվությունը պետք է ընդգրկի

նաև հարակից այն տարածքների կամ սենյակների մասին տվյալներ, որոնք կարևոր նշանակություն ունեն արտադրանքի ամբողջականությունը ապահովելու տեսանկյունից:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցված և մշակման փուլում գտնվող հայտատուի բոլոր այն դեղերի վերաբերյալ տեղեկություններ, որոնք արտադրվում կամ որևէ գործողության են ենթարկվում նույն արտադրատարածքում:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև արտադրանքի հետ շփվող սարքավորումների և դրանց կիրառման վերաբերյալ (առանձնացված թե բազմակի օգտագործման) հակիրճ նկարագրությունը: Ըստ անհրաժեշտության, պետք է ներառել տեղեկատվություն այդ սարքավորումների ու նյութերի նախապատրաստման, մաքրման, մանրէազերծման և պահման վերաբերյալ:

Տեղեկատվությունը պետք է ներառի տվյալներ գործընթացների (օրինակ՝ մաքրման և արտադրության ժամանակացույցի կազմում) և տարածքների նախագծման առանձնահատկությունների (օրինակ՝ տարածքների դասակարգման) վերաբերյալ, որոնք միտված են կանխելու տարածքների և սարքավորումների աղտոտումը և խաչաձև աղտոտումը, երբ իրականացվում են բջիջների բանկի ստեղծման նախապատրաստական աշխատանքներ և արտադրական գործընթացներ:

3.2.A.2 Պատահական ազենտների անվտանգության գնահատումը (անվանումը, դեղաձևը, արտադրողը)

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություն պատահական ազենտների (մանրէների) հետ կապված հնարավոր աղտոտման ռիսկի գնահատման վերաբերյալ:

Ոչ վիրուսային պատահական ազենտների համար

Անհրաժեշտ է ներկայացնել ոչ վիրուսային ծագման պատահական ազենտներից (օրինակ՝ վարակիչ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենտներ, բակտերիաներ, միկոպլազմաներ, սնկեր) խուսափելու և դրանք հսկելու վերաբերյալ մանրամասն տվյալներ: Այս տեղեկատվությունը կարող է ներառել, օրինակ՝ հումքերի և օժանդակ նյութերի հավաստագրման և (կամ) թեստավորման, արտադրական գործընթացի համապատասխան հսկման (նյութերի, գործընթացների և ազենտների) վերաբերյալ տվյալներ:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի արտադրության մեջ օգտագործվող բջջային սուբստրատի ստացումը և բնութագրումը”, “Սպեցիֆիկացիաներ. Կենսատեխնոլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Դեղերի միջոցով կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենտների փոխանցման ռիսկերի նվազեցման վերաբերյալ ուղեցույց”:

Վիրուսային պատահական ազենտների համար.

Անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն տեղեկություններ վիրուսային անվտանգության գնահատման ուսումնասիրությունների վերաբերյալ: Վիրուսային անվտանգության ուսումնասիրությունները պետք է ապացուցեն, որ արտադրությունում կիրառվող նյութերը համարվում են անվտանգ և արտադրության ժամանակ կիրառվում են հնարավոր ռիսկերի թեստավորման, գնահատման և վերացման պատշաճ մոտեցումներ:

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Մարդկային կամ կենդանական ծագման բջիջների գծից ստացվող կենսատեխնոլոգիական արտադրանքների վիրուսային անվտանգության արժևվորումը”, “Կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի արտադրության մեջ օգտագործվող բջջային սուբստրատի ստացումը և բնութագրումը”, “Սպեցիֆիկացիաներ. Կենսատեխնոլոգիական/ կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Վիրուսի վալիդացման ուսումնասիրություններ. Վիրուսների ապակտիվացումը և հեռացումը վալիդացնելու նպատակով կատարվող ուսումնասիրությունների նախագծումը, իրականացումը ու ներկայացումը”:

Կենսաբանական ծագման նյութեր

Անհրաժեշտ է ներկայացնել մարդկային և կենդանական ծագման նյութերի (օրինակ՝ կենսաբանական հեղուկներ, հյուսվածք, օրգան, բջիջների գիծ) վիրուսաբանական անվտանգության գնահատման համար էական տեղեկություններ (տես համապատասխան տեղեկատվությունը 3.2.S.2.3 և 3.2.P.4.5 կետերը): Բջիջների գծի համար անհրաժեշտ է ներկայացնել բջիջների պոտենցիալ վիրուսային աղտոտվածության և բջիջների բանկի վիրուսային որակավորման նպատակով իրականացված ընտրության/սելեկցիայի, թեստավորման և անվտանգության գնահատման վերաբերյալ տեղեկություններ: (Տես համապատասխան տեղեկատվությունը 3.2.S.2.3 կետում):

Թեստավորումը արտադրության համապատասխան փուլերում

Անհրաժեշտ է հիմնավորել արտադրության ընթացքում իրականացված վիրուսաբանական թեստերի ընտրությունը (օրինակ՝ բջիջների *սուբստրատի*, չմշակված բալքի կամ հետ վիրուսային մաքրության թեստավորումը): Տեղեկատվությունը պետք ներառի թեստի տիպը, զգայունությունը և յուրահատկությունը, անհրաժեշտության դեպքում, թեստի հաճախականությունը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրության համապատասխան փուլում արտադրանքի վիրուսային աղտոտվածությունից զերծ լինելու փաստը հաստատող թեստի արդյունքները (տես համապատասխան տեղեկատվությունը 3.2.S.2.4 և 3.2.P.3.4 կետերում):

Չմշակված բալքի վիրուսային թեստավորումը

Անհրաժեշտ է ներկայացնել չմշակված բալքի վիրուսային թեստավորման արդյունքները՝ համաձայն CPMP-ICH Q5A և CPMP-ICH Q6B ուղեցույցների:

Վիրուսային մաքրության ուսումնասիրությունները

Անհրաժեշտ է ներկայացնել վիրուսային մաքրության ուսումնասիրություններ իրականացնելու հիմնավորումը, գործողության պլանը և ուսումնասիրությունների արդյունքներն ու գնահատումը՝ CPMP-ICH Q5A ուղեցույցի համաձայն: Տեղեկատվությունը պետք է ներառի այն տվյալները, որոնք վկայում են կոմերցիոն արտադրական գործընթացի համեմատությամբ ավելի փոքր մասշտաբով մոդելի վալիդությունը, վիրուսային ապակտիվացման կամ հեռացման գործընթացների համապատասխանությունը արտադրական սարքավորումներին և նյութերին, ինչպես նաև արտադրական այն փուլերը, որոնք հարմար են վիրուսներին հեռացնելու կամ ապակտիվացնելու համար (տես համապատասխան տեղեկությունները 3.2.S.2.5 և 3.2.P.3.5 կետերում):

Հղում CPMP-ICH ուղեցույցներին. “Մարդկային կամ կենդանական ծագման բջիջների գծից ստացվող կենսաբանական արտադրանքների վիրուսային անվտանգության արժևավորումը”, “Կենսաբանական/կենսաբանական արտադրանքի արտադրության մեջ օգտագործվող բջջային սուբստրատի ստացումը և բնութագրումը”, “Սպեցիֆիկացիաներ. Կենսաբանական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները”:

Հղում CPMP ուղեցույցին. “Վիրուսի վալիդացման ուսումնասիրություններ. Վիրուսների ապակտիվացումը և հեռացումը վալիդացնելու նպատակով կատարվող ուսումնասիրությունների նախագծումը, իրականացումը ու ներկայացումը”:

3.2.A.3 Օժանդակ նյութեր

Մոդուլ 3.2.R

Տարածաշրջանային տեղեկատվություն Եվրամիության համար

Հայտի R բաժանում ներկայացվում է դեղանյութին (ակտիվ նյութին) կամ դեղին վերաբերող յուրաքանչյուր տարածաշրջանին բնորոշ ցանկացած լրացուցիչ տեղեկություն: Լրացուցիչ ցուցումներ ստանալու նպատակով հայտատուն պետք է ծանոթանա համապատասխան տարածաշրջանային ուղեցույցներին կամ խորհրդակցի տվյալ երկրի դեղերի ոլորտը կարգավորող կազմակերպության հետ:

- **Դեղի արտադրության գործընթացների վալիդացման գծապատկեր**
Հղում CPMP-ICH ուղեցույցին. “Գործընթացների վալիդացման վերաբերյալ ուղեցույց” (CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99)
- **Բժշկական պարագա**
- **Համապատասխանության հավաստագիր (հավաստագրեր)**
- **Դեղեր, որոնք պարունակում են կամ որոնց արտադրական գործընթացներում օգտագործվում են մարդկային կամ կենդանական ծագման նյութեր**

Համապատասխանությունը 2001/83/EC հրահանգի (Մաս I, Մոդուլ 2, 3.2(9) պարբերություն)

հավելված 1-ի, “(9) Հափուկ միջոցառումներ, որոնք ուղղված են կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի փոխանցումը կանխելուն (կենդանիներից ստացվող նյութեր); հայտատուն պետք է հավաստի արտադրության յուրաքանչյուր փուլում կիրառվող նյութերի համապատասխանությունը “Դեղագործական արտադրանքի միջոցով կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի վիրուսի փոխանցման ռիսկերի նվազեցման/նվազագույնի հասցնելու վերաբերյալ ուղեցույց”-ի պահանջներին (ներառյալ՝ փոփոխությունները և լրացումները), որոնք հրապարակվում են հանձնաժողովի կողմից Եվրամիության Պաշտոնական Տեղեկագրում: Վերոնշյալ ուղեցույցին համապատասխանությունը հնարավոր է հավաստել նաև՝ ներկայացնելով Եվրոպայի Խորհրդի Դեղերի որակի և առողջապահության վարչության կողմից փրամադրվող Եվրոպական Դեղագրքի համապատասխան մենագրության հետ համապատասխանության հավաստագիրը (նախընտրելի է) կամ համապատասխան ապացուցողական գիտական տվյալներ:

Այն դեպքերում, երբ դոսյեի Որակի մասում ներկայացվում են համապատասխանությունը հավաստող գիտական տվյալներ, անհրաժեշտ է դրանց անդրադառնալ նաև **Որակի ամփոփագրում** (Մոդուլ 2.3):

Բոլոր հայտերի համար պետք է լրացնել աղյուսակ A-ն. “Կենդանական ծագման նյութեր, որոնց վրա փարածվում է մարդու և կենդանիների համար նախատեսված դեղերի միջոցով կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենտների փոխանցման ռիսկերի նվազեցման վերաբերյալ ուղեցույցը” (տես ներքևում):

Անհրաժեշտ է կցել (առկայության դեպքում) Փոխանցվող սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի (TSE) ազենտի բացակայության համապատասխան հավաստագիրը:

Կենդանական ծագման այն նյութերի համար, որոնց վրա չի տարածվում *“Մարդու և կենդանիների համար նախատեսված դեղերի միջոցով կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենտների փոխանցման ռիսկերի նվազեցման վերաբերյալ ուղեցույցը”*, հայտատուները պետք է լրացնեն աղյուսակ B-ն *“Կենդանական ծագման այլ նյութեր”*:

Այն դեպքերում, երբ ներկայացվում դեղի հայտ, որը պարունակում է կամ որի արտադրության ընթացքում կիրառվում է մարդկային ծագման նյութ, հայտատուն պետք է լրացնի աղյուսակ C-ն՝ ալբումինի կամ այլ մարդկային հյուսվածքներից ստացվող արտադրանքների համար:

Աղյուսակ A: “Կենդանական ծագման նյութեր, որոնց վրա տարածվում է մարդու և կենդանիների համար նախատեսված դեղերի միջոցով կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենսերների փոխանցման ռիսկերի նվազեցման վերաբերյալ ուղեցույցը”ⁱ

Արտադրանքի անվանումը (առևտրային անունը, Միջազգային համընդհանուր անուն/INN)
Հայտատու
Աղյուսակի լրացման ամսաթիվը

Կենդանական ծագման նյութի անվանումը				
Արտադրողի հասցեն և անվանումըⁱⁱ				
Կենդանու տեսակը և հյուսվածքները, որոնցից ստացվել են նյութերը				
Նյութերի սկզբնաղբյուր հանդիսացող կենդանիների ծագման երկիրը				
Կենդանական ծագման նյութերի համապատասխանության (TSE) հավաստագրի առկայության դեպքում նշել հավաստագրի համարը, ամսաթիվը և կցել պատճենըⁱⁱⁱ				
Նյութի կիրառումը	Որպես ակտիվ նյութ			
	Որպես օժանդակ նյութ			
	Որպես ռեագենտ/ սննդային միջավայրի բաղկացուցիչ, որը կիրառվում է արտադրության ընթացքում			
	Որպես ռեագենտ/ սննդային միջավայրի բաղկացուցիչ, որը կիրառվում է նոր գլխավոր բջիջների բանկեր ստեղծելու համար^{iv}			
	Որպես ռեագենտ/ սննդային միջավայրի բաղկացուցիչ, որը կիրառվում աշխատանքային բանկեր ստեղծելու համար			
	Ակտիվ նյութի արտադրության ժամանակ կիրառվող ելանյութ			
	Օժանդակ նյութի արտադրության ընթացքում կիրառվող ելանյութ			
	Այլ՝ ներկայացնել մանրամասներ			

ⁱ “Մարդու և կենդանիների համար նախատեսված դեղերի միջոցով կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենսերների փոխանցման ռիսկերի նվազեցման վերաբերյալ ուղեցույց”, Հունվար, 2004թ.(EMEA/410/01,2-րդ վերանայում) կամ հետագա վերանայված տարբերակներ:

ⁱⁱ Անհրաժեշտ է նշել կենդանական ծագման նյութի արտադրողին, այլ ոչ թե մատակարարին/բրոքերին: Միևնույն նյութի տարբեր արտադրողների առկայության դեպքում անհրաժեշտ է օգտագործել յուրաքանչյուր արտադրողի համար առանձին սյունակներ:

ⁱⁱⁱ 2000թ-ի հունվարի 1-ից, կենդանական ծագման նյութերի արտադրողները կարող են դուրս բերել ներկայացնել Եվրոպայի խորհրդի Դեղերի որակի և առողջապահության վարչություն՝ Եվրոպական դեղագրքի “Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի փոխանցման ռիսկ ներկայացնող արտադրանքներ” հոդվածին համապատասխանության հավաստագրի ձեռք բերելու համար:

^{iv} Գործող գլխավոր բանկեր ստեղծելու համար կիրառվող կենդանիներից ստացված նյութերի տվյալները անհրաժեշտ է ներառել Աղյուսակ B-ում:

Աղյուսակ B: Կենդանական ծագման այլ նյութերⁱ

Արտադրանքի անվանումը (առևտրային անունը, Միջազգային համընդհանուր անուն/INN)
Հայտատու
Աղյուսակի լրացման ամսաթիվը

Նյութի անվանումը				
Արտադրողի անվանումը և հասցեն				
Տիպը և հյուսվածքը, որից ստացվել է նյութը				
Կենդանու ծագման երկիրը,				
Նյութի կիրառումը	Ակտիվ նյութեր			
	Իբրև ընթացիկ արտադրության մեջ կիրառվող ռեագենտ/սննդային միջավայրի բաղկացուցիչ			
	Իբրև բջիջների գլխավոր բանկերի հաստատման համար կիրառվող ռեակտիվների/սննդային բաղկացուցիչ			
	Իբրև աշխատանքային բանկեր հաստատելու համար կիրառվող ռեագենտ/կուլտուրայի բաղկացուցիչներ			
	Ակտիվ նյութի արտադրության մեջ կիրառված ելանյութերը			
	Իբրև օժանդակ նյութ			
	Օժանդակ նյութերի արտադրության մեջ կիրառվող նյութերը			
	Այլ, տրամադրել այլ տեղեկություններ			

ⁱ “Մարդու և կենդանիների համար նախատեսված դեղերի միջոցով կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենտների փոխանցման ռիսկերի նվազեցման վերաբերյալ ուղեցույց”, Հունվար, 2004թ. (EMA/410/01 2-րդ վերանայում) կամ հետագա վերանայված տարբերակներ:

^{iv} Գործող գլխավոր բանկերի հիմնադրամն համար կիրառված ծամող կենդանիներից ստացված նյութերի տվյալները անհրաժեշտ է ներառել Աղյուսակ Բ-ում:

Աղյուսակ C : Ալբումին և այլ մարդկային հյուսվածքներից ստացվող նյութեր

Արտադրանքի անվանումը (առևտրային անունը, Միջազգային համընդհանուր անուն/INN)
Հայտատու
Աղյուսակի լրացման ամսաթիվը

Նյութի անվանումը				
Մատակարարը				
Հյուսվածքը, որից ստացվել է նյութը				
Երկիրը, որտեղ իրականացվել է տրամադրումը				
Արդյո՞ք նյութը ունի Գրանցման թույլտվություն: Եթե այո, ապա նշել երկիրը/ԵՄ անդամը				
Նյութի կիրառումը	Որպես ակտիվ նյութ			
	Իբրև օժանդակ նյութ			
	Իբրև ռեագենտ/կուլտուրայի բաղկացուցիչներ			
	Այլ, խնդրվում է նշել			

Մոդուլ 3.3 Գրականության հղումներ

Առկայության դեպքում, անհրաժեշտ է ապահովել հիմնական գրականության հղումները:

Մոդուլ 3-ի հավելված (լրամշակված 2004թ.-ի հունիսին)

A-Որակի ուղեցույցներին հղումների ցանկ

ԵՄ ուղեցույցներին հղումները նշված են օժանդակելու հայտատուին քիմիական, կենսաբանական և դեղագործական մասերը լրացնելու համար: Այնուամենայնիվ, հայտատուն պարտավոր է երաշխավորել, որ համապատասխան օրենսդրությունն ու ուղեցույցները հաշվի են առնված գրանցման ներկայացվող դոսյեի յուրաքանչյուր հատված կազմելու ընթացքում:

Ներքոհիշյալ ուղեցույցներին հղումները հնարավոր է տեսնել Դեղերի Եվրոպական գործակալության համացանցային կայքում՝ <http://www.emea.eu.int> կամ Հատոր 3A –ում՝ “ԵՄ դեղերը կանոնակարգող օրենսդրություն”-Eudralex, որը հասանելի է Եվրոպական հանձնաժողովի համացանցային կայքում http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm.

Չնայած այն հանգամանքին, որ հավելվածը կանոնավոր կերպով թարմացվում է, հայտատուներին խորհուրդ է տրվում օգտվել Դեղերի Եվրոպական գործակալության համացանցային կայքից՝ ուղեցույցների վերջին տարբերակներին կամ լրացումներին ծանոթանալու համար:

Ընդհանուր ուղեցույցներ

Փաստաթղթի անվանումը	Համարը/վերանայված
Անալիտիկ մեթոդների վալիդացիա. Սահմանումներ և տերմինաբանություն (Q2A)	CPMP/ICH/381/95
Անալիտիկ գործընթացների մեթոդաբանության վալիդացիա (Q2B)	CPMP/ICH/281/95
Դեղագործական արտադրանքի մշակման ուղեցույց	CPMP/QWP/155/96
Փոշի ներշնչումների համար	CPMP/QWP/158/96
Դեղագործական արտադրանքի մշակման մասին ուղեցույցի հավելված. Մանրէազերծման մեթոդի ընտրության սխեման	CPMP/QWP/054/98
Խիրալ ակտիվ նյութերի ուսումնասիրությունը	3CC29a վերանայված 1993թ.
Ռադիոդեղագործական արտադրանքի վերաբերյալ ուղեցույց	3AQ20a վերանայված 1990թ.
Կենսահամարժեքության և կենսամատչելիության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/QWP/1401/98
Պահման պայմանների հայտարարագրման ուղեցույց A՝ դեղին և B՝ ակտիվ նյութին ուղեկցող տեղեկատվական նյութերում	CPMP/QWP/609/96 առաջին վերանայում
Փաթեթի ներդիր թերթիկում օժանդակ նյութերի վերաբերյալ վերանայված ուղեցույց	CPMP/463/00*

Ակտիվ նյութի վերաբերյալ ուղեցույցներ

Փաստաթղթի անվանումը	Համարը/տարբերակը
Ակտիվ նյութի քիմիա (հոկտեմբեր 91)	3AQ5a <i>վերանայված 1987թ.</i>
Նորակտիվ նյութերի քիմիայի ուղեցույց	CPMP/QWP/130/96 <i>առաջին վերանայում*</i>
Շիզոֆրենիայի բուժման համար նախատեսված դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույցի հավելված. Շիզոֆրենիայի համար հաստատված դեղերի դեպո դեղաձևերի մշակման ընթացքում կլինիկական փորձարկումների մեթոդաբանությունը	CPMP/EWP/49/01
Դեղագրքային դեղանյութերում կողմնակի խառնուրդների հսկման վերաբերյալ ուղեցույց. Համապատասխան Եվրոպական դեղագրքի “Դեղագործական նպատակներով կիրառվող դեղանյութեր” ընդհանուր հոդվածին և “Դեղագործական նպատակով կիրառվող դեղանյութերում կողմնակի խառնուրդների հսկում” ընդհանուր գլխին:	CPMP/QWP/1529/04*
Կայունության թեստավորում. Նոր դեղանյութերի և արտադրանքների լուսակայունության թեստավորումը (Q1B)	CPMP/ICH/279/95
Կողմնակի խառնուրդների թեստավորման ուղեցույց. Կողմնակի խառնուրդները նոր դեղանյութերում” (CPMP/ICH/142/95 վերանայում) (Q3A)	CPMP/ICH/2737/99
Կողմնակի խառնուրդներ. մնացորդային լուծիչներ (Q3C)	CPMP/ICH/283/95
“Կողմնակի խառնուրդներ. մնացորդային լուծիչներ” ուղեցույցի համար անհրաժեշտ փաստաթղթեր (Q3C)	CPMP/ICH/1507/02
Կողմնակի խառնուրդների վերաբերյալ ուղեցույց. Մնացորդային լուծիչներ. տետրահիդրոֆուրանի (THF) և N-մեթիլպիրոլիդոնի (NMP) օրական թույլատրելի քանակները (permitted daily exposure-PDE, Q3C(M))	CPMP/ICH/1940/00
Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները (Q6A)	CPMP/ICH/367/96
Կայունության ուսումնասիրության ուղեցույց. Կայունության ուսումնասիրությունը նոր դեղանյութերի և դեղերի համար (Q1A)	CPMP/ICH/2736/99
Դեղերի և դեղանյութերի կայունության թեստավորման պլանի սահմանային ցուցանիշներով խմբերի և որոշակի գործոնների համակցությամբ մատրիցաների ձևավորման վերաբերյալ ուղեցույց (Q1D) – ը փոխարինվել է CPMP/QWP/157/96	CPMP/ICH/4104/00
Կայունության թեստավորման ուղեցույց. Կայունության թեստավորումը շրջանառության մեջ գտնվող ակտիվ նյութի և համապատասխան վերջնական արտադրանքի համար	CPMP/QWP/122/02 <i>առաջին վերանայում*</i>
Գրանցման դոսյեի II Մասում ներկայացվող ակտիվ նյութի վերաբերյալ պահանջների ամփոփագիր	CPMP/QWP/297/97
Ակտիվ նյութի Գլխավոր ֆայլի կազմման գործընթացի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/227/02*

Դեղի վերաբերյալ ուղեցույցներ

Փաստաթղթի անվանումը	Համարը/տարբերակը
Վերջնական արտադրանքի սպեցիֆիկացիա և հսկման թեստեր	3AQ11a վերանայված 1991 թ.-ին
Դեղագործական արտադրանքի արտադրության մեջ կիրառվող էթիլենօքսիդի կիրառման սահմանափակումները	CPMP/QWP/2845/00
Դեղագործական արտադրանքի արտադրության մեջ կիրառվող իոնիզացնող ճառագայթները	3AQ4a վերանայված 1991թ.-ին
Առաջնային փաթեթավորման պլաստիկ փաթեթանյութեր	3AQ10a վերանայված 1994թ. փետրվարին
Դեղագործական արտադրանքների մեջ հակաօքսիդանտների և կոնսերվանտների կիրառման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/115/95
Օժանդակ նյութերը դեղագործական արտադրանքի գրանցման դոսյեում	3AQ91 վերանայված 1994 թ. փետրվարին
Կայունության թեստավորում. նոր դեղանյութերի և դեղերի լուսակայունության թեստավորումը (Q1B)	CPMP/ICH/279/95
Նոր դեղաձևերի կայունության թեստավորման պահանջները(Q1C)	CPMP/ICH/280/95
Կողմնակի խառնուրդները նոր դեղագործական արտադրանքում (Q3B (R))	CPMP/ICH/2738/99
Կողմնակի խառնուրդներ.մնացորդային լուծիչներ(Q3C)	CPMP/ICH/283/95
Կողմնակի խառնուրդներ.մնացորդային լուծիչներ(Q3C) ուղեցույցի համար անհրաժեշտ փաստաթղթեր (Q3C)	CPMP/ICH/1507/02
Սպեցիֆիկացիաներ. քիմիական նյութեր. նորակտիվ նյութերի և նոր դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները (Q6A)	CPMP/ICH/367/96
Կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ուղեցույց: Նորակտիվ նյութերի և դեղագործական արտադրանքի կայունության թեստավորումը(Q1A(R))	CPMP/ICH/2736/99
Վերջնական դեղաձևի արտադրության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/486/95
Մարդու օգտագործման համար նախատեսված ստերիլ դեղերի առաջին անգամ բացելուց կամ լուծելուց հետո առավելագույն պիտանիության ժամկետի ուղեցույց	CPMP/QWP/159/96
Հայտնի ակտիվ բաղադրամասի և վերջնական արտադրանքի կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/556/96
II դասի փոփոխությունների գրանցման համար անհրաժեշտ կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/576/96

Դեղին ուղեկցող տեղեկատվական նյութերում դեղի պահման պայմանների հայտարարագրման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/609/96
Կարգավորված ձերբագատմամբ դեղերի որակի վերաբերյալ ուղեցույց. A ներքին ընդունման, B տրանսդերմալ դեղաձևեր, Մաս I(Որակ)	CPMP/QWP/604/96
Գործընթացի վալիդացիայի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/848/96 EMEA/CVMP/598/99
Մարդու օգտագործման համար նախատեսված դեղագործական արտադրանքի կիրառման ընթացքում կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/2934/99
Վերջնական դեղաձևի պիտանիության ժամանակահատվածի սկզբի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/072/96
Չափանիշային բաց թողնման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/3015/99
Դեղագործական նպատակներով օգտագործվող ջրի որակի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/158/01
Բժշկական գազերի վերաբերյալ ուղեցույց.դեղագործական փաստաթղթեր	CPMP/QWP/1719/00
Ճնշման տակ գտնվող դեղաչափված ներշնչման դեղաձևերի դեղագործական փաստաթղթավորման պահանջների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/2845/00
Մոտ ինֆրակարմիր սպեկտրոսկոպիայի կիրառությունը դեղագործական արդյունաբերության մեջ և նոր տվյալների ու փոփոխությունների ներկայացման պահանջների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/3309/01
Կայունության ուսումնասիրության արժևորում (Q1E)	CPMP/ICH/420/02
Գրանցման ներկայացվող դեղի կայունության ուսումնասիրության տվյալների փաթեթը. Կլիմայական գոտիներ III և IV(Q1F)	CPMP/ICH/421/02
Դեղերի և դեղանյութերի կայունության թեստավորման պլանի սահմանային ցուցանիշներով խմբերի և որոշակի գործոնների համակցությամբ մատրիցաների ձևավորման վերաբերյալ ուղեցույց (Q1D) – ը փոխարինվել է CPMP/QWP/157/96	CPMP/ICH/4104/00
Կայունության թեստավորումը շրջանառության մեջ գտնվող ակտիվ նյութի և համապատասխան վերջնական արտադրանքի համար	CPMP/QWP/122/02 <i>տնային վերանայում*</i>

B- Կենսատեխնոլոգիական ուղեցույցների հղումների ցանկ

ԵՄ ուղեցույցներին հղումները նշված են օժանդակելու հայտատուին քիմիական, կենսաբանական և դեղագործական մասերը լրացնելու համար: Այնուամենայնիվ, հայտատու պարտավոր է երաշխավորել, որ համապատասխան օրենսդրությունն ու ուղեցույցները հաշվի են առնված գրանցման ներկայացվող դոսյեի յուրաքանչյուր հատված կազմելու ընթացքում:

Ներքոհիշյալ ուղեցույցներին հղումները հնարավոր է տեսնել Դեղերի Եվրոպական գործակալության համացանցային կայքում՝ <http://www.emea.eu.int> կամ Հատոր 3A-ում “ԵՄ դեղերը կանոնակարգող օրենսդրություն” – Eudralex, որը հասանելի է Եվրոպական հանձնաժողովի համացանցային կայքում՝ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm.

Չնայած այն հանգամանքին, որ հավելվածը կանոնավոր կերպով թարմացվում է, հայտատուներին խորհուրդ է տրվում օգտվել Դեղերի Եվրոպական գործակալության համացանցային կայքից՝ ուղեցույցների վերջին տարբերակներին կամ լրացումներին ծանոթանալու համար:

Ընդհանուր ուղեցույցներ

Փաստաթղթի անվանումը	Համարը/ փարբերակը
Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով ստացվող դեղերի արտադրությունը և որակի հսկումը	3AB1a, վերանայված 1994թ. դեկտեմբերին
Բիոտեխնոլոգիական գործընթացներով ստացվող ցիտոկինների արտադրությունը և որակի հսկումը	3AB3a, վերանայված 1990թ. փետրվարին
Մոնոկլոնալ հակամարմինների արտադրությունը և որակի հսկումը	3AB4a, վերանայված 1994թ. դեկտեմբերին
Տրանսգենային կենդանիների կիրառումը մարդու համար նախատեսված կենսաբանական դեղերի արտադրության ժամանակ	3AB7a, վերանայված 1994 թ. դեկտեմբերին
Կենսաբանական ծագման նմուշների թեստավորումը	3AB11a
Գենային թերապիայի արտադրանքների որակի հարցերը վեկտորների և գենետիկորեն ձևափոխված սոմատիկ բջիջների արտադրության ժամանակ	3AB6a, վերանայված 1994 թ. դեկտեմբերին
Որպես ակտիվ նյութ կենսատեխնոլոգիական ծագման սպիտակուցներ պարունակող դեղերի համեմատելիության մասին ուղեցույց. Որակի հիմնախնդիրներ	CPMP/BWP/3207/00/ <i>ստաջին վերանայում*</i>
Հորթերի ստամոքսից ստացվող լակտոզ. Ռիսկերի գնահատումը ցուլի սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի համեմատությամբ (BSE)	EMEA/CPMP/571/02
2003/2004 ժամանակաշրջանի համար գրիպի պատվաստանյութի բաղադրակազմի վերաբերյալ ԵՄ վերջին երաշխավորությունները	CPMP/BWP/6011/03

Կրեյցֆելդ-Յակոբի հիվանդության, պլազմայից ու մեզից ստացվող դեղագործական արտադրանքի վերաբերյալ Մարդու օգտագործման դեղերի եվրոպական կոմիտեի հայտարարագիրը	CPMP/BWP/2879/02
Արևմտյան Նեղոսի վիրուսի և պլազմայից ստացվող դեղագործական արտադրանքի վերաբերյալ հայտարարագիրը	CPMP/BWP/3752/03*
Դեղի ընդհանուր բնութագրում կոնյուզացված սպիտակուցների բաղադրության նկարագրության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/3068/03*
Պլազմայից ստացվող դեղերի ընդհանուր բնութագրում և ներդիր թերթիկում փոխանցվող ագենտների մասին նախազգուշացումների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BPWG/BWP/561/03*
Դեղերի եվրոպական գործակալության սեմինարի նյութեր պլազմայից ստացվող դեղերի վիրուսային անվտանգության մասին, առանձնահատուկ ուշադրություն դարձնելով չպատիճավորված վիրուսներին, ներառյալ համապատասխան աշխատանքային խմբերի (BWP, BPWG) եզրահանգումներով և երաշխավորություններով լրացումները	CPMP/BWP/BPWG/4080/00 CPMP/BWP/BPWG/93/01

Ակտիվ նյութի և դեղի վերաբերյալ ուղեցույցներ

Փաստաթղթի անվանումը	Համարը/ փաթեթակը
Վիրուսային վալիդացիայի ուսումնասիրությունների վերաբերյալ ուղեցույցներ. Վիրուսների ապակտիվացման և հեռացման գործընթացների վալիդացման ուսումնասիրությունների պլանը, իրականացումը և ներկայացումը	CPMP/BWP/268/95
Ալերգածին նյութեր պարունակող արտադրանքի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/243/96
Գրիպի պատվաստանյութին ներկայացվող պահանջների ներդաշնակեցման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/214/96
Ապակտիվացված գրիպի պատվաստանյութի բջիջների կուլտուրա. Գրիպի պատվաստանյութի պահանջների ներդաշնակեցման ուղեցույցի հավելված	CPMP/BWP/2490/00
Պանդեմիկ գրիպի պատվաստանյութի գրանցման հայտի դոսյեի կառուցվածքի և բովանդակության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/VEG/4717/03*
Գրիպի նոսրացված կենդանի պատվաստանյութի մշակման ուշադրության արժանի հիմնահարցեր	CPMP/BWP/2289/01
Համակցված պատվաստանյութերի դեղագործական և կենսաբանական բնութագրիչների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/477/97

Կենսատեխնոլոգիական և կենսաբանական դեղերի մշակման վերաբերյալ ուղեցույց . Դեղերի մշակման վերաբերյալ ուղեցույցի հավելված (CPMP/QWP/155/96)	CPMP/BWP/328/99
Մարդու և կենդանիների համար նախատեսված դեղերի միջոցով կենդանական սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ագենտների փոխանցման ռիսկերի նվազեցման վերաբերյալ ուղեցույց	EMA/410/01 2-րդ վերանայում*
Պլազմայից ստացվող դեղագործական արտադրանքի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/269/95, 3-րդ վերանայում*
Մարդու կիրառման համար նախատեսված կենդանական ծագման իմունոգլոբուլինների և իմունաշիճուկների արտադրության և որակի հսկման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/2712/02
Սպեցիֆիկացիաներ. Կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները(Q6B)	CPMP/ICH/365/96
Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակի վերաբերյալ ուղեցույց. Մարդկային կամ կենդանական ծագման բջիջների գծից ստացվող կենսատեխնոլոգիական արտադրանքների վիրուսային անվտանգության արժևորումը(Q5A)	CPMP/ICH/295/95
Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի որակի վերաբերյալ ուղեցույց. Էքսպրեսիայի կառուցվածքային անալիզը՝ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ից ստացվող սպիտակուցային արտադրանքների համար օգտագործվող բջիջներում(Q5B)	CPMP/ICH/139/95
Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքների որակի վերաբերյալ ուղեցույց. Կենսատեխնոլոգիական/Կենսաբանական արտադրանքների կայունության թեստավորումը (Q5C)	CPMP/ICH/138/95
Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքների որակի վերաբերյալ ուղեցույց. Կենսատեխնոլոգիական/կենսաբանական արտադրանքների արտադրության համար նախատեսված բջջային հիմնանյութի ստացումն ու բնութագրումը(Q5D)	CPMP/ICH/294/95
Գեն փոխանցող դեղագործական արտադրանքի որակի, նախակլինիկական ու կլինիկական բնութագրիչների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/3088/99
Մարդու սոմատիկ բջիջներով թերապիայի արտադրանքի արտադրության և որակի հսկման հիմնահարցերը	CPMP/BWP/41450/98
Պատվաստանյութերում թիմերսալի նվազեցման, հեռացման կամ փոխարինման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/2517/00
Մարդու կենսաբանական դեղագործական արտադրանքի արտադրության մեջ կիրառվող ցուլի շիճուկի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/1793/02*

Մարդու պատվաստանյութերին ուղեկցող տեղեկատվության դեղագործական բնութագրիչների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/2758/02*
Հարմարողական ճանապարհով կիրառվող պատվաստանյութերի արտադրության մեջ օգտագործվող ջրի որակի վերաբերյալ հայտարարագիր	CPMP/BWP/1571/02 <i>տոաջին վերանայում*</i>
Պլազմայի գլխավոր ֆայլի(Plasma Master File-PMF) գիտական տվյալներին ներկայացվող պահանջների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/3794/03*
Պլազմայի գլխավոր ֆայլի հավաստագրմանը ներկայացվող պահանջների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/4663/03*
Պատվաստանյութերի անտիգենների գլխավոր ֆայլ. Պատվաստանյութերի անտիգենների գլխավոր ֆայլի հավաստագրմանը ներկայացվող պահանջների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/4548/03*
Պատվաստանյութերի անտիգենների գլխավոր ֆայլի գիտական տվյալներին ներկայացվող պահանջների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BWP/3734/03*
Ծաղկի դեմ պատվաստանյութերի (Vaccinia վիրուսի հիման վրա) մշակումը	EMA/CPMP/1100/02

* Նոր ուղեցույցներ

Մոդուլ 4

Նախակլինիկական հետազոտությունների հաշվետվություններ

Հայտատուների համար ուղեցույց,
Հատոր 2B, ՀՏՓ, Մոդուլ 4

Վերջնական տարբերակ, երկրորդ վերանայում,
2004թ. հուլիսի հրատարակություն

Սույն ուղեցույցը նկարագրում է գրանցման նպատակով դեղերի ոլորտը կարգավորող կազմակերպություններին ներկայացվող դոսյեում նախակլինիկական հետազոտությունների հաշվետվությունների համաձայնեցված ձևաչափը Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթի մեջ: Սույն ուղեցույցը նպատակ չի հետապնդում տրամադրել տեղեկատվություն պահանջվող հետազոտությունների վերաբերյալ: Այն միայն նախանշում է նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալների ներկայացման համապատասխան ձևաչափը:

Առանձին կենդանիների վերաբերյալ տվյալները համապատասխանաբար անհրաժեշտ է ներկայացնել հետազոտությունների հաշվետվություններում կամ այդ հաշվետվությունների հավելվածներում:

4.1 ՄՈԴՈՒԼ 4-Ի ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բովանդակության ցանկ՝ թվարկելով իրականացված բոլոր նախակլինիկական հետազոտությունների հաշվետվությունները և նշելով դրանցից յուրաքանչյուրի տեղակայումը Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթում:

4.2 ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՇՎԵՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Հետազոտությունների հաշվետվությունները պետք է ներկայացված լինեն հետևյալ հերթականությամբ՝

4.2.1 Դեղաբանություն

- 4.2.1.1 Առաջնային դեղադինամիկա
- 4.2.1.2 Երկրորդային դեղադինամիկա
- 4.2.1.3 Անվտանգության դեղաբանություն
- 4.2.1.4 Դեղերի փոխազդեցության դեղադինամիկա

4.2.2 Դեղակինետիկա

- 4.2.2.1 Անալիտիկ մեթոդներ և դրանց վալիդացիաների հաշվետվություններ (առանձին հաշվետվությունների առկայության դեպքում)
- 4.2.2.2 Աբսորբցիա
- 4.2.2.3 Բաշխում
- 4.2.2.4 Նյութափոխանակություն
- 4.2.2.5 Արտազատում
- 4.2.2.6 Դեղերի փոխազդեցության դեղակինետիկա (ոչ կլինիկական)
- 4.2.2.7 Այլ դեղակինետիկական հետազոտություններ

4.2.3 Թունաբանություն

- 4.2.3.1 Միանվագ դեղաչափի թունայնություն (ըստ կենդանու տեսակի և կիրառման ուղու)
- 4.2.3.2 Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն (ըստ կենդանու տեսակի, կիրառման ուղու, տևողության՝ ներառելով հարակից թունակինետիկական գնահատման տվյալները)
- 4.2.3.3 Գենաթունայնություն
 - 4.2.3.3.1 in vitro
 - 4.2.3.3.2 in vivo (ներառելով հարակից թունակինետիկական գնահատման տվյալները)

- 4.2.3.4 Քաղցկեղածնություն (ներառելով հարակից թունակինետիկական գնահատման տվյալները)
 - 4.2.3.4.1 Երկարաժամկետ հետազոտություններ (ըստ կենդանու տեսակի՝ ներառելով միջակայքերի փնտրման ուսումնասիրությունները, որոնք չեն կարող համապատասխանաբար ընդգրկված լինել կրկնվող դեղաչափի թունայնության և դեղակինետիկայի բաժիններում)
 - 4.2.3.4.2 Կարճաժամկետ կամ միջին տևողության հետազոտություններ (ներառյալ՝ միջակայքերի փնտրման ուսումնասիրությունները, որոնք չեն կարող համապատասխանաբար ընդգրկված լինել կրկնվող դեղաչափի թունայնության և դեղակինետիկայի բաժիններում)
 - 4.2.3.4.3 Այլ հետազոտություններ
- 4.2.3.5 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն (ներառյալ՝ միջակայքերի փնտրման ուսումնասիրությունները և հարակից թունակինետիկական գնահատումը), (հետազոտության նախագծի փոփոխման դեպքում անհրաժեշտ է համապատասխանաբար վերաշարադրել հաջորդող ենթավերնագրերը)
 - 4.2.3.5.1 Պտղաբերություն և վաղ սաղմնային զարգացում
 - 4.2.3.5.2 Սաղմնապտղային զարգացում
 - 4.2.3.5.3 Նախածննդյան և հետծննդյան զարգացում՝ ներառյալ մայրական ֆունկցիան
 - 4.2.3.5.4 Հետազոտություններ, որոնց ընթացքում երիտասարդ կենդանիները ստանում են որոշակի դեղաչափ և(կամ) հետազայում ենթարկվում հետազոտման:
- 4.2.3.6 Տեղային տանելիություն
- 4.2.3.7 Թունայնության այլ ուսումնասիրություններ (առկայության դեպքում)
 - 4.2.3.7.1 Անտիգենայնություն
 - 4.2.3.7.2 Իմունաթունայնություն
 - 4.2.3.7.3 Մեխանիկական հետազոտություններ (եթե ընդգրկված չեն այլ բաժնում)
 - 4.2.3.7.4 Կախյալություն
 - 4.2.3.7.5 Մետաբոլիտներ
 - 4.2.3.7.6 Կողմնակի խառնուրդներ
 - 4.2.3.7.7 Այլ

4.3 ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀՂՈՒՄՆԵՐ

Մոդուլ 4-ի հավելված

(2004թ. հունիսի լրամշակում)

Նախակլինիկական ուղեցույցներին հղումների ցանկ

ԵՄ ուղեցույցներին հղումները նշված են օժանդակելու հայտատուին քիմիական, կենսաբանական և դեղագործական մասեր լրացնելու համար: Այնուամենայնիվ, հայտատուն պարտավոր է երաշխավորել, որ համապատասխան օրենսդրությունն ու ուղեցույցները հաշվի են առնված գրանցման դույլի յուրաքանչյուր մաս կազմելու ընթացքում:

Ներքոհիշյալ ուղեցույցներին հղումները հնարավոր է տեսնել Դեղերի եվրոպական գործակալության համացանցային կայքում՝ <http://www.emea.eu.int> կամ Հատոր 3A-ում “ԵՄ դեղերը կանոնակարգող օրենսդրություն”(Eudralex), որը հասանելի է Եվրոպական հանձնաժողովի համացանցային կայքում՝ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm.

Չնայած այն հանգամանքին, որ հավելվածը կանոնավոր կերպով թարմացվում է, հայտատուներին խորհուրդ է տրվում օգտվել Դեղերի եվրոպական գործակալության համացանցային կայքից՝ ուղեցույցների վերջին տարբերակներին կամ լրացումներին ծանոթանալու համար:

Բաժին 4.2.1 Դեղաբանություն

Մարդու օգտագործման համար նախատեսված դեղերի անվտանգության դեղաբանական հետազոտություններ	CPMP/ICH/539/00 (ICH S7A)
Ոչ սիրտանոթային դեղերի QT ինտերվալի երկարացման պոտենցիալի գնահատման ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/SWP/986/96:

Բաժին 4.2.2 Դեղակինետիկա

Նոր դեղերի անվտանգության գնահատման նպատակով դեղակինետիկական և նյութափոխանակային հետազոտություններ կենդանիների վրա	EudraLex, Հատոր 3B
Թունակինետիկա. Համակարգային ազդեցությունների գնահատումը թունաբանական հետազոտությունների ընթացքում	CPMP/ICH/384/95 (ICH S3A)
Դեղակինետիկա. Կրկնվող դեղաչափերի հյուսվածքներում բաշխման հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/385/95 (ICH S3B)

Բաժին 4.2.3 Թունաբանություն

Միանվագ դեղաչափի թունայնության վերաբերյալ ուղեցույց	Eudralex vol. 3B
Կրկնվող դեղաչափերի թունայնության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/SWP/104/99
Կենդանիների վրա քրոնիկ թունայնության թեստավորման տևողության վերաբերյալ ուղեցույց (կրծողների և ոչ կրծողների թունայնության թեստավորում)	CPMP/ICH/300/95 (ICH S4A)
Դեղերի կարգավորիչ գենաթունայնության թեստերի առանձնահատկությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/141/95 (ICH S2A)
Գենաթունայնություն. Դեղերի գենաթունայնության թեստավորման ստանդարտ հավաքածու	CPMP/ICH/174/95 (ICH S2B)
Քաղցկեղաձնության պոտենցիալի վերաբերյալ ուղեցույց	Eudralex հատոր 3B (ենթակա է թարմացման և փոխարինման “Քաղցկեղաձնության պոտենցիալի վերաբերյալ ուղեցույցի” լրամշակված տարբերակով (CPMP/SWP/2877/00)
Քաղցկեղաձնության պոտենցիալի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/SWP/2877/00
Դեղերի քաղցկեղաձնության պոտենցիալի ուսումնասիրության անհրաժեշտության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/140/95 (ICH S1A)
Քաղցկեղաձնություն. Դեղերի քաղցկեղաձնության թեստավորումը	CPMP/ICH/299/95 (ICH S1B)
Դեղաչափի ընտրությունը դեղերի քաղցկեղաձնության ուսումնասիրությունների ժամանակ	CPMP/ICH/383/95 (ICH S1C)
Լրացում «Դեղաչափի ընտրությունը դեղերի քաղցկեղաձնության ուսումնասիրությունների ժամանակ» ուղեցույցին. Սահմանային դեղաչափի ավելացումը և հարակից դեղաչափերը	CPMP/ICH/366/96 (ICH S1C[R])
Մարդու ինսուլինի անալոգների քաղցկեղաձնության պոտենցիալի նախակլինիկական գնահատման ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/SWP/372/01
Քաղցկեղաձնության գնահատման համար գենետիկորեն փոփոխված կենդանիների մոդելների կիրառման վերաբերյալ Դեղերի եվրոպական գործակալության անվտանգության հարցերով աշխատանքային խմբի եզրահանգումներ և խորհուրդներ	CPMP/SWP/2592/02
Վերարտադրողական թունայնություն. վերարտադրելիության վրա դեղերի թունայնության հայտնաբերումը, ներառյալ՝ թունայնությունը վերարտադրման ունակության վրա	CPMP/ICH/386/95(ICH S5A) և CPMP/ICH/136/95(ICH S5B)
Մարդու ինսուլինի անալոգների վերարտադրողական թունայնության գնահատման անհրաժեշտության վերաբերյալ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/SWP/2600/01
Դեղերի տեղային տանելիության նախակլինիկական թեստավորման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/SWP/2145/00

Ընդհանուր ուղեցույցներ

Կենսատեխնոլոգիական ծագման դեղերի անվտանգության նախակլինիկական գնահատումը	CPMP/ICH/302/95 (ICH S6)
Պատվաստանյութերի դեղաբանական և թունաբանական նախակլինիկական թեստավորման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/SWP/465/95
Հակաքաղցկեղային դեղերի նախակլինիկական գնահատման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/SWP/997/96
Կենդանիների վրա կատարվող ուսումնասիրությունների In vitro մոդելներով փոխարինումը	CPMP/SWP/728/95
Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներից բաղկացած կամ դրանք պարունակող մարդու օգտագործման դեղերի հետ կապված շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատման վերաբերյալ ուղեցույց (գտնվում է վերանայման ընթացքում)	EudraLex Հատոր 3B
Լուսասանվտանգության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/SWP/398/01
Միանվագ միկրոդեղաչափերով կլինիկական փորձարկումներին օժանդակելու նպատակով իրականացվող նախակլինիկական հետազոտությունների դիրքորոշման գեկույց	CPMP/SWP/2599/02
Որպես ակտիվ նյութ կենսատեխնոլոգիական ծագման սպիտակուցներ պարունակող դեղերի համեմատելիության վերաբերյալ ուղեցույց. Նախակլինիկական և կլինիկական հիմնահարցերի վերաբերյալ հավելված	CPMP/3097/02*
Մարդու օգտագործման պատվաստանյութերում թիոմերսալի վերաբերյալ վերանայված հայտարարագիր	CPMP/VEG/1194/04 v02*
Պանդեմիկ գրիպի պատվաստանյութի գրանցման հայտի դույնի կառուցվածքի և բովանդակության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/VEG/4717/03*

* Նոր ուղեցույցներ

Մոդուլ 5

Կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններ

Հայտատուների համար ուղեցույց,
Հատոր 2B, ՀՏՓ, Մոդուլ 5

Երկրորդ վերանայում՝ 2004թ. հուլիս

Նախաբան

ICH-ի գործունեության արդյունքում հրատարակվել է կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունների կառուցվածքի և բովանդակության վերաբերյալ ուղեցույցը (E3): Այս փաստաթուղթը պարունակում է ցուցումներ մարդու օգտագործման համար նախատեսված դեղի գրանցման նպատակով Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթի շրջանակներում այդ ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները և այլ կլինիկական տվյալները ներկայացնելու և համապատասխան հղումների վերաբերյալ: Այս բաղադրիչները անհրաժեշտ են գրանցման հայտի նախապատրաստմանը և հայտի փորձաքննությանն օժանդակելու համար:

Այս ուղեցույցը նախատեսված չէ նախանշելու, թե ինչպիսի ուսումնասիրություններ են անհրաժեշտ գրանցման դրական որոշման համար: Այն անդրադառնում է միայն դոսյեում ներկայացվող կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունների համապատասխան կառուցվածքին:

Մոդուլ 5-ում կլինիկական փորձարկումների և հարակից տեղեկատվության մանրամասն կառուցվածքը

Սույն ուղեցույցն առաջարկում է կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունները և հարակից տեղեկատվությունը դոսյեում ներկայացնելու այնպիսի կառուցվածք, որը կհեշտացնի դոսյեի նախապատրաստումն ու դրա գնահատումը, ինչպես նաև կերաշխավորի դրա համապարփակությունը: Հաշվետվությունների տեղակայումը պետք է որոշվի՝ ելնելով ուսումնասիրության առաջնային նպատակներից: Փորձարկման յուրաքանչյուր հաշվետվություն պետք է ներկայացնել միայն մեկ բաժնում: Այն դեպքերում, երբ փորձարկման նպատակները մեկից ավելին են, անհրաժեշտ է կատարել խաչաձև հղումներ տարբեր բաժիններում: Որևէ բաժնի կամ ենթաբաժնի հաշվետվության կամ տեղեկության բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է կատարել գրառում՝ “կիրառելի չէ” կամ “փորձարկում չի կատարվել” բովանդակությամբ:

5.1 ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿԸ

Ուսումնասիրությունների հաշվետվությունների բովանդակության ցանկը պետք է ներկայացնել հետևյալ հերթականությամբ

- 5.1 Մոդուլ 5-ի բովանդակության ցանկ
- 5.2 Բոլոր կլինիկական փորձարկումների աղյուսակային թվարկում
- 5.3 Կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններ
 - 5.3.1 Կենսադեղագործական ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ
 - 5.3.1.1 Կենսամատչելիության (ԿՄ) ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.1.2 Համեմատական ԿՄ և կենսահամարժեքության (ԿՀ) ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.1.3 In vitro-In vivo կոռելյացիայի ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.1.4 Մարդու ներգրավմամբ փորձարկումների ժամանակ կիրառվող կենսանալիտիկ և անալիտիկ մեթոդների հաշվետվություններ
 - 5.3.2 Մարդու կենսանյութերի օգտագործմամբ համապատասխան դեղակինետիկական ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ
 - 5.3.2.1 Պլազմայի սպիտակուցները կապելու ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.2.2 Լյարդում նյութափոխանակության և դեղերի փոխազդեցության ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ
 - 5.3.2.3 Մարդու այլ կենսանյութերի օգտագործմամբ ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ
 - 5.3.3 Մարդու դեղակինետիկական (ԴԿ) ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ
 - 5.3.3.1 Առողջ սուբյեկտների ԴԿ և անհատական տանելիության ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.3.2 Պացիենտների ԴԿ և անհատական տանելիության ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.3.3 Ներքին գործոնների ԴԿ ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.3.4 Արտաքին գործոնների ԴԿ ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.3.5 Պոպուլյացիայի ԴԿ ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.4 Մարդու դեղադինամիկական (ԴԴ) ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ
 - 5.3.4.1 Առողջ սուբյեկտների ԴԴ և ԴԿ/ԴԴ ուսումնասիրության հաշվետվություններ
 - 5.3.4.2 Պացիենտների ԴԴ և ԴԿ/ԴԴ ուսումնասիրության հաշվետվություններ

- 5.3.5 Արդյունավետության և անվտանգության ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ
 - 5.3.5.1 Հայտարարագրված ցուցումներին համապատասխան հսկվող կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններ
 - 5.3.5.2 Չհսկվող կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններ
 - 5.3.5.3 Մեկից ավելի փորձարկումների տվյալների վերլուծությունների հաշվետվություններ
 - 5.3.5.4 Այլ կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններ
- 5.3.6 Դեղի հետզրանցումային կիրառման փորձի հաշվետվություններ
- 5.3.7 Առանձին դեպքի հաշվետվության ձևաթուղթը և պացիենտների անհատական ցանկ

5.4 Գրականության հղումներ

5.2 ԲՈԼՈՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՓՈՐՁԱՐԿՈՒՄՆԵՐԻ ԱՂՅՈՒՍԱԿԱՅԻՆ ԹՎԱՐԿՈՒՄ

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բոլոր կլինիկական փորձարկումների և հարակից տեղեկատվության աղյուսակային ցուցակ: Յուրաքանչյուր փորձարկման համար այդ ցուցակը պետք է ընդհանուր առմամբ, ներառի սույն ուղեցույցի Աղյուսակ 5.1-ում նշված տեղեկությունները: Աղյուսակում կարող է ընդգրկվել նաև այլ տեղեկություն, եթե հայտատուն դա համարում է օգտակար: Փորձարկումների թվարկման հաջորդականությունը պետք է համապատասխանի 5.3 բաժնում ներկայացված հերթականությանը: Այլ մոտեցման կիրառումը անհրաժեշտ է բացատրել աղյուսակի ներածական մասում:

5.3 ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՓՈՐՁԱՐԿՈՒՄՆԵՐԻ ՀԱՇՎԵՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

5.3.1 Կենսադեղագործական ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ

Կենսամատչելիության ուսումնասիրությունների նպատակը դեղից ակտիվ նյութի ձերբազատման մակարդակի և աստիճանի գնահատումն է: Համեմատական ԿՄ կամ ԿՀ ուսումնասիրությունների ժամանակ կարող են կիրառվել դեղակինետիկական, դեղադինամիկական, կլինիկական կամ in vitro լուծելիության նպատակակետերը, ընդ որում դրանք կարող են լինել կամ միանվագ դեղաչափով կամ բազմակի: Այն դեպքերում, երբ ուսումնասիրության առաջնային նպատակն է դեղի դեղակինետիկայի գնահատումը, սակայն այն ներառում է նաև ԿՄ վերաբերյալ տեղեկություններ, ապա ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները պետք է ներկայացնել 5.3.1 բաժնում՝ միաժամանակ հղումներ կատարելով 5.3.1.1 և (կամ) 5.3.1.2 բաժիններում:

5.3.1.1 Կենսամատչելիության (ԿՄ) ուսումնասիրության հաշվետվությունները

Այս բաժնում ներկայացվող ԿՄ ուսումնասիրությունները պետք է ներառեն.

- ներքին ընդունման կարծր դեղաձևերից ակտիվ նյութի ձերբազատման և համակարգային մատչելիության համեմատական ուսումնասիրությունները ներերակային կամ ներքին ընդունման հեղուկ դեղաձևերի կիրառման ժամանակ ակտիվ նյութի համակարգային մատչելիության հետ
- դեղաձևի համամասնության ուսումնասիրությունները և
- սնունդ-ազդեցություն ուսումնասիրությունները:

5.3.1.2 Համեմատական ԿՄ և կենսահամարժեքության (ԿՀ) ուսումնասիրության հաշվետվությունները

Այս բաժնում նկարագրված ուսումնասիրությունների ժամանակ համեմատվում են նմանատիպ դեղագործական արտադրանքներից դեղանյութի ձերբազատման մակարդակը և աստիճանը (օրինակ՝ դեղահատը դեղահատի հետ կամ դեղահատը դեղապատիճի հետ): Համեմատական ԿՄ և ԿՀ ուսումնասիրությունները կարող են ներառել համեմատությունը

- արդյունավետությունը հիմնավորող կլինիկական փորձարկումներում կիրառված և շուկայահանման ենթակա դեղերի միջև,
- արդյունավետությունը հիմնավորող կլինիկական փորձարկումներում և կայունության ուսումնասիրության համար կիրառված դեղերի սերիաների միջև,
- տարբեր արտադրողների նմանատիպ դեղերի միջև:

5.3.1.3 In vitro-In vivo կոռելյացիայի ուսումնասիրության հաշվետվությունները

ԿՄ-ի մասին տեղեկություններ տրամադրող in vitro լուծելիության ուսումնասիրությունը, ներառյալ in vivo կոռելյացիաների հետ in vitro տվյալների հարաբերակցության ուսումնասիրությունները, անհրաժեշտ է տեղադրել 5.3.1.3 բաժնում: Սերիայի որակի հսկման և(կամ) սերիայի բաց թողնման համար կիրառվող in vitro լուծելիության թեստը անհրաժեշտ է ներկայացնել ՀՏՓ-ի Որակի բաժնում:

5.3.1.4 Մարդու ներգրավմամբ փորձարկումների ժամանակ կիրառվող կենսանալիտիկ և անալիտիկ մեթոդների հաշվետվությունները

Կենսադեղագործական ուսումնասիրությունների կամ in vitro լուծելիության ուսումնասիրությունների ժամանակ կիրառվող կենսանալիտիկ և(կամ) անալիտիկ

մեթոդները, պետք է, որպես կանոն, ներկայացնել ուսումնասիրությունների հաշվետվություններում: Այն դեպքերում, երբ մեթոդը կիրառվում է տարբեր ուսումնասիրություններում, մեթոդը և դրա վալիդացիան պետք է ներկայացնել մեկ անգամ 5.3.1.4 բաժնում և կատարել հղում համապատասխան ուսումնասիրությունների առանձին հաշվետվություններում:

5.3.2 Մարդու կենսանյութերի օգտագործմամբ համապատասխան դեղակինետիկական ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները

Մարդու կենսանյութ հասկացությունը կիրառվում է բնութագրելու համար մարդկային ծագման սպիտակուցները, բջիջները, հյուսվածքները կամ նմանատիպ այն նյութերը, որոնք կիրառվում են in vitro կամ ex vivo դեղանյութի դեղակինետիկական հատկանիշները գնահատելու նպատակով, օրինակ՝ մարդու կուլտիվացված հաստաղիքային բջիջները, որոնք կիրառվում են կենսաբանական թաղանթներից թափանցելիության և տեղափոխման գործընթացները գնահատելու համար, ինչպես նաև մարդկային ալբումինը, որը կիրառվում է պլազմայի սպիտակուցների կապումը գնահատելու համար:

Մարդու կենսանյութերից, հատկապես, մեծ կարևորություն է ներկայացնում հեպատոցիտների և(կամ) հեպատիկ միկրոսոմների կիրառությունը՝ նյութափոխանակության ուղիները ուսումնասիրելու և այդ ընթացքում դեղ-դեղ փոխազդեցությունը գնահատելու համար:

Կենսանյութերի կիրառմամբ այն ուսումնասիրությունները, որոնք վերաբերում են այլ հատկություններին (օրինակ՝ ստերիլություն կամ դեղադինամիկա) պետք է տեղադրել ոչ թե Կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունների, այլ՝ Նախակլինիկական ուսումնասիրությունների հաշվետվությունների բաժնում (Մոդուլ 4):

5.3.2.1 Պլազմայի սպիտակուցները կապելու ուսումնասիրության հաշվետվությունները

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել սպիտակուցները կապելու ex vivo ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները: Արյան և(կամ) արյան պլազմայի դեղակինետիկական ուսումնասիրությունների ժամանակ սպիտակուցների կապման տվյալները անհրաժեշտ է ներկայացնել 5.3.3 բաժնում:

5.3.2.2 Լյարդում նյութափոխանակության և դեղերի փոխազդեցության ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել լյարդում նյութափոխանակության և լյարդի հյուսվածքի հետ դեղերի փոխազդեցության ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները:

5.3.2.3 Մարդու այլ կենսանյութերի օգտագործմամբ ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել այլ կենսանյութերի օգտագործմամբ ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները:

5.3.3 Մարդու դեղակինետիկական (ԴԿ) ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ

Առողջ սուբյեկտների և(կամ) պացիենտների վրա դեղի դեղակինետիկայի գնահատումը համարվում է կրիտիկական՝ դեղաչափավորման ռազմավարությունը և տիտրման քայլերը նախանշելու, ինչպես նաև հարակից օգտագործվող դեղի ազդեցությունը կանխատեսելու և դիտարկված դեղադինամիկական տարբերությունները մեկնաբանելու համար:

Գնահատումը պետք է ներկայացնի ամբողջ ժամանակի ընթացքում դեղի նկատմամբ օրգանիզմի պահվածքի նկարագիրը՝ ուշադրությունը կենտրոնացնելով պլազմայում առավելագույն կոնցենտրացիայի (ազդեցության պիկ), կորի տակ գտնվող հատվածի (ընդհանուր ազդեցություն), հեռացման, մայր դեղի և դրա մետաբոլիտների (հատկապես դեղաբանական ակտիվություն ունեցող) կուտակման վրա:

Դեղակինետիկական ուսումնասիրությունները, որոնց հաշվետվությունները պետք է ներառել 5.3.3.1 և 5.3.3.2. բաժիններում, հիմնականում նախատեսված են չափելու

- (1) պլազմայում դեղի կամ դրա մետաբոլիտների կոնցենտրացիաները ժամանակի ընթացքում,
- (2) մեզում կամ կղանքում դեղի կամ դրա մետաբոլիտների կոնցենտրացիաները՝ անհրաժեշտության կամ նպատակահարմարության դեպքում և(կամ)
- (3) դեղի կամ դրա մետաբոլիտների կապվելը սպիտակուցների կամ արյան կարմիր բջիջների հետ:

Հնարավորության դեպքում դեղակինետիկական ուսումնասիրությունները կարող են ներառել մարմնի այլ հյուսվածքներում, օրգաններում կամ հեղուկներում (օրինակ՝ սինովիալ հեղուկ կամ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկ) դեղի բաշխման չափումներ, և այդ ուսումնասիրությունների արդյունքները պետք է համապատասխանաբար ներկայացնել 5.3.3.1 և 5.3.3.2 բաժիններում: Այս ուսումնասիրությունները պետք է բնութագրեն դեղի դեղակինետիկական և ապահովեն արտաբերության, բաշխման, նյութափոխանակության, ինչպես նաև դեղի և դրա ակտիվ մետաբոլիտների դուրս բերման վերաբերյալ տվյալներ՝ առողջ սուբյեկտների և(կամ) պացիենտների մոտ: Զանգվածի հաշվեկշռի և դեղաչափի (օրինակ՝ դեղաչափի համամասնության որոշման) կամ ժամանակի (օրինակ՝ էնզիմների ինդուկցիայի կամ հակամարմինների առաջացման պատճառով) հետ կապված դեղակինետիկական փոփոխությունները առանձնահատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում և պետք է ներառվեն 5.3.3.1 և(կամ) 5.3.3.2 բաժիններում:

Նորմալ և հիվանդ կամավորների մոտ հիմնական դեղակինետիկական նկարագրելուց բացի, դեղակինետիկական ուսումնասիրությունները պետք է նկարագրեն նաև անհատական տատանումների սահմանները: “Օտարերկրյա տվյալների ընդունելիության էթնիկ գործոններ”-ի վերաբերյալ ICH E5 ուղեցույցում այն գործոնները, որոնք կարող են հանգեցնել տարբեր պոպուլյացիաներում դեղի տարբեր ռեակցիաների, դասակարգված են որպես ներքին կամ արտաքին էթնիկ գործոններ: Այս փաստաթղթում դրանք բաժանվում են համապատասխանաբար ներքին գործոնների և արտաքին գործոնների դասերի: Լրացուցիչ ուսումնասիրություններով կարող են գնահատվել նաև ներքին (օրինակ՝ տարիք, սեռ, ռասսա, քաշ, հասակ, հիվանդություն, գենետիկ պոլիմորֆիզմ և օրգանների դիսֆունկցիա) կամ արտաքին (օրինակ՝ դեղ-դեղ փոխազդեցություն, սննդակարգ, ծխել կամ ալկոհոլի օգտագործում) գործոնների հետևանքով դեղակինետիկական փոփոխությունների արդյունքում համակարգային ազդեցության տարբերությունները: Դեղի դրսևորման վրա ներքին և արտաքին գործոնների ազդեցության հետազոտման նպատակով իրականացված դեղակինետիկական ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները անհրաժեշտ է ներկայացնել համապատասխանաբար 5.3.3.3. կամ 5.3.3.4 բաժիններում:

Ի լրումն ստանդարտ բազմակի նմուշներով դեղակինետիկական ուսումնասիրությունների, կլինիկական փորձարկումների ընթացքում եզակի նմուշների հետազոտման վրա հիմնված պոպուլյացիայի դեղակինետիկական վերլուծությունը նույնպես կարող է անդրադառնալ դեղաչափ-ԴԿ-պատասխան ռեակցիա փոխկապակցության տատանումների վրա ներքին

և արտաքին գործոնների ազդեցությանը: Քանի որ պոպուլյացիայում ԴԿ ուսումնասիրության մեթոդները էապես տարբերվում են ստանդարտ ԴԿ ուսումնասիրությունների ժամանակ կիրառվող մեթոդներից, այդ ուսումնասիրությունները պետք է տեղադրել 5.3.3.5 բաժնում:

5.3.3.1 Առողջ սուբյեկտների ԴԿ և անհատական տանելիության ուսումնասիրության հաշվետվությունները

Առողջ սուբյեկտների ԴԿ և անհատական տանելիության ուսումնասիրության հաշվետվությունները անհրաժեշտ է տեղադրել այս բաժնում:

5.3.3.2 Պացիենտների ԴԿ և անհատական տանելիության ուսումնասիրության հաշվետվությունները

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել պացիենտների ԴԿ և անհատական տանելիության ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները:

5.3.3.3 Ներքին գործոնների ԴԿ ուսումնասիրության հաշվետվությունները

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել ներքին գործոնների ազդեցությունը գնահատելու համար իրականացված ԴԿ ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները:

5.3.3.4 Արտաքին գործոնների ԴԿ ուսումնասիրության հաշվետվությունները

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել արտաքին գործոնների ազդեցությունը գնահատելու համար իրականացված ԴԿ հետազոտությունների հաշվետվությունները:

5.3.3.5 Պոպուլյացիայի ԴԿ ուսումնասիրության հաշվետվությունները

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել պոպուլյացիայի ԴԿ ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները, որոնք հիմնված են կլինիկական փորձարկումների (ներառյալ՝ արդյունավետության և անվտանգության փորձարկումները) ընթացքում վերցված եզակի նմուշների վրա:

5.3.4 Մարդու դեղադինամիկական (ԴԴ) ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները

Այս բաժնում անհրաժեշտ է տեղակայել այն ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները, որոնց առաջնային նպատակն է որոշել դեղի ԴԴ ազդեցությունը մարդու օրգանիզմի վրա: Այն ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները, որոնց առաջնային նպատակը արդյունավետության հաստատումն է կամ անվտանգության վերաբերյալ տվյալների կուտակումը, անհրաժեշտ է ներկայացնել 5.3.5 բաժնում:

Այս բաժինը պետք է ներառի հաշվետվություններ՝

- 1) ցանկալի կլինիկական ազդեցությունների (կենսամարկերներ) հետ հայտնի կամ ենթադրյալ առնչություն ունեցող դեղաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունների վերաբերյալ,
- 2) հիմնական կլինիկական ազդեցության կարճաժամկետ ուսումնասիրությունների վերաբերյալ,
- 3) ցանկալի կլինիկական ազդեցության հետ առնչություն չունեցող այլ հատկությունների դեղադինամիկական ուսումնասիրությունների վերաբերյալ: Քանի որ այս դեղաբանական ազդեցությունների և դեղաչափի և(կամ) պլազմայում դեղի կամ դրա մետաբոլիտի կոնցենտրացիայի միջև քանակական կապը սովորաբար մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում, դեղադինամիկական տվյալները հաճախ հավաքվում են դեղաչափից կախված օրգանիզմի պատասխան ռեակցիայի

ուսումնասիրությունների արդյունքում կամ ԴԿ ուսումնասիրությունների ժամանակ դեղի կոնցենտրացիայի վերաբերյալ տվյալների հետ միասին (կոնցենտրացիա-պատասխան ռեակցիա կամ ԴԿ/ԴԴ ուսումնասիրություններ):

Դեղադինամիկական և դեղակինետիկական այն ազդեցությունների փոխկապակցվածությունը, որոնք արձանագրվել են ոչ լավ հսկվող փորձարկումների ժամանակ հաճախ գնահատվում են կիրառելով համապատասխան մոդել և հիմք են ընդունվում հետագա դեղաչափ-պատասխան ռեակցիա ուսումնասիրությունները նախագծելու կամ, որոշ դեպքերում, ենթապոպուլյացիայում կոնցենտրացիայի տարբերությունների ազդեցությունները մեկնաբանելու համար:

Դեղաչափի փնտրման ԴԴ և (կամ) ԴԿ/ԴԴ ուսումնասիրությունները կարող են իրականացվել առողջ սուբյեկտների և(կամ) հիվանդների վրա, ինչպես նաև կարող են համակցվել այնպիսի ուսումնասիրությունների հետ, որոնց նպատակը անվտանգության և կլինիկական ցուցման արդյունավետության գնահատումն է: Առողջ սուբյեկտների վրա իրականացված դեղաչափի փնտրման ԴԴ և (կամ) ԴԿ/ԴԴ ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները պետք է տեղադրել 5.3.4.1. բաժնում, իսկ հիվանդների վրա նման ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները՝ 5.3.4.2. բաժնում:

Որոշ դեպքերում, հիվանդների վրա կատարված ԴԴ ուսումնասիրություններում առկա կարճաժամկետ դեղադինամիկական, դեղաչափի փնտրման և(կամ) ԴԿ/ԴԴ տվյալները կարող են նպաստել արդյունավետության գնահատմանը, քանի որ դրանք ազդում են ընդունելի սուրոգատ մարկերների վրա (օրինակ՝ արյան ճնշում) կամ կլինիկական նպատակակետի վրա (օրինակ՝ ցավի թուլացում): ԴԴ ուսումնասիրությունները կարող են պարունակել նաև կլինիկական անվտանգության կարևոր տեղեկություններ: Երբ այս ուսումնասիրությունները հանդիսանում են անվտանգության կամ արդյունավետության ներկայացման մաս, դրանք դիտարկվում են որպես կլինիկական անվտանգության արդյունավետության ուսումնասիրություններ, որոնք պետք է ներառել 5.3.5 և ոչ թե 5.3.4 բաժնում:

5.3.4.1 Առողջ սուբյեկտների ԴԴ և ԴԿ/ԴԴ ուսումնասիրության հաշվետվությունները
Առողջ սուբյեկտների վրա կատարված թերապևտիկ նպատակներ չհետապնդող ԴԴ և(կամ) ԴԴ/ԴԿ ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները անհրաժեշտ է տեղակայել այս բաժնում:

5.3.4.2 Պացիենտների ԴԴ և ԴԿ/ԴԴ ուսումնասիրության հաշվետվությունները
Հիվանդների ներգրավմամբ ԴԴ և ԴԿ/ԴԴ ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները պետք է ներկայացնել այս բաժնում:

5.3.5 Արդյունավետության և անվտանգության ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ

Այս բաժինը պետք է ներառի դեղի անվտանգության և(կամ)արդյունավետության հետ կապված բոլոր կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունները, որոնք իրականացվել են հովանավորի կողմից, կամ հասանելի են այլ աղբյուրներից՝ ներառյալ բոլոր ավարտված կամ ընթացիկ ուսումնասիրությունները, որոնք վերաբերում են ինչպես հայտարարագրված, այնպես էլ չհայտարարագրված ցուցումներին: Ուսումնասիրության հաշվետվությունները պետք է ներկայացնեն կատարված ուսումնասիրությանը համապատասխան մանրամասնության որոշակի մակարդակ, ինչպես նաև հայտում դրա դերը: ICH E3 ուղեցույցը նկարագրում է անվտանգության և արդյունավետության

ապացույցներին օժանդակող ուսումնասիրությունների ամբողջական հաշվետվությունների բովանդակությունը: Որոշ ուսումնասիրությունների համար կարելի է ներկայացնել կրճատված հաշվետվություններ (տես՝ ICH E3 և առանձին ուղեցույցներն ըստ տարածաշրջանների):

5.3.5. բաժնի շրջանակներում ուսումնասիրությունները պետք է ներկայացնել ըստ նախագծի (հսկվող, չհսկվող), իսկ հսկվող ուսումնասիրությունների համար՝ ըստ հսկման տիպի: Յուրաքանչյուր բաժնի սահմաններում ուսումնասիրությունները պետք է ենթարկվեն հետագա դասակարգման և ներկայացվեն ըստ ուսումնասիրության հաշվետվության տեսակի՝ լիարժեք կամ կրճատ (ICH E3), սկզբում տեղադրելով ամբողջական հաշվետվություններ ունեցող ուսումնասիրությունները: Հովանավորին հասանելի սահմանափակ կամ առանց հետագա տվյալների հրապարակված հաշվետվությունները պետք է տեղակայել այս բաժնի վերջին մասում:

Այն դեպքերում, երբ հայտը ներառում է բազմաթիվ թերապևտիկ ցուցումներ, հաշվետվությունները պետք է ներկայացնել որպես 5.3.5. բաժնի առանձնացված մասեր՝ յուրաքանչյուր ցուցման համար: Այսպիսի դեպքերում, եթե կլինիկական արդյունավետության ուսումնասիրությունը վերաբերում է հայտում ներառված միայն մեկ ցուցման, այն պետք է ներկայացնել համապատասխան 5.3.5 բաժնում, իսկ եթե կլինիկական արդյունավետության ուսումնասիրությունը վերաբերում է մի քանի թերապևտիկ ցուցումների, ապա հաշվետվությունը պետք է տեղակայել առավել համապատասխան 5.3.5 բաժնում և ըստ անհրաժեշտության կատարել հղում 5.3.5-ի այլ բաժիններում, օրինակ՝ բաժին 5.3.5A, բաժին 5.3.5B:

5.3.5.1 Հայտարարագրված ցուցումներին համապատասխան հսկվող կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունները

Հսկվող կլինիկական ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները պետք է հերթագայել ըստ հսկման տիպերի՝

- Պլացեբոյի հսկում (կարող է ներառել այլ հսկման խմբեր, ինչպիսիք են համեմատական ակտիվ նյութ (կոմպարատոր) կամ տարբեր դեղաչափեր),
- Առանց բուժման հսկում,
- Դեղաչափ-պատասխան ռեակցիա (առանց պլացեբոյի),
- Ակտիվ հսկում (առանց պլացեբոյի),
- Արտաքին (պատմական) հսկում, բուժման հսկումից անկախ:

Յուրաքանչյուր հսկման տիպի ժամանակ, երբ հնարավոր է գնահատել դեղի ազդեցությունը, ուսումնասիրությունները պետք է կազմակերպել բուժման տևողությանը համապատասխան: Հայտում առաջադրված ցուցումից բացի այլ ցուցումների հետ կապված ուսումնասիրությունները, որոնք օժանդակում են նախատեսված կիրառման արդյունավետության հիմնավորմանը, պետք է ներառել 5.3.5.1 բաժնում:

Եթե դեղադինամիկական ուսումնասիրությունները նպաստում են արդյունավետության ապացուցմանը, դրանք պետք է ներառել 5.3.5.1 բաժնում: Ուսումնասիրությունների իրականացման հաջորդականությունը չի պայմանավորում դրանց ներկայացման հերթականությունը: Հետևաբար, շուտ կամ ուշ իրականացված պլացեբո հսկվող փորձարկումները պետք է տեղակայվեն 5.3.5.1 բաժնում: Անվտանգության հսկվող փորձարկումների հաշվետվությունները՝ ներառյալ հայտի առարկա չհանդիսացող իրավիճակներում իրականացված ուսումնասիրությունները, նույնպես պետք է

տեղակայվեն 5.3.5.1 բաժնում:

5.3.5.2 Չհսկվող կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունները

Չհսկվող կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունները (օրինակ՝ բաց երկկողմանի տեղեկացվածությամբ անվտանգության ուսումնասիրությունների հաշվետվությունները) պետք է ներառել 5.3.5.2. բաժնում: Սա ներառում է նաև տվյալ հայտի առարկա չհանդիսացող իրավիճակներում իրականացված ուսումնասիրությունները:

5.3.5.3 Մեկից ավելի փորձարկումների տվյալների վերլուծությունների հաշվետվությունները

Հայտի մեջ կարող է անդրադարձ կատարվել բազմաթիվ կլինիկական հարցերի՝ մեկից ավելի փորձարկումների տվյալների վերլուծության միջոցով :

Այդ վերլուծությունների արդյունքները, ընդհանուր առմամբ, պետք է հանրագումարի բերել Կլինիկական ամփոփագրերում, սակայն այդ վերլուծությունների մանրամասն նկարագրությունը և արդյունքների ներկայացումը համարվում է կրիտիկական՝ դրանց մեկնաբանման տեսանկյունից:

Այն դեպքերում, երբ վերլուծությունների մանրամասները շատ ծավալուն են Կլինիկական ամփոփագրերում ներառելու համար, դրանք պետք է ներկայացնել առանձին հաշվետվության տեսքով: Այդ հաշվետվությունները պետք է տեղակայել 5.3.5.3 բաժնում: Այս բաժնում ներկայացման ենթակա հաշվետվությունների օրինակ կարող են հանդիսանալ՝ բոլոր պացիենտների և(կամ) հատուկ ենթապոպուլյացիայի մոտ ազդեցության չափի ընդհանուր գնահատման նպատակով իրականացված արդյունավետության ֆորմալ մետա անալիզի կամ ծավալուն բացատրական վերլուծության հաշվետվությունները, անվտանգության ինտեգրացված վերլուծության հաշվետվությունը, որը գնահատում է այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են անվտանգության տվյալների բազայի համապատասխանությունը, որոշում է կողմնակի երևույթների դրսևորման և անվտանգություն մակարդակը՝ ըստ այնպիսի փոփոխականների, ինչպիսիք են դեղաչափը, ժողովրդագրական ցուցանիշները և հարակից դեղաբուժումը:

Համակցված, ֆորմալ համակցված դիտարկվող կամ այլ համապատասխան կլինիկական փորձարկումների մանրամասն վերլուծությունների հաշվետվությունը և այլ հարակից տեղեկություններ (օրինակ՝ դեղակինետիկական կամ դեղադինամիկական տվյալներ) պետք է տեղակայել այս բաժնում, եթե վերլուծությունը շատ ծավալուն է Կլինիկական ամփոփագրում ներառելու համար:

5.3.5.4 Այլ կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունները

Այս բաժինը կարող է ներառել.

- առաջադրված ցուցումներին համապատասխան կատարված ուսումնասիրությունների միջանկյալ վերլուծությունների հաշվետվություններ,
- անվտանգության հսկվող ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ, որոնք չեն ներկայացվել այլ տեղերում,
- առաջադրված ցուցումներին չվերաբերող հսկվող և չհսկվող ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ,
- դեղի կլինիկական փորձի հրապարակված հաշվետվություններ, որոնք 5.3.5.1 բաժնում ընդգրկված չեն, սակայն, եթե գրականությունը կարևոր է արդյունավետությունը ցուցադրելու կամ հիմնավորելու համար, ապա այն պետք է ներառվի 5.3.5.1 բաժնում,
- ընթացիկ ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ:

5.3.6 Դեղի հետզրանցումային կիրառման փորձի հաշվետվություններ

Տվյալ ժամանակահատվածում շուկայում գտնվող արտադրանքի համար 5.3.6 բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել կիրառման փորձը ամփոփող հաշվետվություններ (ներառյալ՝ անվտանգության բոլոր նշանակալի դիտարկումները):

5.3.7 Առանձին դեպքերի հաշվետվության ձևաթուղթը և պացիենտների անհատական ցանկը

Առանձին դեպքերի հաշվետվության ձևաթղթերը և պացիենտների անհատական տվյալների ցանկը, որոնք նկարագրված են ICH-ի կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունների ուղեցույցի 16.3 և 16.4 հավելվածներում, անհրաժեշտ է տեղակայել այս բաժնում՝ նույն հերթականությամբ, ինչպես ներկայացված են կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունները՝ նշելով փորձարկման ինդեքսը:

5.4 ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀՂՈՒՄՆԵՐ

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել հղված փաստաթղթերի պատճենները՝ ներառյալ կարևոր հրապարակված հոդվածներ, պաշտոնական հանդիպման արձանագրություններ կամ այլ կանոնակարգիչ ցուցումներ կամ խորհրդատվություն: Պետք ներառել Կլինիկական համառոտագրում մեջբերված բոլոր հղումների և Կլինիկական ամփոփագրում կամ Մոդուլ 5-ի 5.3 բաժնում ներկայացված անհատական տեխնիկական հաշվետվություններում առկա կարևոր հղումների պատճենները: Անհրաժեշտ է ներկայացնել միայն մեկ պատճենը՝ յուրաքանչյուր հղման համար: Այն հղումների պատճենները, որոնք ներառնված չեն այս բաժնում, պետք է անմիջապես տրամադրվեն հարցման դեպքում:

Աղյուսակ 5.1. Կլինիկական փորձարկումների ցանկ

Փորձարկման տեսակը	Փորձարկման տարբերակիչ համարը	Փորձարկման հաշվետվության տեղակայումը	Փորձարկման նպատակ(ներ)ը	Ուսումնասիրության նախագիծը և հսկման տեսակը	Թեստավորվող արտադրանքը, դեղաչափավորման ռեժիմը, ընդունման ուղին	Սուբյեկտների թիվը	Առողջ սուբյեկտներ կամ պացիենտի ախտորոշում	Բուժման տևողությունը	Փորձարկման կարգավիճակը, հաշվետվության տեսակը
ԿՄ	001	Հատոր 3, բաժին 1.1, էջ. 183	Բացարձակ ԿՄ IV դեղահատին համեմատ	Խաչաձև փորձարկում	Դեղահատ 50 մգ, միանվագ դեղաչափ, ներքին ընդունում, 10մգ IV	20	Առողջ սուբյեկտներ	Միանվագ դեղաչափ	Ավարտված , կրճատ
ԿՀ	002	Հատոր 4, բաժին 1.2, էջ 254	Համեմատել կլինիկական փորձարկումների և շուկայահանման համար նախատեսված դեղերի բաղադրակազմերը	Խաչաձև փորձարկում	Երկուական դեղահատ, 50մգ, ներքին ընդունում	32	Առողջ սուբյեկտներ	Միանվագ դեղաչափ	Ավարտված, կրճատ
Դեղակինետիկա(ԴԿ)	1010	Հատոր 6, բաժին 3.3, էջ 29	Հետազոտել դեղակինետիկան	Խաչաձև փորձարկում	Դեղահատ, 50 մգ, միանվագ դեղաչափ, ներքին ընդունում	50	Երիկամային անբավարարություն	Միանվագ դեղաչափ	Ավարտված , ամբողջական
Դեղադինամիկա (ԴԴ)	020	Հատոր 6, բաժին 4.2, էջ. 147	Տարածաշրջանային փորձարկումների փոխկապակցում	Պատահական պլացեբո-հսկվող	Դեղահատ, 50 մգ, բազմակի դեղաչափ, ներքին ընդունում, յուրաքանչյուր 8 ժամը մեկ	24 (12-ը դեղ, 12-ը պլացեբո)	Առաջնային գերճնշումով հիվանդներ	2 շաբաթ	Ընթացիկ, միջանկյալ
Արդյունավետություն	035	Հատոր 10, բաժին 5.1, էջ 1286	Երկարաժամկետ, արդյունավետություն և անվտանգություն, պոպուլյացիայի ԴԿ-ի վերլուծություն	Պատահական ակտիվ հսկվող	Դեղահատ, 50 մգ, ներքին ընդունում, յուրաքանչյուր 8 ժամը մեկ	300 (152 -ը թեստ դեղ, 148-ը ակտիվ հսկում)	Առաջնային գերճնշումով հիվանդներ	48 շաբաթ	Ավարտված, ամբողջական

Մոդուլ 5-ի հավելված

(2004թ. հունիսի լրամշակում)

Կլինիկական ուղեցույցներին հղումների ցանկ

ԵՄ ուղեցույցներին հղումները նշված են, որպեսզի օժանդակեն հայտատուին քիմիական, կենսաբանական և դեղագործական մասերը լրացնելու համար: Այնուամենայնիվ, հայտատուն պարտավոր է երաշխավորել, որ համապատասխան օրենսդրությունն ու ուղեցույցները հաշվի են առնված գրանցման դույզի յուրաքանչյուր բաժին կազմելու ընթացքում:

Ներքոհիշյալ ուղեցույցներին հղումները հնարավոր է տեսնել Դեղերի եվրոպական գործակալության համացանցային կայքում <http://www.emea.eu.int> կամ Հատոր 3B –ում և Հատոր 3C–ում “ԵՄ դեղերը կանոնակարգող օրենսդրություն” (Eudralex), որը հասանելի է Եվրոպական հանձնաժողովի համացանցային կայքում http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm

Չնայած այն հանգամանքին, որ հավելվածը կանոնավոր կերպով թարմացվում է, հայտատուներին խորհուրդ է տրվում օգտվել Դեղերի եվրոպական գործակալության համացանցային կայքից՝ ուղեցույցների վերջին տարբերակներին կամ դրանց լրացումներին ծանոթանալու համար:

Փաստաթղթի անվանումը	Համարը/տարբերակը
---------------------	------------------

Ընդհանուր արդյունավետություն

Կլինիկական փորձարկումների հաշվետվությունների կառուցվածքի և բովանդակության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/137/95 (ICH E3)
Պատշաճ կլինիկական գործունեության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/135/95 (ICH E6)
CPMP/ICH/135/95 ուղեցույցի բացատրություններ և մեկնաբանություններ	CPMP/768/97
Կլինիկական փորձարկումների ընդհանուր դրույթների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/291/95 (ICH E8)
Կլինիկական փորձարկումների վիճակագրական սկզբունքների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/363/96 (ICH E9)
Կլինիկական փորձարկումների հսկիչ խմբի ընտրության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/364/96 (ICH E10)

Հայտնի բաղադրամաս պարունակող, տեղային կիրառման, տեղային ազդեցությամբ արտադրանքների նկատմամբ կլինիկական պահանջների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/239/95
Դեղի ֆիքսված համակցությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/240/95
Առավել արդյունավետությունից դեպի պակաս արդյունավետություն անցում կատարելիս քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/482/99
Քննարկման ենթակա հիմնահարցեր 1. մետաանալիզներ պարունակող և 2. մեկ առանցքային ուսումնասիրություն պարունակող հայտերի դեպքում	CPMP/EWP/2330/99
Քննարկման ենթակա հիմնահարցեր բացակայող տվյալների վերաբերյալ	CPMP/EWP/1776/99
Երկարատև կիրառման դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	EudraLex, Հատոր 3C
Խիրալ ակտիվ դեղանյութերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	EudraLex, Հատոր 3C
Կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններում համակարգող հետազոտողի ստորագրության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/2747/00
Կլինիկական փորձարկումներում առկա բազմակի խնդիրներին վերաբերող քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/908/99
Հիմնական միաժամանակյա փոփոխությունների հարմարեցմանը վերաբերող քննարկման ենթակա վերանայված հիմնահարցեր	CPMP/EWP/2863/99
Կարգավորված ձերբազատմամբ դեղերի արդեն գոյություն ունեցող գրանցման հավաստագրի ընդլայնման հայտի ներկայացման համար կլինիկական պահանջներին վերաբերող քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/1875/03*
Որպես ակտիվ նյութ կենսատեխնոլոգիական ծագման սպիտակուցներ պարունակող դեղերի համեմատելիության վերաբերյալ ուղեցույց. նախակլինիկական և կլինիկական խնդիրների վերաբերյալ հավելված	CPMP/3097/02*

Կլինիկական անվտանգություն

Պոպուլյացիայի վրա ազդեցության վերաբերյալ ուղեցույց. պոպուլյացիայի վրա ազդեցության աստիճանը կլինիկական անվտանգությունը գնահատելու համար	CPMP/ICH/375/95 (ICH E1A)
Կլինիկական անվտանգության տվյալների պատշաճ կառավարման վերաբերյալ ուղեցույց. սահմանումներ և ստանդարտներ արագացված հաշվետվությունների համար	CPMP/ICH/377/95 (ICH E2A)
Կլինիկական անվտանգության տվյալների կառավարման վերաբերյալ ուղեցույց. առանձին դեպքերի անվտանգության հաշվետվությունների փոխանցման տվյալների բաղադրիչներ	CPMP/ICH/287/95 (ICH E2B[M])
Կլինիկական անվտանգության տվյալների կառավարման վերաբերյալ ուղեցույց. շուկայում շրջանառվող դեղերի անվտանգության պարբերաբար թարմացված հաշվետվություններ	CPMP/ICH/288/95
Լրացում “կլինիկական անվտանգության տվյալների կառավարում. շուկայում շրջանառվող դեղերի անվտանգության պարբերաբար թարմացված հաշվետվությունների մասին” ուղեցույցին	CPMP/ICH/774/03
Առանձին դեպքերի անվտանգության հաշվետվությունների զեկուցման սպեցիֆիկացիայի էլեկտրոնային փոխանցման վերաբերյալ երաշխավորությունների ուղեցույց	CPMP/ICH/285/95 (ICH M2[M])
Մարդու ներգրավմամբ դեղերի կլինիկական փորձարկումների իրականացման նպատակով նախակլինիկական անվտանգության ուսումնասիրությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/286/95 (ICH M3 [M])
Կյանքին վտանգ չսպառնացող իրավիճակների երկարատև բուժման համար նախատեսված դեղերի վերաբերյալ ուղեցույց	EudraLex, Հատոր 3C
Երկարատև կիրառման համար նախատեսված դեղերի կլինիկական փորձարկումների վերաբերյալ ուղեցույց	EudraLex, Հատոր 3C
Դեղերի հետզրանցումային անվտանգության տվյալների կառավարում. արագացված հաշվետվությունների համար սահմանումների և ստանդարտների վերաբերյալ ICH –ի ուղեցույց (E2D)	CPMP/ICH/3945/03*

Կլինիկական դեղաբանություն

Տղամարդկանց ներգրավմամբ դեղակինետիկական ուսումնասիրությունների վերաբերյալ ուղեցույց	EudraLex, Հատոր 3C
Դեղի գրանցման գործընթացին օժանդակելու համար դեղաչափ – պատասխան ռեակցիա տեղեկատվության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/378/95 (ICH E4)
Օտարերկրյա կլինիկական տվյալների էթնիկ գործոնների ընդունելիության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/289/95 (ICH E5)
Դեղերի փոխազդեցության ուսումնասիրության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/560/95
Կարգավորված ձերբազատմամբ ներքին ընդունման և տրանսդերմալ դեղաձևերի վերաբերյալ ուղեցույց. բաժին II (դեղակինետիկական և կլինիկական գնահատում)	CPMP/EWP/280/96
Կենսամատչելիության և կենսահամարժեքության ուսումնասիրության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/QWP/1401/98

Հատուկ պոպուլյացիաներ

Հատուկ պոպուլյացիային օժանդակելու նպատակով ուսումնասիրությունների վերաբերյալ ուղեցույց. Գերիատրիկ դեղեր	CPMP/ICH/379/95 (ICH E7)
Մանկական պոպուլյացիայում դեղերի կլինիկական փորձարկումների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/ICH/2711/99 (ICH E11)

Կենտրոնական նյարդային համակարգ

Շիզոֆրենիայի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական փորձարկումների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/559/95
Շիզոֆրենիայի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական փորձարկումների վերաբերյալ ուղեցույցի հավելված. շիզոֆրենիայի բուժման համար գրանցված դեղերի դեպո դեղաձևերի մշակման նպատակով կլինիկական փորձարկումների մեթոդաբանությունը	CPMP/EWP/49/01
Քնաբեր դեղերի կլինիկական փորձարկումների վերաբերյալ ուղեցույց	EudraLex , Հատոր 3C
Տարածուն տագնապի, խուճապի ձևով և օրեսսիվ կոմպոզիտիվ խանգարումների բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	EudraLex , Հատոր 3C

Ալցիեյմերի հիվանդության բուժման համար կիրառվող դեղերի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/553/95
Պարկինսոնի հիվանդության բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/563/95
Էպիլեպտիկ խանգարումների բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/566/98 <i>առաջին վերանայում</i>
Ամիոտրոպիկ լատերալ սկլերոզի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/565/98
Բիպոլյար խանգարումների բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/567/98
Բազմակի սկլերոզի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/561/98
Դեպրեսիայի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/518/97 <i>առաջին վերանայում</i>
Նոցիցեպտիվ ցավի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց (լրամշակված տարբերակ)	CPMP/EWP/612/00 <i>առաջին վերանայում</i>
Միգրենի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/788/01*

Սիրտանոթային համակարգ

Գերճնշման բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/238/95 <i>առաջին վերանայում</i>
Հակաառիթմիկ դեղերի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/237/95
Երակների թրոմբոէմբոլիկ հիվանդությունների բուժման ժամանակ կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/563/98
Սրտային անբավարարության բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/235/95 <i>առաջին վերանայում</i>

Կայուն կրծքահեղձուկի բուժման համար կիրառվող հակահեղձուկային դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/234/95
Քրոնիկ ծայրամասային զարկերակային օկլուզիվ հիվանդության բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/714/98
Առանց ST սեգմենտի մշտական բարձրացման սուր կորոնար համախտանիշի բուժման համար նոր դեղերի կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/570/98
Վիրահատության ժամանակ և հետվիրահատական շրջանում երակների թրոմբոէմբոլիաների ռիսկերի կանխման նպատակով կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/707/98
Սուր ինսուլտի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/560/98
Ծայրամասային զարկերակային օկլուզիվ հիվանդության բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/714/98 <i>ատաջին վերանայում</i>
ST սեգմենտի բարձրացմամբ սրտամկանի սուր ինֆարկտ ստացած պացիենտների բուժման համար նախատեսված ֆիբրինոլիտիկ դեղերի կլինիկական մշակման ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/967/01*

Արյունաբանություն/Քաղցկեղ

Միելոսուպրեսիվ կամ միելոաբլատիվ բուժումից հետո վարակների կանխման նպատակով կիրառվող հեմատոպոետիկ աճի գործոնների օգտագործմամբ կատարվող կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/555/95
Ցողունային բջիջների մոբիլիզացման համար կիրառվող հեմատոպոետիկ աճի գործոնի օգտագործմամբ կատարվող կլինիկական հետազոտությունների նպատակակետերի ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/197/99
Տղամարկանց մոտ հակաքաղցկեղային դեղերի գնահատման վերաբերյալ ուղեցույց: Տղամարկանց մոտ հակաքաղցկեղային դեղերի գնահատման վերաբերյալ ուղեցույցի լրացում. մանկական ուռուցքաբանություն	CPMP/EWP/205/95 <i>Երկրորդ վերանայում</i> CPMP/EWP/569/02*

Արյունային ծագման արտադրանքներ

Մարդու պլազմայից ստացվող VIII և IX գործոններ պարունակող արտադրանքների կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BPWG/198/95 <i>առաջին վերանայում</i>
Ռեկոմբինանտ VIII և IX գործոններ պարունակող արտադրանքների կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BPWG/1561/99
Մարդկային ալբումին պարունակող արտադրանքի ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/PHVWP/BPWG/2231/99
Ներերակային և(կամ)միջմկանային Core SPC կիրառման մարդու հակա-D իմունոգլոբուլին պարունակող արտադրանքի ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/BPWG/574/99
Ներերակային կիրառման (IVIg) մարդու նորմալ իմունոգլոբուլինի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BPWG/388/95 <i>առաջին վերանայում</i>
Ներերակային և(կամ)միջմկանային կիրառման մարդու հակա D-իմունոգլոբուլինի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BPWG/575/99
Պլազմայից ստացվող հակաթրոմբին պարունակող արտադրանքների կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BPWG/2220/99
Ենթամաշկային և միջմկանային կիրառման համար նախատեսված մարդու նորմալ իմունոգլոբուլինների կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/BPWG/283/00
Ներերակային կիրառման համար նախատեսված մարդու նորմալ իմունոգլոբուլին (IVIg) պարունակող արտադրանքի ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/BPWG/859/95 <i>առաջին վերանայում</i>
Ենթամաշկային կամ միջմկանային կիրառման համար նախատեսված մարդու նորմալ իմունոգլոբուլին պարունակող արտադրանքի ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/BPWG/282/00
Մարդու պլազմայից ստացված և ռեկոմբինանտ կոագուլյացիայի VII գործոն պարունակող արտադրանքների ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/BPWG/1619/99
Մարդու պլազմայից ստացված և ռեկոմբինանտ կոագուլյացիայի գործոն IX պարունակող արտադրանքի ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/BPWG/1625/99
Պլազմայից ստացված հակաթրոմբին պարունակող արտադրանքի ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/BPWG/3226/99

Միջմկանային կիրառման համար նախատեսված տիզի միջոցով փոխանցվող մարդու էնցեֆալիտի իմունոգլոբուլինի ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/BPWG/3732/02*
Միջմկանային կիրառման համար նախատեսված մարդու փայտացման իմունոգլոբուլինի ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/BPWG/3730/02*
Միջմկանային կիրառման համար նախատեսված մարդու կատաղության իմունոգլոբուլինի ընդհանուր բնութագրի հիմնական դրույթները	CPMP/BPWG/3728/02*

Հակավարակային դեղեր

Նոր պատվաստանյութերի կլինիկական գնահատման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/463/97
Բակտերիալ վարակների բուժման համար ցուցված դեղերի գնահատման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/558/95 <i>առաջին վերանայում *</i>
Հակամանրէային դեղերի “դեղի ընդհանուր բնութագրի” դեղադինամիկական բաժնի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/520/96
ՁԻԱՀ-ի դեմ դեղերի գնահատման ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/602/95 <i>երրորդ վերանայում</i>
ՁԻԱՀ վարակի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական մշակման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/633/02
Դեղի ընդհանուր բնութագրի ընտրված բաժիններում հելիկոբակտեր պիլորիի ոչնչացման միջոցով բուժման նկարագրության ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/863/98
Հակամանրէային դեղերի մշակման ընթացքում դեղակինետիկայի և դեղադինամիկայի վերաբերյալ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/2655/99
Ծաղկի դեմ պատվաստանյութերի (Vaccinia վիրուսի հիման վրա) մշակման վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/1100/02
Ինվազիվ սնկային վարակների նոր ազենտոների կլինիկական արժևորման ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/1343/01
Պանդեմիկ գրիպի պատվաստանյութի գրանցման դույետի կառուցվածքի և բովանդակության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/VEG/4717/03*

Էնդոկրինոլոգիա

Կանանց մոտ պոստմենոպաուզալ օստեոպարոզի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/552/95 <i>առաջին վերանայում</i>
Քաշի վերահսկման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/281/96
Կանանց ներգրավմամբ ստերոիդ հակաբեղմնավորիչ դեղերի կլինիկական հետազոտության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/519/98
Հորմոնների փոխարինմամբ բուժման ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/021/97
Շաքարախտի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/1080/00

Շնչառական համակարգ

Սուր հյուծող շնչառական համախտանիշ ունեցող հիվանդների բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/504/97
Քրոնիկ թոքային օբստրուկտիվ հիվանդություն ունեցող հիվանդների բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/562/98
Ասթմայի բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/2922/01
Բերանային ներշնչման դեղերի կլինիկական փաստաթղթերի նկատմամբ ներկայացվող պահանջների ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/4151/00*

Ռևմատոլոգիա

Քրոնիկ հիվանդությունների բուժման համար կիրառվող դեղեր (ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչ դեղեր պարունակող)	EudraLex, Հատոր 3C
Օստեոարտրիտների բուժման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/784/97
Ռևմատոիդ արթրիտի բուժման համար կիրառվող ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչ դեղերից բացի այլ դեղերի կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/556/95 <i>առաջին վերանայում *</i>

Տարբեր

Կրոնի հիվանդության կառավարման համար կիրառվող դեղերի կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/2284/99
Մաշկի վրա կիրառման համար նախատեսված կորտիկոստերոիդների կլինիկական հետազոտությունները	EudraLex , Հատոր 3C
Ախտորոշման միջոցների գնահատման ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/1119/98
Անմիզապահության բուժման համար նախատեսված դեղերի կլինիկական հետազոտության վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/EWP/18/01
Գրգռված աղիքի համախտանիշի բուժման համար կիրառվող դեղերի գնահատման ժամանակ քննարկման ենթակա հիմնահարցեր	CPMP/EWP/785/97

Դեղերի վերաբերյալ տեղեկություններ

Բենզոդիազեպիններ՝ որպես տագնապամարիչներ և քնաբերներ պարունակող դեղի ընդհանուր բնութագիրը	EudraLex , Հատոր 3B
Անգիոտենզին փոխակերպման էնզիմների ինհիբիտորներ պարունակող դեղի ընդհանուր բնութագիրը	EudraLex , Հատոր 3B
Ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչների սպառողի համար նախատեսված ներդիրը	EudraLex , Հատոր 3B
Հակամանրէային դեղերի ընդհանուր բնութագիրը	EudraLex , Հատոր 3B
Հակաբակտերիալ դեղերի ընդհանուր բնութագիրը	EudraLex , Հատոր 3B

* Նոր ուղեցույցներ

Մոդուլ 2.3

Որակի ամբողջական ամփոփագիր բուսական դեղեր

Ներածություն

2.3.S ԴԵՂԱՆՅՈՒԹ (ԱՆՎԱՆՈՒՄԸ, ԱՐՏԱԴՐՈՂԸ)

2.3.S.1 Ընդհանուր տեղեկություններ (անվանումը, արտադրողը)

2.3.S.2 Արտադրություն (անվանումը, արտադրողը)

2.3.S.3 Բնութագիր (անվանումը, արտադրողը)

Բուսական ծագման դեղանյութերի և բուսական դեղերի համար

Անհրաժեշտ է ներառել առաջարկվող արտադրանքի և արտադրանքին առնչվող դեղանյութերի նկարագրությունը, ընդհանուր հատկությունների ամփոփագիրը, հատկանշական մանրամասները ու բնութագրական տվյալները՝ S 3.1.-ի նկարագրության համաձայն:

Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը պետք է ներառի տվյալներ միկրոօրգանիզմներից ստացվող արտադրանքների պոտենցիալ աղտոտման, պեստիցիդների, թունավոր մետաղների, ռադիոակտիվ աղտոտման, ֆունիգանտների և այլնի մասին:

2.3.S.4 Դեղանյութերի հսկում (անվանումը, արտադրողը)

2.3.S.5 Համեմատական (ռեֆերենս) ստանդարտներ (անվանումը, արտադրողը)

2.3.S.6 Տարա/խցանափակման համակարգ (անվանումը, արտադրողը)

2.3.S.7 Կայունություն (անվանումը, արտադրողը)

Մոդուլ 3

Որակ

**Քիմիական ակտիվ նյութերի և
կենսաբանական դեղերի վերաբերյալ
քիմիա-դեղագործական և
կենսաբանական տվյալներ**

**Հայտատուների համար ուղեցույց, Հատոր 2B,
ՀՏՓ.Մոդուլ 3**

2004թ. հուլիսի հրատարակություն

Ուղեցույցի շրջանակները

3.1 Մոդուլ 3-ի բովանդակության ցանկ

3.2 Հիմնական տվյալներ

3.2.S. ԴԵՂԱՆՅՈՒԹ¹ (ԱՆՎԱՆՈՒՄԸ, ԱՐՏԱԴՐՈՂԸ)

3.2.S.1 Ընդհանուր տեղեկություններ (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.1.1 Անվանակարգը (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բուսական դեղանյութերի անվանակարգի վերաբերյալ տեղեկություններ

- Բույսի բինոմիալ գիտական անվանումը (տեսակը, ենթատեսակը, դասը և հեղինակը) և քիմիատիպը (առկայության դեպքում)
- Բույսի մասերը
- Բուսական դեղանյութի սահմանումը
- Այլ անվանումները (այլ դեղագրքերում նշված հոմանիշներ)
- Լաբորատոր ծածկագիրը:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բուսական պատրաստուկների անվանակարգի վերաբերյալ տեղեկություններ

- Բույսի բինոմիալ գիտական անվանումը (տեսակը, ենթատեսակը, դասը և հեղինակը) և քիմիատիպը (առկայության դեպքում)
- Բույսի մասերը
- Բուսական պատրաստուկի սահմանումը
- Բուսական պատրաստուկի և բուսական դեղանյութի հարաբերակցությունը
- Լուծամզման լուծիչ(ներ)ը
- Այլ անվանումներ (այլ դեղագրքերում նշված հոմանիշներ)
- Լաբորատոր ծածկագիրը:

3.2.S.1.2 Կառուցվածքը (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բուսական դեղանյութի և բուսական պատրաստուկի վերաբերյալ հետևյալ տեղեկությունները (եթե կիրառելի է)

- Ֆիզիկական ձևը
- Հայտնի թերապևտիկ ակտիվությամբ օժտված բաղկացուցիչների կամ մարկերների նկարագրությունը (մոլեկուլային բանաձև, հարաբերական մոլեկուլային զանգված, կառուցվածքային բանաձև՝ ներառյալ հարաբերական և բացարձակ ստերեոքիմիան)
- Այլ բաղադրամաս(եր)

3.2.S.1.3 Ընդհանուր հատկությունները (անվանումը, արտադրողը)

¹ Մեկից ավելի դեղանյութ պարունակող դեղի համար “S” մասի տեղեկատվությունը պետք է ամբողջությամբ ներկայացնել յուրաքանչյուր դեղանյութի համար

3.2.S.2 Արտադրություն (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.2.1 Արտադրող(ներ)ը (անվանումը, արտադրողը)

Քուսական դեղանյութերի համար

Անհրաժեշտ է ներկայացնել յուրաքանչյուր մատակարարի՝ ներառյալ պայմանագրային աշխատանք իրականացնողների անվանումը, հասցեն և պատասխանատվությունը, ինչպես նաև առաջարկվող յուրաքանչյուր տարածք կամ շինություն, որոնք ներգրավված են բուսական դեղանյութի արտադրության/ հավաքման կամ թեստավորման մեջ (եթե կիրառելի է):

Քուսական պատրաստուկների համար

Անհրաժեշտ է ներկայացնել յուրաքանչյուր մատակարարի՝ ներառյալ պայմանագրային աշխատանք իրականացնողների անվանումը, հասցեն և պատասխանատվությունը, ինչպես նաև առաջարկվող յուրաքանչյուր տարածք կամ շինություն, որոնք ներգրավված են բուսական պատրաստուկի արտադրության և թեստավորման մեջ (եթե կիրառելի է):

3.2.S.2.2 Արտադրական և հսկման գործընթացների նկարագրությունը (անվանումը, արտադրողը)

Քուսական դեղանյութերի համար

Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություններ, որոնք համապատասխանաբար նկարագրում են բույսի արտադրությունը և դրա հավաքը ներառյալ՝

- Դեղաբույսի աշխարհագրական ծագումը
- Մշակումը, հավաքը, չորացման և պահպանման պայմանները
- Սերիայի չափը

Քուսական պատրաստուկների համար

Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություններ, որոնք համապատասխանաբար նկարագրում են բուսական պատրաստուկի արտադրությունը ներառյալ՝

- Գործողությունների նկարագրությունը (ներառելով սխեմատիկ գծապատկերները)
- Լուծիչները, ռեագենտները
- Մաքրման փուլերը
- Ստանդարտացումը
- Սերիայի չափը

3.2.S.2.3 Նյութերի հսկումը (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.2.4 Կրիտիկական փուլերի և միջանկյալ արտադրանքների հսկումը (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.2.5 Գործընթացի վալիդացիան և (կամ) գնահատումը (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.2.6 Արտադրական գործընթացի մշակումը (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բուսական դեղանյութերի և պատրաստուկ(ներ)ի (եթե կիրառելի է) մշակման հակիրճ նկարագրությունը՝ հաշվի առնելով առաջարկվող ընդունման եղանակը և կիրառումը: Համապատասխան դեպքերում անհրաժեշտ է քննարկել ուղեկցող գրականության և S1 կետում նկարագրված բուսական դեղանյութերի և պատրաստուկների ֆիտոքիմիական բաղադրակազմերի համեմատական վերլուծության արդյունքները (եթե կիրառելի է):

3.2.S.3 Բնութագիր (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.3.1 Կառուցվածքի մեկնաբանումը և այլ բնութագրիչները (անվանումը, արտադրողը)

Բուսական դեղանյութերի համար

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բուսաբանական, մակրոսկոպիկ, միկրոսկոպիկ, ֆիտոքիմիական բնութագրիչների, ինչպես նաև, անհրաժեշտության դեպքում, կենսաբանական ակտիվության մասին տեղեկություններ:

Բուսական պատրաստուկների համար

Անհրաժեշտ է ներկայացնել ֆիտո և ֆիզիկաքիմիական բնութագրիչների, ինչպես նաև, անհրաժեշտության դեպքում, կենսաբանական ակտիվության մասին տեղեկություններ:

3.2.S.3.2 Կողմնակի խառնուրդները (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.4 Դեղանյութերի հսկում (անվանումը, արտադրողը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բուսական դեղանյութերի և բուսական պատրաստուկների վերաբերյալ տվյալներ:

3.2.S.4.1 Սպեցիֆիկացիան (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.4.2 Անալիտիկ գործընթացները (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.4.2 Անալիտիկ գործընթացները (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.4.3 Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.4.4 Սերիայի անալիզը (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.4.5 Սպեցիֆիկացիայի հիմնավորումը (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.5 Համեմատական (ռեֆերենս) ստանդարտներ կամ նյութեր (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.6 Տարա/խցանափակման համակարգ (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.7 Կայունություն (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.7.1 Կայունության ամփոփագիրը և եզրակացությունները (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.7.2 Դեղի գրանցումից հետո կայունության ուսումնասիրության հետ կապված պարտավորությունները և կայունության արձանագրությունը (անվանումը, արտադրողը)

3.2.S.7.3 Կայունության տվյալները (անվանումը, արտադրողը)

3.2.P ԴԵՂ (ԱՆՎԱՆՈՒՄԸ, ԴԵՂԱԾԵՎԸ)

3.2.P.1 Դեղի նկարագրություն և բաղադրություն (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2 Դեղագործական մշակում (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.1 Դեղի բաղադրամասերը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.1.1 Դեղանյութը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.1.2 Օժանդակ նյութերը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.2 Դեղը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.2.1 Բաղադրակազմի մշակումը (անվանումը, դեղաձևը)

Բուսական դեղերի համար

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բուսական դեղի մշակման հակիրճ նկարագրությունը՝ հաշվի առնելով առաջարկվող ընդունման եղանակը և կիրառումը:

Համապատասխան դեպքերում անհրաժեշտ է քննարկել ուղեկցող գրականության և P1 կետում նկարագրված բուսական դեղերի ֆիտոքիմիական բաղադրակազմերի համեմատական վերլուծության արդյունքները:

3.2.P.2.2.2 Ավելցուկային քանակները (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.2.3 Ֆիզիկաքիմիական և կենսաբանական հատկությունները (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.3 Արտադրական գործընթացի մշակումը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.4 Տարա/խցանափակման համակարգը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.5 Մանրէաբանական հատկանիշները (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.2.6 Համատեղելիությունը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.3 Արտադրություն (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.3.1 Արտադրող(ներ)ը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.3.2 Սերիայի բաղադրակազմը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.3.3 Արտադրական գործընթացի և ներարտադրական հսկման նկարագրությունը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.3.4 Կրիտիկական փուլերի և միջանկյալ արտադրանքի հսկումը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.3.5 Գործընթացի վալիդացիան և(կամ) գնահատումը (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.4 Օժանդակ նյութերի հսկում (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.4.1 Սպեցիֆիկացիաները (անվանումը, դեղաձևը)

3.2.P.4.2 Անալիտիկ գործընթացները (անվանումը, դեղաձևը)

- 3.2.P.4.3 Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.4.4 Սպեցիֆիկացիաների հիմնավորումը (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.4.5 Մարդկային կամ կենդանական ծագման օժանդակ նյութերը (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.4.6 Նոր օժանդակ նյութերը (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.5 Դեղի հսկում (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.5.1 Սպեցիֆիկացիաները (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.5.2 Անալիտիկ գործընթացները (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.5.3 Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.5.4 Սերիայի անալիզը (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.5.5 Կողմնակի խառնուրդների բնութագիրը (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.5.6 Սպեցիֆիկացիա(ներ)ի հիմնավորումը (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.6 Համեմատական (ռեֆերենս) ստանդարտներ կամ նյութեր (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.7 Տարա/խցանափակման համակարգ (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.8 Կայունություն (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.8.1 Կայունության ամփոփագիրը և եզրակացությունը (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.8.2 Դեղի գրանցումից հետո կայունության ուսումնասիրության հետ կապված պարտավորությունները և կայունության արձանագրությունը (անվանումը, դեղաձևը)
- 3.2.P.8.3 Կայունության տվյալները (անվանումը, դեղաձևը)

ՄՈԴՈՒԼ 3.2.R

Տարածաշրջանային տեղեկատվություն Եվրամիության համար

Հայտի R բաժանում ներկայացվում է դեղանյութին/ակտիվ նյութին և (կամ) դեղին վերաբերող յուրաքանչյուր տարածաշրջանին բնորոշ ցանկացած լրացուցիչ տեղեկություն: Լրացուցիչ ցուցումներ ստանալու նպատակով հայտատուն պետք է ծանոթանա համապատասխան տարածաշրջանային ուղեցույցներին կամ խորհրդակցի տվյալ երկրի դեղերի ոլորտը կարգավորող կազմակերպության հետ:

- **Դեղի արտադրության գործընթացների վալիդացման գծապատկեր**
- **Բժշկական պարագա**
- **Համապատասխանության հավաստագիր (հավաստագրեր)**
- **Դեղեր, որոնք պարունակում են կամ որոնց արտադրական գործընթացներում օգտագործվում են մարդկային կամ կենդանական ծագման նյութեր**

Համապատասխանությունը 2001/83/EC հրահանգի (Մաս 1, Մոդուլ 2, 3.2(9)պարբերություն) հավելված 1-ին

Մոդուլ 3.3 Գրականության հղումներ

Մոդուլ 3-ի հավելված

(Լրամշակված 2003թ. հունիսին)

- A. Որակի ուղեցույցներին հղումների ցանկ**
Ընդհանուր ուղեցույցներ
Ակտիվ նյութի վերաբերյալ ուղեցույցներ
Դեղի ուղեցույցներ

B. Կենսատեխնոլոգիական ուղեցույցների ցանկ

C. Բուսական դեղերի վերաբերյալ ուղեցույցների ցանկ

Փաստաթղթի անվանումը	Համարը/տարբերակը
Բուսական դեղերի որակի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/2819/00 EMA/CVMP/814/00
Սպեցիֆիկացիաներ. բուսական դեղանյութերի, բուսական պատրաստուկների և բուսական դեղերի թեստավորման գործընթացները և ընդունելիության չափանիշները	CPMP/QWP/2820/00 EMA/CVMP/815/00
Դեղագործական նպատակներով կիրառվող ջրի որակի վերաբերյալ ուղեցույց	CPMP/QWP/158/01 EMA/CVMP/115/01)