

Информация для заявителей о требованиях к материалам регистрационных досье на лекарственные препараты для ветеринарного применения

Для производителей отечественных и зарубежных фармакологических и биологических лекарственных средств, желающих их зарегистрировать в Российской Федерации, в ФГБУ «ВГНКИ» разработаны требования к материалам регистрационных досье на фармакологические и иммунологические лекарственные препараты. Эти требования гармонизированы с европейскими стандартами и будут способствовать предъявлению одинаковых подходов к отечественным и зарубежным заявителям.

ГЛАВА I

Требования к регистрационным материалам на фармакологические лекарственные препараты

ЧАСТЬ I – ОБЩАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

IA. ОБЩИЕ ДАННЫЕ.

Этот раздел должен содержать следующие документы:

1. Заявление о регистрации.
2. Опись документов регистрационного досье.

IB. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

I B1 – ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Представляется проект инструкции по применению лекарственного препарата

I B2 – МАКЕТ ЭТИКЕТКИ И УПАКОВКИ.

Представляется макет этикетки (этикеток) на русском языке, первичной упаковки и, при наличии, макет (макетов) вторичной упаковки.

Допускается представление макетов этикетки и упаковки в черно-белом варианте с обязательством представить фактические макеты, с которыми лекарственное средство или кормовая добавка будут находиться в обращении, к моменту принятия решения о регистрации лекарственного препарата или.

I B3 – СВЕДЕНИЯ О РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Представляются сведения о регистрации лекарственного препарата в других странах и возможных более ранних регистрациях в РФ или СССР.

ИС – РЕЗЮМЕ II, III, IV ЧАСТЕЙ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ.

ИС1. РЕЗЮМЕ ЧАСТИ II ДОСЬЕ – ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ.

В этом разделе представляется обоснование лекарственной формы лекарственного препарата, а также представляется информации о производстве и контроле качества лекарственного препарата.

1.1. Характеристика лекарственного препарата или.

а) Химическая структура действующего (их) вещества (в).

б) Физико-химические свойства действующего (их) вещества (в) и характеристики лекарственной формы, которые могут повлиять на безопасность, фармакокинетические параметры и клиническую эффективность.

в) Показания к применению.

г) Меры предосторожности и побочные эффекты.

1.2. Состав лекарственного препарата или.

а) Обоснование выбора лекарственной формы в зависимости от показаний к применению.

б) Обоснование выбора вспомогательных веществ (консервантов, антиоксидантов и др.).

в) Стереоиomerизм (при наличии).

Оценка возможных проблем, связанных со стереоиomerизмом, должна включать следующие пункты:

- соотношение стереоиomerов в различных сериях субстанции;
- токсикологический аспект (сравнение токсичности различных стереоиomerов);
- фармакологический аспект (какой стереоиomer обладает оптимальными фармакологическими характеристиками);
- фармакокинетический аспект (метаболизм различных стереоиomerов);
- клинический аспект.

1.3. Метод производства.

Представляется обоснование технологии производства лекарственного препарата, обеспечивающей стабильный выпуск безопасного и качественного лекарственного препарата.

1.4. Контроль исходных материалов.

а) Действующее (ие) вещество (ва).

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля действующего вещества.

б) Вспомогательное (ые) вещество (ва).

Представляется обоснование включения фармакопейных или нефармакопейных методов контроля вспомогательных веществ.

в) Упаковка.

Дается оценка влияния упаковочного материала на стабильность готового лекарственного препарата или при хранении.

г) Информация, касающаяся материалов животного происхождения.

Дается оценка риска передачи агента, вызывающего трансмиссивную губкообразную энцефалопатию (ТГЭ), через готовую лекарственную форму при наличии в составе лекарственного препарата белков животного происхождения.

1.5. Контроль промежуточного продукта.

Представляется обоснование выбора промежуточного контроля на технологической стадии производства лекарственной препарата или.

1.6. Контроль готового лекарственного препарата.

Представляется обоснование требований к качеству выбора методов контроля готовой лекарственной формы.

1.7. Стабильность.

а) Стабильность действующего (их) и вспомогательного (ых) вещества (в).

Представляется обоснование срока годности готового лекарственного препарата с учетом срока годности действующих и вспомогательных веществ.

в) Стабильность готового лекарственного препарата.

Представляется обоснование предложенного срока годности и условий хранения.

1.8. Другая информация(в случае ее наличия) .

ИС 2. РЕЗЮМЕ ЧАСТИ III ДОСЬЕ – ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ И ОСТАТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВАМ

В этом разделе представляется обсуждение потенциального риска для человека и окружающей среды, возникшего в результате применения лекарственного препарата.

2.1. РЕЗЮМЕ ДОКУМЕНТАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ.

2.1.1. Общетоксические свойства.

а) Фармакодинамика – дается оценка исследованиям фармакодинамики.

б) Фармакокинетика – дается оценка исследованиям по всасыванию, распределению, биотрансформации и выведению, на основании которых должны быть обоснованы дозы, интервалы между введением отдельных доз.

в) Токсикология – дается оценка результатов токсикологических исследований и сделаны рекомендации по безопасности применения лекарственного препарата или.

г) Влияние на репродуктивную функцию, включая тератогенность - дается оценка исследованиям о возможности действующего (их) вещества (в), вспомогательного (ых) вещества (в) и их метаболитов влиять на репродуктивную функцию и вызывать изменения в развитии плода.

д) Мутагенность – дается оценка исследованиям о способности действующего (их) вещества (в), вспомогательного (ых) вещества (в) и их метаболитов вызывать изменения в хромосомах.

е) Канцерогенность – дается оценка исследованиям о потенциальной канцерогенности действующего (их) и вспомогательного (ых) вещества(в), а также их метаболитов.

ж) Другие исследования.

2.1.2. Безопасность при применении.

Дается оценка безопасности лекарственного препарата для персонала, участвующего в обработке животных, с учетом безопасности для беременных женщин и кормящих матерей.

2.1.3. Оценка риска для окружающей среды.

Дается оценка возможности возникновения риска для живых организмов при попадании лекарственного препарата в окружающую среду, в том числе в почву, воду, атмосферу.

2.2. РЕЗЮМЕ ДОКУМЕНТАЦИИ ПО ОСТАТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВАМ.

2.2.1. Сроки выведения остаточных количеств лекарственных средств.

Дается обоснование сроков возможного использования животноводческой продукции после применения лекарственного препарата.

2.2.2. Максимальные допустимые уровни (МДУ, MRL).

Дается обоснование МДУ лекарственного препарата в животноводческой продукции.

2.2.3. Аналитический метод.

Дается оценка методики определения остаточных количеств, ее метрологические характеристики.

ИС 3. РЕЗЮМЕ ЧАСТИ IV ДОСЬЕ - ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ

3.1. Доклинические исследования.

Дается оценка механизма действия действующего (их) вещества(в), данные по его (их) биодоступности, распределению, метаболизму и выведению из организма животных, возможности формирования резистентности (для антибактериальных лекарственных средств).

3.2. Переносимость.

В аспекте безопасности лекарственного препарата дается оценка (соотношение) между токсическими и терапевтическими дозами.

3.3. Клинические исследования.

Дается оценка результатов по изучению клинической эффективности лекарственного препарата в отношении рекомендуемых видов животных и показаний к применению.

3.4. Биоэквивалентность (в случае ее проведения).

Дается оценка результатов изучения биоэквивалентности и обоснование выбора препарата сравнения.

ЧАСТЬ II – ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ.

В этой части должны быть описаны все аналитические испытательные процедуры, включая их достаточную детализацию, так, чтобы процедура в случае необходимости, могла быть воспроизведена.

IIA. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Состав должен быть представлен в следующем формате:

| Наименование вещества | Количество | Назначение | Ссылка на НД |
|------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| Действующее(ие) вещество(ва) | | | |

| | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Вспомогательное(ые) вещество (ва) | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|

II А 1. ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА

1.1. Тип материала.

1.2. Качественный состав.

1.3. Метод укупорки.

1.4. Метод открывания.

II В. ОПИСАНИЕ МЕТОДА ПРОИЗВОДСТВА

II В 1. ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФОРМУЛА

Приводится расчет рецептуры лекарственного препарата с учетом объема серии и оборудования, имеющегося у организации-производителя.

II В 2. ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС

Приводятся данные о производстве с описанием схемы технологического процесса.

Представляется документ, переведенный на русский язык, подтверждающий соответствие производителя регистрируемого лекарственного препарата требованиям правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, выданный компетентным органом страны производителя регистрируемого лекарственного препарата и заверенный в установленном порядке;

II С. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ДЕЙСТВУЮЩИХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

II С 1. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ (ИЕ) ВЕЩЕСТВО (ВА)

1.1. Требования к качеству и методы контроля.

1.1.1. Действующее(ие) вещество(ва), описанные в фармакопее.

Представляется копия фармакопейной (ых) статьи (ей) на действующее (ие) вещество (а) и результаты исследования качества образцов действующего (их) вещества(в) в соответствии с этой статьей.

1.1.2. Действующее (ие) вещество(ва), не описанные в фармакопее.

Представляется нормативная документация, идентифицирующая действующее вещество, с описанием:

а) внешнего вида;

б) идентификационных тестов;

в) чистоты (включая границы содержания суммарных, отдельных, неидентифицированных суммарных и неидентифицированных примесей);

г) контаминации микроорганизмами, продуктами их жизнедеятельности, пестицидами, солями тяжелых металлов, радиоактивными веществами, фумигантами и т.д. и методы их определения *

д) других тестов.

1.2. Информация о действующем (их) веществе (ах).

1.2.1. Названия

а) международное незапатентованное название (INN).

б) название, определенное Международным Сообществом Прикладной Химии (IUPAC).

в) название, определенное классификацией CAS.

д) название растения *

е) используемые части растения *

1.2.2. Описание действующего(их) вещества(в)

а) физическая форма;

Примечание: * - для действующих веществ растительного происхождения

**** - для действующих веществ химического происхождения**

б) структурная формула;

в) молекулярная формула;

г) относительная молекулярная масса;

д) хиральность;

е) макроскопическое и микроскопическое описание *;

ж) наличие токсических примесей*

1.2.3. Химические свойства**

а) химическая структура;

б) потенциальный изомеризм;

в) физико-химические характеристики (внешний вид, точка плавления, точка кипения, давление пара, рН, растворимость в воде, г/л с указанием температуры, растворимость в органических растворителях, г/л с указанием температуры, коэффициент рефракции, оптическое вращение);

1.2.4. Сертификат анализа действующего(их) вещества (в).

1.2.5. Результаты исследования качества образцов действующего вещества

II С 2. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ(ЫЕ) ВЕЩЕСТВО(ВА).

2.1. Требования к качеству и методы контроля.

2.1.1. Вспомогательное(ые) вещество(ва), описанные в фармакопее.

Представляется копия фармакопейной статьи на вспомогательное вещество и результаты исследования качества вспомогательного (ых) вещества(в) в соответствии с этой статьей.

2.1.2. Вспомогательное(ые) вещество(ва), не описанные в фармакопее.

Представляется нормативная документация, четко идентифицирующую вспомогательное вещество, с описанием:

а) характеристики;

б) идентификационных тестов;

в) чистоты (включая границы содержания суммарных, отдельных примесей, неидентифицированных суммарных и неидентифицированных отдельных примесей);

г) количественного содержания;

д) других тестов.

2.1.3. Результаты исследования качества образцов вспомогательного вещества

2.2. Информация по вспомогательным веществам.

Представляется информация по вспомогательным веществам, ранее не используемым в составе лекарственного препарата.

II С 3. ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА.

3.1. Требования к качеству и методы контроля:

а) тип материала;

б) конструкция;

в) требования к качеству и методы контроля.

3.2. Информация об упаковке

Примечание: * - для действующих веществ растительного происхождения

**** - для действующих веществ химического происхождения**

а) обоснование выбора упаковочных материалов;

б) сертификаты анализа упаковочных материалов.

3.3. Результаты исследования упаковочных материалов

II D. КОНТРОЛЬ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА.

Представляются требования к качеству и описание методов контроля промежуточного продукта (при его наличии).

II E. КОНТРОЛЬ ГОТОВОГО ПРОДУКТА.

1. Представляются требования к качеству готового лекарственного препарата и методы их контроля. Для российских лекарственных средств представляется проект стандарта организации или технических условий.

2. Результаты проверки качества образцов готового лекарственного препарата или.

II F. СТАБИЛЬНОСТЬ.

Представляются результаты изучения стабильности лекарственного препарата, на основании которых устанавливается срок годности лекарственного средства. При необходимости представляются результаты изучения стабильности препарата во вскрытой первичной упаковке и условия проведения исследования.

II G. ДРУГАЯ ИНФОРМАЦИЯ (в случае ее наличия).

ЧАСТЬ III - ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

И ОСТАТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВАМ

В части III досье должен быть описан потенциальный риск для человека и окружающей среды, возникающий при использовании лекарственного препарата. При оценке безопасности для человека рассматриваются возможные проблемы связанные с

негативным влиянием лекарственного препарата на персонал, контактирующий с обработанными животными и на потребителей животноводческой продукции.

III А. ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ.

III А1. ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ.

1.1 Описание действующего(их) вещества(в).

1.1.2. Классификация.

- терапевтическая
- фармакологическая

1.1.3. Синонимы и аббревиатуры.

1.2. Описание лекарственного препарата.

1.2.1. Состав и лекарственная форма.

1.3. Показания к применению.

III А2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

Представляются данные по фармакологии, относящиеся к оценке безопасности лекарственного препарата.

2.1. Фармакодинамика.

2.1.1. Данные о специфическом фармакологическом действии действующего (их) вещества.

2.1.2. Данные по общей фармакологии.

2.1.3. Данные о взаимодействии с другими лекарственными препаратами или кормовыми добавками.

2.2. Фармакокинетика.

III А 3 – ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

Представляются данные по токсичности препарата для лабораторных животных и видов животных, которым предусмотрено применение препарата, относящиеся к оценке безопасности лекарственного препарата .

3.1. Токсичность после однократного введения (острая токсичность).

3.2. Токсичность после многократного введения (субхроническая, хроническая токсичность).

3.3. Переносимость на рекомендованных видах животных.

3.4. Репродуктивная токсичность.

3.4.1. Влияние на репродуктивную функцию.

3.4.2. Эмбриотоксичность и тератогенность.

3.5. Мутагенность.

3.6. Канцерогенность.

3.7. Иммунотоксичность

III A 4. ДРУГАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Представляются все другие данные, относящиеся к оценке безопасности лекарственного препарата.

4.1. Специальные исследования (сенсibiliзирующее действие, местно-раздражающее действие).

4.2. Данные применения лекарственного препарата людям (в том случае, если действующее вещество лекарственного препарата разрешено к применению в медицине).

4.3. Микробиологические исследования (влияние на микрофлору пищеварительного тракта) для препаратов, обладающих антимикробным действием.

4.3.1. Исследования в организме человека.

4.3.2. Исследования в организме животных.

4.3.3. Исследования *in vitro*.

III A5. БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

В этом разделе представляются данные по оценке риска для персонала, имеющего контакт с лекарственным средством.

5.1. Оценка воздействия на людей, работающих с препаратом (с учетом лекарственной формы и способа введения лекарственного препарата):

- кожно-раздражающее действие;
- раздражение глаз;
- ингаляционная токсичность;
- известные побочные эффекты при применении аналогов;

- путь и длительность воздействия, а именно: распыление аэрозоля или дуста (включая информацию о размер частиц); контакт с кожными покровами (включая купание животных и общение с ними после обработки); прием пищи; случайная самоинъекция.
- частота контакта персонала с лекарственным средством или кормовой добавкой.

5.2. Оценка рисков, связанных с применением лекарственного препарата:

- противопоказания
- способ применения
- защитная одежда
- меры предосторожности при применении
- информация, позволяющая оценить степень риска.

ША 6. ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ.

В этом разделе приводятся данные по изучению влияния лекарственного препарата на живые организмы при попадании в почву, воду и т.д.

Ш В. ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО ОСТАТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВАМ.

В этом разделе представляются результаты исследований с приложением первичных материалов по изучению сроков выведения остаточных количеств действующего (их) вещества (в), а при необходимости вспомогательного вещества и их метаболитов из организма животных или с продуктами животноводства на видах животных, которым будет рекомендовано лекарственное средство.

Ш В 1. ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ.

Действующее вещество должно быть описано как в части Ш А1.

Ш В 2. ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ.

2.1. Данные по фармакокинетике лекарственного препарата (всасывание, распределение, биотрансформация, экскреция в организме животных) при рекомендуемом пути введения и в рекомендуемой дозе.

2.2. Результаты исследований по изучению сроков выведения остаточных количеств лекарственного препарата из организма животных в динамике, включая определение остаточных количеств лекарственного препарата в молоке, яйцах, меде.

2.3. Определение срока возможного использования животноводческой продукции, на основании анализа снижения уровней остаточных количеств действующего (их) вещества (при необходимости метаболитов) в органах и тканях с течением времени после применения лекарственного препарата.

2.4. Максимальные допустимые уровни (МДУ) лекарственного препарата в животноводческой продукции.

2.5. Период ожидания для аналогичных лекарственных форм.

2.6. Аналитические методы, с обоснованием и описанием метрологических характеристик, включая чувствительность метода и степень извлечения.

ЧАСТЬ IV – ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ

IV А. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ.

IV А1. ФАРМАКОДИНАМИКА.

В этом разделе представляются результаты исследований по специфической активности действующего (их) вещества (в) лекарственного препарата (антимикробное, противопаразитарное, стимулирующее, противовоспалительное действие и др.).

IV А2. ФАРМАКОКИНЕТИКА.

Представляются результаты исследований по изучению всасывания, распределения, метаболизма и экскреции действующего(их) вещества(в) после применения лекарственного препарата рекомендуемым видам животных в рекомендуемых дозах.

В форме таблиц и/или графиков должны быть представлены результаты определения основных фармакокинетических показателей.

Должен быть указан метод статистической обработки данных.

Должен быть описан аналитический метод, с обоснованием и описанием метрологических характеристик, включая чувствительность метода и степень извлечения.

IV А3. БИОДОСТУПНОСТЬ/БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ.

Результаты исследований по изучению биоэквивалентности на рекомендуемом виде животных (в соответствии с разделом IV А2) могут быть представлены в случае, если предлагаемое лекарственное средство является аналогом уже зарегистрированного ранее в России лекарственного препарата. Дается оценка выбора лекарственного препарата аналога.

IV В. ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ

IV В1. ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.

Представляются результаты исследований по изучению токсичности лекарственного препарата при однократном введении (острая токсичность) лабораторным животным.

IV B2. ИЗУЧЕНИЕ ПЕРЕНOSИМОСТИ.

Представляются результаты исследований по изучению переносимости лекарственного препарата на видах животных, которым рекомендован препарат (на сельскохозяйственной птице изучают токсичность при однократном введении).

IV B3. ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ

Представляются результаты исследований по изучению токсичности лекарственного препарата при многократном введении (субхроническая или хроническая токсичность) на лабораторных животных и видах животных, которым будет рекомендовано лекарственное средство.

IV B4. ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Представляются результаты исследований по изучению репродуктивной токсичности или представляются научные данные по репродуктивной токсичности, если действующее (ие) и вспомогательное (ые) вещество (ва) ранее были зарегистрированы в РФ.

IV B5. ИЗУЧЕНИЕ МУТАГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Представляются результаты исследований по изучению мутагенной активности лекарственного препарата или представляются научные данные по канцерогенному действию, если действующее (ие) и вспомогательное (ые) вещество (ва) ранее были зарегистрированы в РФ.

IV B6. ИЗУЧЕНИЕ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Представляются результаты исследований по изучению канцерогенной активности лекарственного препарата или представляются научные данные по канцерогенности, если действующее (ие) и вспомогательное (ые) вещество (ва) ранее были зарегистрированы в РФ.

IV B7. ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТОКСИЧНОСТИ

Представляются результаты исследований по изучению иммунотоксичности лекарственного препарата или представляются научные данные по иммунотоксичности, если действующее (ие) и вспомогательное (ые) вещество (ва) ранее были зарегистрированы в РФ..

IV B8. ИЗУЧЕНИЕ СЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Представляются результаты исследований по изучению сенсibilизирующего действия лекарственного препарата или представляются научные данные по сенсibilизирующему действию, если действующее (ие) и вспомогательное (ые) вещество (ва) ранее были зарегистрированы в РФ.

IV B9. ИЗУЧЕНИЕ МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

В этом разделе представляются результаты исследований по изучению местнораздражающего действия лекарственного препарата для парентерального применения и при необходимости для энтерального применения.

IV C. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РЕЗИСТЕНТНОСТИ.

Для известных антибактериальных лекарственных средств должны быть представлены данные о возможном возникновении устойчивых штаммов микроорганизмов в процессе применения лекарственного препарата.

Для новых, ранее не использовавшихся в России, антибактериальных лекарственных средств должны быть представлены результаты исследований по изучению скорости возникновения устойчивости у микроорганизмов под воздействием антибактериального лекарственного препарата.

IV D. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ.

Представляются результаты исследований по изучению терапевтической (профилактической) эффективности (с приложением актов) на видах животных, которым рекомендовано лекарственное средство, в рекомендуемых дозах, при заболеваниях, предусмотренных инструкцией по применению лекарственного препарата.

IV E. ДРУГАЯ ИНФОРМАЦИЯ (в случае ее наличия).

ГЛАВА II

Требования к материалам досье на иммунологические лекарственные препараты.

ЧАСТЬ I – ОБЩАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

IA. ОБЩИЕ ДАННЫЕ.

Этот раздел должен содержать следующие документы:

1. Заявление о регистрации или внесении изменений.
2. Описание документов регистрационного досье.

IB. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СВОЙСТВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

I B1 – ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Представляется проект инструкции по применению иммунологического лекарственного препарата.

I B2 – МАКЕТ ЭТИКЕТКИ И УПАКОВКИ.

Представляется макет этикетки, первичной упаковки и, при наличии, макет вторичной упаковки на русском языке.

Допускается представление макетов этикетки и упаковки в черно-белом варианте с обязательством представить фактические макеты, с которыми лекарственное средство будут находиться в обращении, к моменту принятия решения о регистрации лекарственного препарата или.

I B3 – СВЕДЕНИЯ О РЕГИСТРАЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Представляются сведения о регистрации лекарственного препарата в других странах и возможных более ранних регистрациях в РФ или СССР.

IC – РЕЗЮМЕ II, III, IV ЧАСТЕЙ ДОСЬЕ.

IC 1. РЕЗЮМЕ ЧАСТИ II ДОСЬЕ – ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.

В этом разделе представляется обоснование формы иммунологического лекарственного препарата, а также представляется информации, касающаяся производства и контроля качества иммунологического лекарственного препарата.

1.1. Характеристика иммунологического лекарственного препарата.

б) Тип иммунологического лекарственного препарата:

- лекарственное средство, содержащее новый (ые) антиген (ы);
- лекарственное средство, содержащее новое (ые) антитело (а);
- лекарственное средство, содержащее новую комбинацию известных антигенов;
- лекарственное средство, содержащее новую комбинацию известных антител;
- лекарственное средство, подобное уже имеющемуся на рынке;
- лекарственное средство, полученное с использованием новых технологий.

а) Название иммунологического лекарственного препарата:

- название иммунологического лекарственного препарата, включая международное, не составляющее авторскую собственность название (я) действующего (их) вещества (в).

в) Лекарственная форма:

- лекарственная форма (включая способ введения), содержание действующего (их) вещества (в), первичная и при наличии вторичная упаковка.

г) Показания к применению:

д) Меры предосторожности и побочные эффекты.

1.2. Состав.

а) Дается оценка выбора штамма микроорганизма (антигена, антител и др.), используемого в составе иммунологического лекарственного препарата.

б) Дается оценка выбора вспомогательных веществ включая консерванты, адъюванты, эмульгаторы, и данные по их влиянию на стабильность иммунологического лекарственного препарата при хранении и после вскрытия первичной упаковки..

1.3. Метод производства

Дается обоснование технологии производства иммунологического лекарственного препарата, обеспечивающей стабильный выпуск безопасного и качественного иммунологического лекарственного препарата.

1. 4. Контроль исходных материалов.

а) Действующее (ие) вещество (ва).

Дается обоснование включения фармакопейных и/или нефармакопейных методов контроля действующего (их) веществ.

б) Вспомогательное (ые) вещество (ва).

Дается обоснование включения фармакопейных и/или нефармакопейных методов контроля вспомогательных веществ.

в) Упаковка.

Дается оценка влияния упаковочного материала на стабильность готового иммунологического лекарственного препарата при хранении.

г) Особые меры, касающиеся материалов животного происхождения.

Обсуждается риск возможной передачи агента, вызывающего трансмиссивную губкообразную энцефалопатию (ТГЭ), через готовую лекарственную форму при наличии в его составе белков животного происхождения.

1.5. Контроль промежуточного продукта.

Дается обоснование выбора промежуточного контроля на технологической стадии производства лекарственной формы.

1.6. Контроль готового продукта.

Дается обоснование выбора требований к качеству и методам контроля готовой лекарственной формы.

1.7. Стабильность.

Дается обоснование предложенного срока годности и условий хранения готового иммунологического лекарственного препарата.

1.8. Оценка степени риска для окружающей среды.

Дается оценка безопасности иммунологического лекарственного препарата для других видов животных и объектов окружающей среды. Оценивается возможность распространения антигенов или организмов, содержащихся в иммунологическом лекарственном средстве, восстановления их вирулентности и других факторов, которые могут влиять на безопасное использование иммунологического лекарственного препарата.

1.9. Другая информация (в случае ее наличия).

ИС 2. РЕЗЮМЕ ЧАСТИ III ДОСЬЕ – ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

В этом разделе дается оценка потенциального риска для человека и окружающей среды, возникшего в результате применения иммунологического лекарственного препарата.

2.1. Оцениваются данные по безопасности для каждого вида животных, для которых предназначено иммунологическое лекарственное средство.

2.2. Оценивается уровень безопасности для специалиста, работающего с иммунологическим лекарственным средством.

2.3. Оцениваются риски для окружающей среды, которые может возникнуть от антигена или содержащихся в иммунологическом лекарственном средстве организмов, включая и генетически модифицированные.

ИС 3. РЕЗЮМЕ ЧАСТИ IV ДОСЬЕ – ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ

3.1. Дается оценка результатов изучения иммуногенности лекарственного препарата, антигенной активности и другие проведенные исследования.

3.2. Дается оценка результатов изучения эффективности иммунологического лекарственного препарата в отношении всех видов животных, которым оно рекомендовано, и показания к применению.

ЧАСТЬ II – ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ И ДОКУМЕНТАЦИЯ.

В этой части регистрационного досье должны быть описаны все испытательные процедуры, относящиеся к качеству лекарственного средства, включая их достаточную детализацию, так, чтобы процедура в случае необходимости, могла быть воспроизведена.

IIA – СОСТАВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Состав должен быть представлен в следующем формате:

| Наименование вещества | Количество | Назначение | Ссылка на НД |
|----------------------------------|------------|------------|--------------|
| Действующее(ие) вещество(ва) | | | |
| Вспомогательное(ые) вещество(ва) | | | |

II А. ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА.

1.1. Тип материала.

1.2. Качественный состав.

1.3. Метод укупорки.

1.4. Метод открывания.

II В. ОПИСАНИЕ МЕТОДА ПРОИЗВОДСТВА.

II В 1. ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФОРМУЛА.

Представляется расчет рецептуры с учетом объема серии и имеющегося оборудования.

II В 2. ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС.

Представляется описание схемы технологического процесса, в том числе с указанием исходных материалов, производственных операций, контрольных процедур.

Представляется документ, переведенный на русский язык, подтверждающий соответствие производителя регистрируемого лекарственного препарата требованиям правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, выданный компетентным органом страны производителя регистрируемого лекарственного препарата и заверенный в установленном порядке.

II С. КОНТРОЛЬ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ.

1. Исходный материал биологического происхождения.

1.1. Название нормативной документации, характеризующей исходный материал.

1.2. Данные об иммунологическом лекарственном средстве:

а) сведения об источнике происхождения производственных и контрольных штаммов;

б) история всех пассажей посевных материалов и биологических субстратов для их поддержания;

в) подготовка и описание главного посевного материала;

- г) результаты контроля главного посевного материала и методики их проведения;
- д) подготовка и описание рабочего посевного материала;
- е) контроль и тесты, выполненные на рабочем посевном материале;
- ж) условия хранения главного и рабочего посевных материалов;

1.3. Идентификация (метод идентификации) и характеристики исходного материала биологического происхождения.

Для живых вакцин - молекулярно –генетическая идентификация производственных штаммов (для живых и инактивированных вакцин)

1.4. Текущий контроль:

- а) инфекционная активность (для живых вакцин);
- б) отсутствие контаминации чужеродными микроорганизмами;
- в) степень очистки (для инактивированных вакцин);
- г) полнота инактивации (для инактивированных вакцин).

1.5. Вакцины, произведенные посредством рекомбинантной ДНК:

- а) исходные материалы:
 - встроенный ген: название, происхождение;
 - описание используемого штамма (ов) и/или клеточной линии (ний): происхождение, характеристики;
- б) подготовка штамма продуцента или культуры клеток:
 - построение экспрессивного вектора: название, происхождение, функция репликона, промотора, усилителя и других элементов регуляции, гены, используемые для селекции, другие рамки считывания, способ интегрирования в продуцирующий штамм;
 - данные по синтезу и клонированию;
- в) описание продуцирующего штамма или клеточной линии (колонии):
 - биологические свойства различных элементов, найденных в готовом продукте, и детали добавленного выразенного (экспрессированног) гена (ов), клеточного вектора (интегрированного или экстрахромосомного), номер копии;
- г) генетическая стабильность:
 - конструктивная стабильность,
 - сегрегационная стабильность,

- стабильность до и после максимального уровня изменения, используемого для полномасштабного производства. (там, где для производства используется постоянная культура, необходимо оценить ее генетическую стабильность).

2. Исходные материалы небиологического происхождения.

2.1. Название исходного материала:

а) торговое название;

б) синонимы.

2.2. Описание и функция исходного материала.

2.3. Методы идентификации.

2.4. Чистота.

2.5. Сроки годности.

2.6. Контроль исходных материалов.

3. Подготовка питательной среды.

3.1. Исходный материал для подготовки питательной среды.

3.2. Количественный состав среды.

3.3. Метод подготовки, включая процедуру стерилизации.

3.4. Контроль качества приготовленной среды.

II D. КОНТРОЛЬ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОДУКТА.

Представляются требования к качеству и описание методов контроля промежуточного продукта.

II E. КОНТРОЛЬ ГОТОВОГО ПРОДУКТА.

1. Представляются требования к качеству готового иммунологического лекарственного препарата и методы контроля. (для российских иммунологических лекарственных средств представляется проект стандарта организации или технических условий).

2. Результаты проверки качества образцов готового лекарственного препарата (сертификат качества).

II F. СТАБИЛЬНОСТЬ.

Представляются результаты исследования стабильности иммунологического лекарственного препарата, на основании которых делается вывод о сроке годности лекарственного средства.

II G. СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ ПЕРЕДАЧИ ГУБЧАТОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ЖИВОТНЫХ.

II H. ДАННЫЕ ПО ВЕРОЯТНЫМ РИСКАМ ДЛЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ОРГАНИЗМЫ.

ЧАСТЬ III – ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

1. Представляется оценка потенциального риска для человека, возникающего при использовании иммунологического лекарственного препарата. Оценивается возможное негативное влияние лекарственного препарата на персонал, контактирующий с обработанными животными.

2. Представляется оценка потенциального риска иммунологического лекарственного препарата для окружающей среды, в первую очередь генноинженерных вакцин, особенно их способность распространяться и контактировать с «животными-мишенями и не мишенями», а также сохраняться в окружающей среде.

3. Для живых вакцин представляется оценка возможности повышения вирулентности, при переносе антигена от одного животного к другому (отсутствие реверсии).

4. Представляются результаты изучения безопасности прививной дозы, передозировки повторных введений иммунологического препарата.

5. Представляются результаты исследований по оценке безопасности животноводческой продукции после применения иммунологических лекарственных средств, с изучением сроков выведения остаточных количеств компонентов вакцин и возможных их метаболитов из организма животных (для инактивированных вакцин). Обосновываются сроки возможного безопасного использования животноводческой продукции, полученной от животных, получивших иммунологическое лекарственное средство.

ЧАСТЬ IV - ДОКУМЕНТАЦИЯ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ

В этой части досье представляются отчеты по изучению специфической активности и эффективности иммунологического лекарственного препарата

Оценка эффективности проводится на видах животных, которым рекомендуется лекарственное средство, с использованием рекомендованных доз и методов введения.

1. Требования к изучению вакцин.

1.1. Антигенная активность

Представляются результаты исследований по изучению антигенной активности.

1.2. Иммуногенность.

Представляются результаты исследований по изучению иммуногенности.

1.3. Специфическая эффективность (потенци) – оцененная по показателю иммуногенности препарата скорелированной с уровнем антительного ответа (антигенная активность) или с инфекционной активностью.

1.4. Оценка иммунизирующей дозы и способа введения вакцины.

Представляются результаты исследований, обосновывающие выбор иммунизирующей дозы и метода введения вакцины.

1.4. Интерференция

В случае, если вакцина содержит два или более антигенных компонентов, представляются результаты исследований, подтверждающих, что между отдельными компонентами отсутствует интерференция, то есть подавление иммунологической активности одним антигеном другого.

1.5. Эффективность

Представляются отчеты о результатах комиссионных испытаний вакцины в производственных условиях с приложением официальных актов.

Эффективность должна быть продемонстрирована на всех видах животных, соответствующего возраста, которым предназначена вакцина. Эффективность вакцины должна быть подтверждена для каждой схемы вакцинации, указанной в проекте инструкции по применению лекарственного препарата, включая исследования с момента вакцинации до окончания декларированного срока защитного действия вакцины.

При оценке эффективности должна использоваться серия вакцины с минимальным количеством антигена, предусмотренного нормативной документацией. Исследования должны проводиться на фоне контроля, по возможности, с использованием в опыте серонегативных животных.

2. Требования к изучению гипериммунных сывороток и иммуноглобулинов.

2.1. Изучение специфической активности

Представляются результаты исследований по изучению лечебной и профилактической активности сывороток и иммуноглобулинов путем определения противои инфекционного (нейтрализующего) действия в серологических реакциях и при оценке эффективности в условиях хозяйств и клиник.

2.2. Изучение продолжительности иммунитета.

Представляются результаты исследований по изучению продолжительности пассивного иммунитета после применения сыворотки или иммуноглобулина.

3. Требования к изучению бактериофагов.

3.1. Изучение литической активности бактериофагов

Представляются результаты исследований по изучению способности фагов лизировать гомологичные бактерии

3.2. Изучение эффективности

Представляются результаты исследований по оценке лечебной и профилактической эффективности фагов.

4. Требования к изучению пробиотиков

4.1. Изучение специфических свойств штаммов микроорганизмов.

Представляются отчеты результаты исследований по ферментной и кислотообразующей активности, продукции перекиси, продукции бактериоцинов, а также об адгезивных и антогонистических свойствах штаммов.

4.2. Изучение безопасности.

Представляются результаты исследований по безопасности пробиотика и влиянии его на физиологическое состояние животных.

4.3. Изучение влияния пробиотика на нормофлору организма.

Представляются результаты исследований о влиянии пробиотика на нормофлору различных систем организма.

5. Требования к изучению аллергенов

5.1. Изучение специфичности

Представляются результаты исследований по изучению специфичности аллергена

5.2. Изучение активности

Представляются результаты исследований по изучению активности алергена.

ГЛАВА III

Форма представления регистрационного досье.

Результаты в регистрационном досье должны быть представлены со всеми фактическими материалами, полученными при проведении доклинических и клинических исследований и оценке качества препарата, с указанием места и времени проведения исследований, метрологическими характеристиками используемых методов, с представлением данных по каждому отдельному животному и образцу, статистической обработкой результатов.

Отчеты подписываются всеми исполнителями, с указанием их должности, места работы и ученого звания, и утверждаются руководителем организации, проводившей испытания.