

Հատոր 2B

Ուղեցույց հայտատուների համար

Մարդու օգտագործման համար
նախատեսված դեղեր

Դույնի ներկայացում և ձևաչափ
Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթուղթ (ՀՏՓ)

Հրատարակությունները

Ներածություն	2006 թ. հունիս
Մոդուլ 1	2008 թ. մայիս
Մոդուլ 2	2003 թ. հուլիս
Մոդուլ 3	2004 թ. հուլիս
Մոդուլ 4	2004 թ. հուլիս
Մոդուլ 5	2004 թ. հուլիս
Բուսական դեղեր	2003 թ. հուլիս



Այս փաստաթղթի հայերեն տարբերակը ստեղծվել է Ամերիկայի ժողովրդի աջակցությամբ՝ ԱՄՆ Միջազգային զարգացման գործակալության /ԱՄՆ ՄԶԳ/ միջոցով: Նյութի բովանդակությունը միմիայն հեղինակներին է և պարտադիր չէ, որ արտահայտի ԱՄՆ ՄԶԳ կամ ԱՄՆ կառավարության տեսակետները:

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.4 Թունաբանություն

Դեղանյութ

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Սերիայի համարը	Մաքրությունը (%)	Կողմնակի խառնուրդները ^a			Հետազոտության համարը	Հետազոտության տեսակը
		A	B	C		
ԱՌԱՋԱՐԿՎՈՂ ՄՊԵՑԻՖԻԿԱՑԻԱՆ	≥95	≤0.1	≤0.2	≤0.3		
LN125	98.2	0.1	0.1	0.2	94007 94008 96718	Միջակայքերի փնտրման ներքին ընդունմամբ երկշաբաթյա հետազոտություն առնետների վրա Միջակայքերի փնտրման ներքին ընդունմամբ հնգօրյա հետազոտություն կապիկների վրա Ames-ի թեստ
94NA103	99.1	0.2	0.1	0.2	96046 96050 94214 94020 97634	Միանվագ ներքին ընդունմամբ դեղաչափի հետազոտություն մկների վրա Միանվագ ներքին ընդունմամբ դեղաչափի հետազոտություն առնետների վրա Ներքին ընդունմամբ եռամսյա հետազոտություն առնետների վրա Ներքին ընդունմամբ մեկամսյա հետազոտություն շների վրա Մարդու լիմֆոցիտների քիմիական անալիզ in vitro
95NA215	97.3	0.1	0.3	0.1	96047 96051 96037 94211 97028	Միանվագ ներերակային դեղաչափի հետազոտություն մկների վրա Միանվագ ներերակային դեղաչափի հետազոտություն առնետների վրա Միկրոնուկլեոս թեստ առնետների վրա Սաղմնապտղային զարգացման հետազոտություն առնետների վրա Սաղմնապտղային զարգացման հետազոտություն ճագարների վրա
95NB003	94.6	0.2	0.3	0.4	94019 97012	Երկշաբաթյա ախորժակի հետազոտություն առնետների վրա Անտիգենայնության հետազոտություն գերմանամկների վրա
96NB101	99.0	0.4	0.1	0.0	94018 95001 95002 95012 95013 96208 95015	Միջակայքերի փնտրման եռամսյա սննդակարգային հետազոտություն մկների վրա Վեցամսյա ներքին ընդունմամբ հետազոտություն առնետների վրա Մեկ տարի ներքին ընդունմամբ հետազոտություն շների վրա Քաղցկեղածնության սննդակարգային հետազոտություն մկների վրա Քաղցկեղածնության ներքին ընդունմամբ հետազոտություն առնետների վրա Պտղաբերության և վաղ սաղմնային զարգացման հետազոտություն առնետների վրա Մաշկային գրգռվածության հետազոտություն ճագարների վրա

a – Տոկոսային սահման

Նախաբան

Դեղերի գրանցման հայտատուների համար ուղեցույցը (Հայտատուների ուղեցույց՝ ՀՈԻ) մշակվել է Եվրոպական Հանձնաժողովի (ԵՀ) կողմից՝ համագործակցելով անդամ երկրների իրավասու մարմինների, Դեղերի Եվրոպական գործակալության և այլ շահագրգիռ կողմերի հետ, ի կատարումն Եվրոպական պառլամենտի և խորհրդի (EC) No. 726/2004 կանոնակարգի 6-րդ հոդվածով, ինչպես նաև լրամշակված 2001/83/EC հրահանգի հավելված 1-ով սահմանված հանձնաժողովի պարտավորությունների:¹

Դեղերի գրանցման հայտատուների համար ուղեցույցի առաջին տարբերակը (“Եվրոպական Միությունում դեղերի կարգավորման կանոնները” շարքից, Հատոր 2) հրատարակվել է 1986 թվականին: Վերանայված և ամբողջական տարբերակը՝ երկրորդ հրատարակությունը, լույս է տեսել 1989 թվականի հունվարին: 1993 թվականին լրամշակվել են գրանցման հայտերի ներկայացման ընթացակարգերը, իսկ 1995 թվականից կիրառման մեջ են մտել Եվրամիության (ԵՄ) կենտրոնացված ու փոխադարձ ճանաչման ընթացակարգերը: Այդ ժամանակ որոշվել է առանձնացնել հայտատուների համար ուղեցույցի ընթացակարգային մասը դոսյեի ներկայացմանը վերաբերող մասից՝ որպես համապատասխանաբար Հատոր 2A և Հատոր 2B: Լրացուցիչ հատուկ կարգավորող ուղեցույցների կարիք զգացվեց 2000 թվականին և նախապատրաստվեց Հատոր 2C-ն: Հայտատուների ուղեցույցը ներկայումս հրատարակված է հետևյալ հատորներով՝

Հատոր 2A՝ վերաբերում է գրանցման **ընթացակարգերին**,
Հատոր 2B՝ վերաբերում է հայտի դոսյեի **ներկայացմանը և ձևաչափին**,
Հատոր 2C՝ վերաբերում է **կարգավորող ուղեցույցներին**:

Վերը թվարկված հատորների վերջին լրամշակումները հասանելի են Եվրոպական Հանձնաժողովի դեղագործական բաժնի ինտերնետային կայքում հետևյալ հասցեով՝ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>

¹ 2003/63/EC հրահանգ, Պաշտոնական տեղեկագիր՝ L 159 27.6.2003, էջ 46

Ներածություն

Հատոր 2B-ն վերաբերում է գրանցման հայտի **դոսյեի ներկայացմանը** և որպես առանձին հատոր առաջին անգամ հրատարակվել է 1998 թվականին: Այն Եվրոպական գրանցման հայտի դոսյեի կազմման ուղեցույց է և կիրառելի է կենտրոնացված ու ազգային (ներառյալ՝ փոխադարձ ճանաչման և ապակենտրոնացված) ընթացակարգերի համար: Հետագա լրացումները կատարվել են հաշվի առնելով Համընդհանուր Տեխնիկական Փաստաթղթի (ՀՏՓ, Common Technical Document-CTD) կառուցվածքի ու ձևաչափի վերաբերյալ միջազգային համաձայնագրերը, որոնք ընդունվել են Դեղերի գրանցման տեխնիկական պահանջների ներդաշնակեցման միջազգային համաժողովի (International Conference of Harmonization-ICH) շրջանակներում 2000 թվականի նոյեմբերին, ինչպես նաև այդ ժամանակից սկսած հետագա բոլոր համաձայնեցված փաստաթղթերն ու վերանայված ուղեցույցները: Այս ուղեցույցին զուգահեռ անհրաժեշտ է կարդալ նաև այլ հրատարակված փաստաթղթեր (օրինակ՝ ICH-ի ինտերնետային կայքում (<http://www.ich.org>) տեղադրված փաստաթղթեր, Եվրոպական Հանձնաժողովի ինտերնետային կայքի (<http://www.ec.europa.eu/health>) “Հարցեր և պատասխաններ” բաժինը):

Թարմացված Հատոր 2B-ն, ԵՄ ՀՏՓ-ն նույնպես արտացոլում են ICH ՀՏՓ-ի որակի, անվտանգության և արդյունավետության վերանայված ուղեցույցները (տես՝ <http://www.ich.org>): ICH-ի վերանայված ուղեցույցները ստորագրվել են 2002թ. սեպտեմբերին ICH-ի Վաշինգտոնում հրավիրված հանդիպման ժամանակ: Վերանայման պատճառները ՀՏՓ-ի համարակալման և վերնագրերի որոշ փոփոխություններն էին, որոնք ընդգրկվել են ԵՄ ՀՏՓ-ի վերանայված 2, 3, 4 և 5 Մոդուլներում:

Մոդուլ 1-ը վերանայվել է 2006թ. ապրիլին՝ հաշվի առնելով դեղագործական նոր օրենսդրության պահանջները:

Յուրաքանչյուր Մոդուլին հավելվածով կցված է Դեղերի Եվրոպական գործակալության Մարդու օգտագործման դեղերի կոմիտեի (Committee for Medicinal Products for Human Use-CHMP) և ICH-ի համապատասխան ուղեցույցների (CHMP/ICH ուղեցույցներ) ցանկերը, որոնք անհրաժեշտ է հաշվի առնել ԵՄ գրանցման դոսյեն կազմելիս: Այդ ուղեցույցները թարմացվում են կանոնավոր կերպով:

ՀՏՓ-ն միջազգայնորեն ընդունված ձևաչափ է հայտը նախապատրաստելու և ICH-ի երեք տարածաշրջանների՝ Եվրոպայի, ԱՄՆ-ի և Ճապոնիայի կարգավորող մարմիններին ներկայացնելու համար: Այն նպատակ ունի խնայել ժամանակ ու ռեսուրսներ և հեշտացնել գրանցման փորձաքննությունն ու հաղորդակցությունը: ՀՏՓ-ն տեղեկություն չի տալիս դոսյեի բովանդակության մասին և չի մատնանշում, թե ինչպիսի հետազոտություններ ու տվյալներ են պահանջվում գրանցման դրական որոշման համար: Տարածաշրջանային պահանջները կարող են ազդել յուրաքանչյուր տարածքում ներկայացված դոսյեի բովանդակության վրա, ուստի հնարավոր է, որ դոսյեն նույնը չլինի բոլոր տարածաշրջանների համար:

ՀՏՓ-ն նախանշում է հայտին կից պահանջվող տվյալների ներկայացման համապատասխան ձևաչափը: Հայտատուն իրավունք չունի ձևափոխել ՀՏՓ-ի այս ուղեցույցում ներկայացված ընդհանուր կառուցվածքը: Այնուամենայնիվ, նախակլինիկական և կլինիկական ամփոփագրերում հայտատուն, անհրաժեշտության դեպքում, կարող է փոխել առանձին ձևաչափերը՝ տեխնիկական տեղեկության հնարավոր լավագույն աղյուսակային ներկայացումը ապահովելու և արդյունքների ըմբռնումն ու գնահատումը հեշտացնելու համար:

Նոր ԵՄ ՀՏՓ-ի ձևաչափով ներկայացումը ընդունելի է գրանցման բոլոր տեսակի հայտերի

համար՝ անկախ ընթացակարգերից (կենտրոնացված (Centralised Procedure-CP), փոխադարձ ճանաչման (Mutual Recognition Procedure-MRP), ապակենտրոնացված (Decentralised-DCP) կամ ազգային) և հայտի տեսակից (նոր օժանդակ նյութ պարունակող դեղ, ցենտրիկ և այլն): ՀՏՓ-ի ձևաչափը կիրառելի է բոլոր տեսակի արտադրանքների համար (նոր քիմիական նյութեր պարունակող դեղ, ռադիոդեղագործական արտադրանք, պատվաստանյութեր, բուսական դեղ և այլն): Այս ձևաչափի կիրառելիությունը որոշակի տեսակի արտադրանքի նկատմամբ հստակեցնելու նպատակով հայտատուները պետք է խորհրդակցեն դեղերի ոլորտը համապատասխան կարգավորող կազմակերպության հետ:

Տերմիններ

Համընդհանուր Տեխնիկական Փաստաթուղթը մշակվել է որպես միջազգային կիրառման փաստաթուղթ, այդ պատճառով այստեղ չեն օգտագործվում եվրոպական օրենսդրության հատուկ տերմիններ, ինչպիսիք են “ակտիվ բաղադրամաս” (“active substance”), “դեղ” (“medicinal product”) և “շուկայահանման թույլտվություն” (“marketing authorisation”) տերմինները: Հայտատուներին հիշեցվում է, որ “դեղ” (“medicinal product”) տերմինը կիրառվում է և դեղագործական և կենսաբանական արտադրանքների համար և պետք է դիտարկել որպես “drug product”-ի հոմանիշ, եթե այլ բան նախատեսված չէ: Նույն կերպ “ակտիվ նյութը” (“active substance”) պետք է դիտարկվի որպես “դեղանյութի” (“drug substance”) հոմանիշ:

Հայտի ՀՏՓ-ի մասում կարող են կիրառվել ICH-ի փաստաթղթերում օգտագործված տերմիններ:

Եվրոպական գրանցման հայտերի ներկայացումը

Եվրոպական հայտի դույնի բովանդակության նկատմամբ գործող պահանջները սահմանված են լրամշակված 2001/83/EC հրահանգի հավելված 1-ում, ինչպես նշված է 8.3 հոդվածում. “Հայտը պետք է ուղեկցվի հավելված 1-ի համաձայն ներկայացված հետևյալ հատուկ տեղեկություններով և փաստաթղթերով”:

2001/83/EC հրահանգի հավելված 1-ը սահմանում է իրավական դրույթներ ՀՏՓ ձևաչափի ներդրման համար:

Լրամշակված Հատոր 2B-ն (ԵՄ ՀՏՓ), որը հաշվի է առնում ICH-ի համաձայնագրերը, փոխարինում է 1998թ հրատարակված Հատոր 2B-ում նկարագրված եվրոպական գրանցման դույնի կառուցվածքին:

2003թ. հուլիսի 1-ից բոլոր հայտերը պետք է ամբողջությամբ նախապատրաստվեն Հայտատուների ուղեցույցի 2003թ. հուլիսի հրատարակության Հատոր 2B-ում կամ դրա հերթական լրացումներում նկարագրված ԵՄ ՀՏՓ-ին համապատասխան:

ՀՏՓ-ի կառուցվածքի կիրարկման փորձը և տեխնիկական կամ գիտական փոփոխությունները հաշվի առնելու համար ակնկալվում է, որ Հայտատուների ուղեցույցի Հատոր 2B-ն կթարմացվի կանոնավոր կերպով և կապահովվի լրացուցիչ ուղեցույց “Հարց ու պատասխան”¹ փաստաթղթի ձևով, որի փորձը արդեն կա:

Հայտատուներին խորհուրդ է տրվում տեղեկություններ փնտրել Հանձնաժողովի էլեկտրոնային կայքում՝ http://ec.europa.eu/health/index_en.htm, համոզվելու համար, որ կիրառվում է ամենավերջին թարմացված տեղեկությունը:

¹ “Հարց ու պատասխան”. ՀՈԻ, Հատոր 2B, Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթուղթ (ՀՏՓ), Դույնի ներկայացում և ձևաչափ. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/ctd-qa-updatev3_2008-02_en.pdf

Հայտերի ներկայացումը փոխադարձ ճանաչման կամ ապակենտրոնացված ընթացակարգերի համաձայն

Բոլոր նոր հայտերը պետք է ներկայացնել ՀՏՓ ձևաչափի համաձայն: 2005 թվականի մայիսի 1-ից հետո փոխադարձ ճանաչման նոր ընթացակարգ կամ կրկնվող կիրառման ընթացակարգ սկսելուց առաջ փոխադարձ ճանաչման ընթացակարգով հին ձևաչափով գրանցված դեղի համար պարտադիր է վերափոխել դոսյեի Որակի տվյալները: Կրկնվող կիրառման ընթացակարգի կամ կրկնվող/բազմակի հայտերի դեպքում չի պահանջվում վերաձևափոխել մարդու օգտագործման դեղերի դոսյեի նախակլինիկական կամ կլինիկական տվյալները, եթե դեղը գրանցվել է մինչև 2003թ-ի հուլիսի 1-ը: Հետագա ցուցումները տրված են “Հայտի ներկայացում” բաժնում և “Հարց ու պատասխան” փաստաթղթի համապատասխան հավելվածում:

Եթե բնօրինակ դոսյեի Մաս II-ը պարունակում է կենսահամարժեքության տվյալներ, ապա դրանք պետք է տեղափոխել նոր ՀՏՓ ձևաչափի կառուցվածքի մեջ՝ կցելով որպես առանձին 5.3.1.2 բաժին:

Հայտատուներին հստակ հիշեցվում է և առաջարկվում ներկայացնել դոսյեի Որակի մասը ԵՄ ՀՏՓ ձևաչափով, որքան հնարավոր է շուտ:

Եթե գրանցման հավաստագրի իրավատերը ցանկանում է ձևափոխել դոսյեն ՀՏՓ ձևաչափով, ապա այդ դոսյեն անհրաժեշտ է, նախ և առաջ, ներկայացնել գրանցման պատասխանատու անդամ երկրի իրավասու մարմին (Reference Member State-RMS), որը պետք է առաջինն ընդունի դոսյեի այս վերաձևափոխումը: Դեղի գնահատման հաշվետվության թարմացման համար բավարար է անդամ երկրի իրավասու մարմնի կողմից գնահատման հաշվետվությանը կցել մեկ էջ՝ պարզաբանելով, որ տվյալ դոսյեի ձևաչափը փոփոխվել է ՀՏՓ ձևաչափի, բայց դոսյեի բովանդակությունը մնացել է անփոփոխ:

Հետագա գործողությունների, հարուկ պարտավորություններով դոսյեի և Անվտանգության պարբերական թարմացվող հաշվետվության (Periodic Safety Update Report-PSUR) ներկայացումը

Անհրաժեշտ է ՀՏՓ ձևաչափը կիրառել նաև հետագա գործողությունների մասին տվյալների, հատուկ պարտավորություններով դոսյեի կամ հետգրանցումային կիրառման փորձի հաշվետվությունների ներկայացման ժամանակ:

ՀՏՓ-ի կառուցվածքի մեջ միշտ պետք է օգտագործել այն փաստաթղթերը, որոնք նշված են 1-5 Մոդուլների առավել համապատասխանող բաժիններում: Դրանք պետք է կազմվեն ՀՏՓ կառուցվածքի մասին ICH-ի ուղեցույցում, դրա հավելվածում (CHMP/ICH/2887/99, 2-րդ վերանայում, ՀՏՓ-ի կառուցվածքի ուղղում) նկարագրված մանրամասնություններին համապատասխան՝ ներառելով բովանդակության ցանկ և բաժանիչներ՝ թղթային ներկայացման ժամանակ կամ առանձնացված ֆայլեր՝ ըստ էլեկտրոնային ՀՏՓ (e-CTD) ուղեցույցի:

Կենտրոնացված ընթացակարգով հայտ ներկայացնելու դեպքում անհրաժեշտ է առաջնորդվել նաև Դեղերի եվրոպական գործակալության կայքում (<http://www.emea.eu.int/htms/human/postguidance/list.htm>) տեղադրված հետգրանցումային փոփոխությունների ներկայացման ուղեցույցով:

PSUR-ը պետք է տեղակայվի Մոդուլ 5.3.6 “Հետգրանցումային կիրառման փորձի հաշվետվություններ” կետում: Ամփոփ փոխկապակցված հաշվետվություն (Summary Bridging Report-SBR) ներկայացնելու պահանջի դեպքում այն նույնպես պետք է ներառել Մոդուլ 5.3.6 կետում:

Գրանցված արտադրանքի դոսյեների ձևափոխումը

Գրանցված արտադրանքի դոսյեի ձևափոխումը նոր ԵՄ-ՀՏՓ ձևաչափով պարտադիր պահանջ չէ: Գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ ցանկությամբ փաստաթղթերի ձևափոխումը թույլատրելի է, չնայած խորհուրդ չի տրվում փաստաթղթերի նախակլինիկական և կլինիկական մասերի համար: Այնուամենայնիվ, կազմակերպություններին առաջարկվում է ՀՏՓ-ի ձևաչափով կամավոր ձևափոխել փաստաթղթերի դոսյեի Որակի մասը, հատկապես 2003թ հուլիսի 1-ից հետո փոփոխությունների և երկարաձգումների փորձաքննությունը հեշտացնելու համար: Այսպիսի ձևափոխումը պետք է ընդգրկի Որակի բոլոր մասերը՝ ներառյալ դեղի գլխավոր ֆայլերը (Drug Master Files -DMF, եթե կիրառելի է)՝ ներառելով ու համախմբելով նաև բոլոր հաստատված փոփոխությունները: Պետք է ներկայացնել նաև գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ կողմից ստորագրված հայտարարագիր, որը փաստում է, որ Որակի (Մոդուլ 3) բովանդակությունը/տվյալները նույնական են ընթացիկ հաստատված Որակի մասի հետ, և ձևափոխման արդյունքում դոսյեում որևէ փոփոխություն չի արվել:

ՀՏՓ-ի ձևաչափով ներկայացված Որակի ձևափոխված փաստաթղթերը պետք է տեղադրել նոր Մոդուլ 3-ում, բայց պարտադիր չէ, որ դրանցում ներառվի Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը՝ որակի փորձագետի համար նախատեսված ստորագրված ձևի հետ միասին:

Անհրաժեշտ չէ ներկայացնել Մոդուլ 1-ը: Եթե բնօրինակ դոսյեի Մաս II-ը պարունակում է կենսահամարժեքության տվյալներ, ապա դրանք պետք է տեղափոխել նոր ՀՏՓ ձևաչափի կառուցվածքի մեջ՝ կցելով որպես առանձին հավելված:

Նախընտրելի է ձևափոխված փաստաթղթերը ներկայացնել փոփոխությունների, երկարաձգումների կամ ընդլայնման հայտերի հետ միաժամանակ, սակայն առանձնացված: Պետք է հստակ տարանջատել ձևափոխված (անփոփոխ) տեղեկատվությունը և միաժամանակ ներկայացվող փոփոխությունների, երկարաձգումների կամ ընդլայնումների հայտերին ուղեկցող փաստաթղթերը: Ցանկացած ձևափոխված փաստաթուղթ պետք է ներկայացնել նաև էլեկտրոնային ձևաչափով (e-CTD), եթե առկա է:

Դոսյեի ձևափոխումը չի ներառում փոփոխությունների իրավական կարգավորման շրջանակում, քանի որ դոսյեի բովանդակությունը մնում է անփոփոխ: Մեկից ավելի անդամ երկրներում Փոխադարձ ճանաչման ընթացակարգով գրանցված արտադրանքի դոսյեների համար ցանկացած ձևափոխում անհրաժեշտ է միաժամանակ կատարել բոլոր համապատասխան անդամ երկրներում:

Ազգային ընթացակարգերով տարբեր անդամ երկրներում գրանցված արտադրանքի համար նույնպես խորհուրդ է տրվում դոսյեները ձևափոխել միաժամանակ:

Նոր ձևաչափի ներկայացման ժամանակ վարձավճար գանձելու կամ չգանձելու մասին որոշումն ընդունում է համապատասխան իրավասու մարմինը:

Փոխադարձ ճանաչման ընթացակարգի դեպքում արդեն գրանցված դեղի ձևափոխված դոսյե (նոր ՀՏՓ ձևաչափով) չի կարող անմիջապես ներկայացվել Գործընթացին մասնակից անդամ երկիր (Concerned Member State-CMS): Այն պետք է ներկայացնել գրանցման պատասխանատու անդամ երկրի իրավասու մարմնին (RMS), որն առաջինը պետք է ընդունի այս վերափոխված ձևաչափը: Այդ անդամ երկրի իրավասու մարմնի համար բավարար կլինի դեղի գնահատման հաշվետվությանը կցել մեկ էջ՝ պարզաբանելով, որ փոխվել է ոչ թե բովանդակությունը, այլ ձևաչափը:

Հայտի ներկայացումը

Համընդհանուր Տեխնիկական Փաստաթուղթը կազմված է 5 Մոդուլներից: Մոդուլ 1-ի բովանդակությունը որոշվել է Եվրոպական Հանձնաժողովի կողմից՝ համաձայնեցնելով անդամ երկրների իրավասու մարմինների, Դեղերի արժևորման եվրոպական գործակալության (այժմ վերանվանվել է Դեղերի եվրոպական գործակալության) և այլ շահագրգիռ կողմերի հետ: Մոդուլներ 2-ի, 3-ի, 4-ի և 5-ի կառուցվածքը նույնն է ICH-ի բոլոր տարածաշրջանների համար:

Մոդուլ 1-ում ներկայացվում են վարչական, տարածաշրջանային կամ ազգային տեղեկությունները: Այս Մոդուլը պարունակում է վարչական տեղեկությունների համար ԵՄ հատուկ պահանջներ (օրինակ՝ հայտի ձև, դեղի ընդհանուր բնութագիր, մակնշում, ներդիր թերթիկ և այլն):

Մոդուլ 2-ը պարունակում է ավարտուն ամփոփագրեր (Որակի ընդհանուր ամփոփագիր, Նախակլինիկական համառոտագիր/ամփոփագրեր և Կլինիկական համառոտագիր/ամփոփագրեր), որոնք նախապատրաստվում են համապատասխան որակավորված և փորձառու անձանց (փորձագետների) կողմից: Չնայած «Փորձագետի հաշվետվություն» տերմինը պետք է պահպանվի իրավական նկատառումներով, բովանդակությունն, ըստ էության, պետք արտացոլվի Որակի ընդհանուր ամփոփագրում, Նախակլինիկական համառոտագիր/ամփոփագրերում և Կլինիկական համառոտագիր/ամփոփագրերում: Նախկին «փորձագետի հաշվետվությունները» այժմ փոխարինված են Մոդուլ 2-ով: Փորձագետները պետք է ստորագրեն և ներկայացնեն համառոտ տեղեկություն իրենց կրթության և մասնագիտական փորձի մասին Մոդուլ 1.4-ի հատուկ բաժնում:

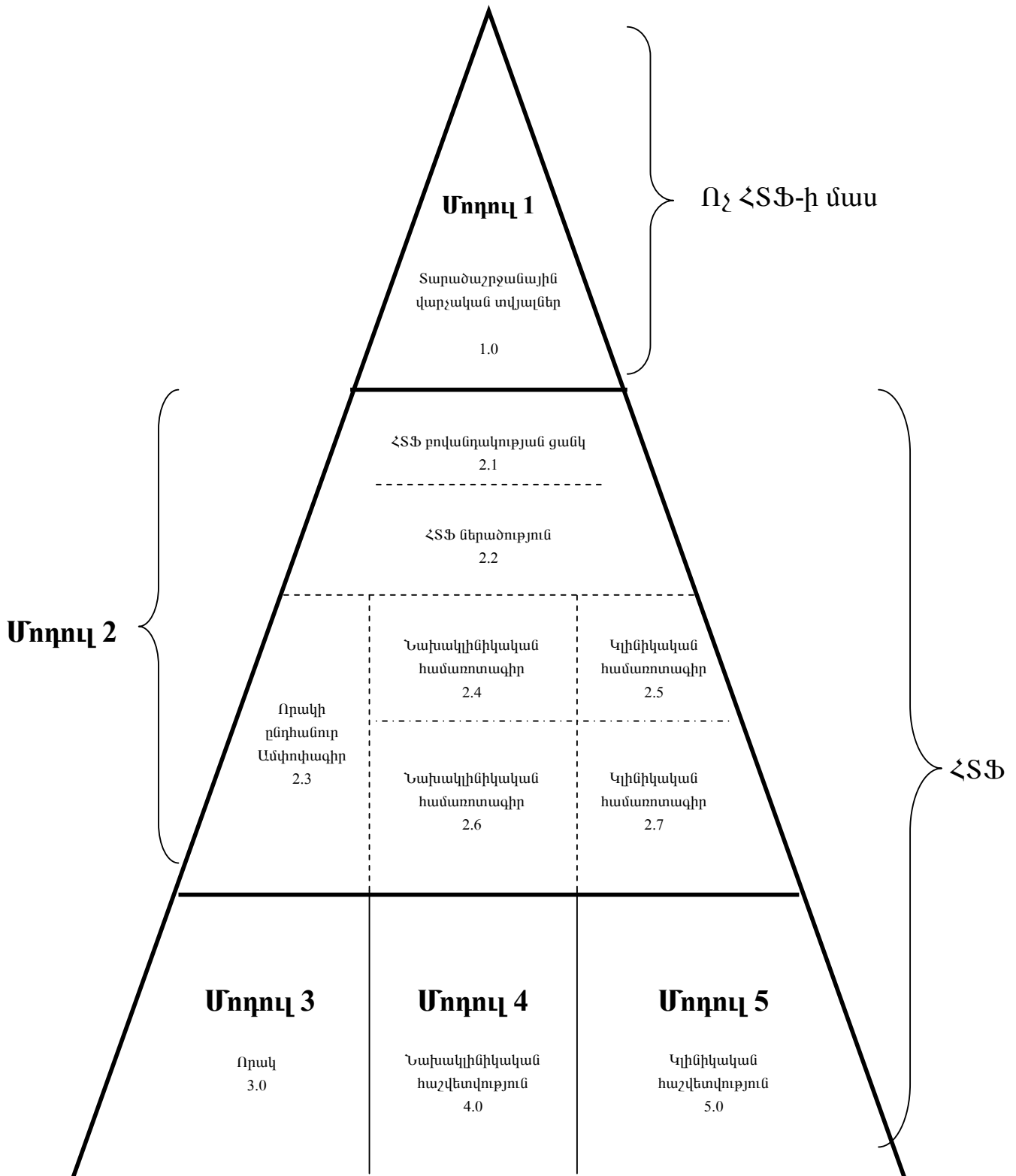
Մոդուլ 3-ում ներկայացվում են քիմիական, դեղագործական և կենսաբանական փաստաթղթերը: Այս տեղեկատվությունը պետք է կառուցվի այնպես, ինչպես նկարագրված է ICH-ի M4Q ուղեցույցում (M4Q (R1)). ՈՐԱԿ, Մոդուլ 2. Որակի ընդհանուր ամփոփագիր (Quality Overall Summary-QOS), Մոդուլ 3. Որակ: Հայտի այն մասը, որն ընդգրկում է քիմիական և դեղագործական տվյալները՝ ներառյալ կենսաբանական/կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի մասին տեղեկությունները):

Դեղի (drug/medicinal product) և դեղանյութի (drug/active substance) թունաբանական և դեղաբանական թեստավորման վերաբերյալ փաստաթղթերը անհրաժեշտ է ներկայացնել Մոդուլ 2-ի Նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերում (Non-clinical Written Summaries) և Մոդուլ 4-ի Նախակլինիկական հետազոտությունների հաշվետվություններում (Non-clinical Study Reports): Այս հաշվետվությունները պետք է ներկայացնել ICH-ի M4S ուղեցույցում նկարագրված հերթականությամբ (M4S (R2)). ԱՆՎՏԱՆԳՈՒԹՅՈՒՆ. Նախակլինիկական ամփոփագրերը և հայտի նախակլինիկական բաժնի՝ Մոդուլ 4-ի կազմումը):

Դեղի կլինիկական փորձարկումների փաստաթղթերը անհրաժեշտ է ներկայացնել Մոդուլ 2-ի Կլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերում (Clinical Written Summaries) և Մոդուլ 5-ի Կլինիկական փորձարկման հաշվետվություններում (Clinical Study Report): Այս հաշվետվությունները պետք է ներկայացնել ICH-ի M4E ուղեցույցում նկարագրված հերթականությամբ (M4E (R1)). ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆ. Մոդուլ 2. Կլինիկական համառոտագիր և կլինիկական ամփոփագիր. Մոդուլ 5. Հայտի կլինիկական բաժին. Կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններ):

<http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html>

ՀՏՓ-ի կառուցվածքի սխեմատիկ գծապատկերը



ՀՏՓ-ի պատրաստումը և կազմումը

Ամբողջ ՀՏՓ-ում տեղեկության ներկայացումը պետք է լինի հստակ ձևակերպված և թափանցիկ՝ հիմնական տվյալների փորձաքննությունը հեշտացնելու և հայտի բովանդակության մեջ փորձագետի արագ կողմնորոշվելուն օգնելու համար: Տեքստերը և աղյուսակները նախապատրաստելու ժամանակ պետք է պահպանել էջի սահմանները, որոնք թույլ կտան փաստաթուղթը տպել A4 ձևաչափի թղթի վրա: Ձախ մասի սահմանը պետք է լինի բավական լայն, որպեսզի փաստաթուղթը կարելի ժամանակ տեղեկությունը չծածկվի: Տեքստերն ու աղյուսակները պետք է տպագրվեն այնպիսի չափի և տեսակի տառերով, որ լինեն հեշտ ընթեռնելի, անգամ պատճենահանումից հետո: Խորհուրդ է տրվում պատմողական տեքստի համար ընտրել հռոմեական (Times New Roman), 12-չափսի տառատեսակը: Յուրաքանչյուր Մոդուլում սեղմանունները և հապավումները պետք է սահմանվեն առաջին անգամ կիրառելիս:

Կենտրոնացված ընթացակարգով հայտ ներկայացնելու համար արտադրանքի մասին տեղեկությունը (տես Մոդուլ 1.3.) նախապատրաստելիս պարտադիր առաջնորդվել փաստաթղթերի որակյալ փորձաքննության (Quality Review of Documents-QRD) մասին համաձայնագրով:

Էջակալում և տարանջատում

Յուրաքանչյուր փաստաթուղթ պետք է նախապատրաստվի CHMP /ICH/2887/99. ՀՏՓ-ի կազմման մասին առաջին վերանայված ուղեցույցի երաշխավորությունների համաձայն:

Ազգային վարչական պահանջների վերաբերյալ տեղեկատվություն

Ազգային իրավասու մարմինների հասցեների, պահանջվող դոսյեի մոդուլների պատճենների թվի վերաբերյալ և հետագա այլ տեղեկությունները հրատարակված են Եվրահանձնաժողովի կողմից Հայտատուների ուղեցույցի, հատոր 2A-ի, գլուխ 7-ում (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/a/ctd-chap7_200603.pdf).

Հատուկ ցուցումներ տարբեր տեսակի հայտերի համար

Այս միջազգային ձևաչափը նախատեսված է բոլոր կարգի դեղերի (ներառյալ՝ նորակտիվ քիմիական դեղանյութ պարունակող դեղեր, ռադիոդեղագործական արտադրանք, պատվաստանյութեր, բուսական դեղեր և այլն) և բոլոր տեսակի հայտերի համար (նոր օժանդակ նյութ պարունակող դեղ, ջեներիկ, կենսասնմանակ և այլն), սակայն առանձին հայտերի/արտադրատեսակների համար հնարավոր է որոշակի տեղայնացման անհրաժեշտություն լինի:

Այս փաստաթուղթը նախատեսված է ոչ թե նշելու, թե ինչ հետազոտություններ են պահանջվում գրանցման դրական որոշման համար, այլ հայտում ներառնված տեղեկության նախընտրելի հերթականությունը կամ կառուցվածքը ցույց տալու համար: Եթե առանձին վերնագրի ներքո տեղադրելու համար տվյալը բացակայում է կամ չի պահանջվում, ապա հայտի այդ մասում պետք է կատարել “կիրառելի չէ” կամ “չի վերաբերում” նշումը՝ պահպանելով վերնագիրը և համարակալումը, իսկ անհրաժեշտության դեպքում նաև ներկայացնել հետազոտության բացակայության հիմնավորումը Ռրակի ընդհանուր ամփոփագրում, Նախակլինիկական համառոտագրում կամ Կլինիկական համառոտագրում:

Հայտատուներին հիշեցվում է, որ **գրականության տվյալների հիման վրա ներկայացված, ջեներիկի և կենսասնմանակի, “հիբրիդ” և երկարաձգման հայտերի** Նախակլինիկական/Կլինիկական համառոտագրերում/ամփոփագրերում անհրաժեշտ է անդրադառնալ հայտի համար հիմնական հանդիսացող կոնկրետ հարցերի: Հայտատուները պետք է հաշվի առնեն նաև ուղեցույցի հատոր 2A-ի գլուխ 1-ը, որը վերաբերում է գրանցմանը:

Ջեներիկի, կենսասնմանակի և “հիբրիդ” հայտերի և երկարաձգումների համար ընդունելի կլինեն “հին” ԵՄ ձևաչափով նախկին հայտերին խաչաձև հղումները: Անհրաժեշտություն չկա ձևափոխել արդեն գնահատված և գրանցված դեղերի “հին” փաստաթղթերը ՀՏՓ ձևաչափով:

1. Գրականության տվյալների հիման վրա ներկայացված հայտեր (Bibliographical applications)

2001/83/EC հրահանգի 10ա հոդվածի համաձայն ներկայացվող հայտերի համար նախակլինիկական/կլինիկական համառոտագրերը/ամփոփագրերը պետք է ցույց տան, որ դեղի բաղադրիչ(ներ)ը ունի(ունեն) երկարատև բժշկական կիրառում՝ անվտանգության և(կամ) արդյունավետության այնպիսի մակարդակով, ինչպես նշված է 2001/83/EC հրահանգի հավելված 1-ում:

Մոդուլ 2-ում անհրաժեշտ է ներկայացնել կլինիկական և նախակլինիկական ամփոփագրերը՝ աղյուսակի տեսքով: Պատշաճ հիմնավորման առկայության դեպքում շատ հին, հանրահայտ դեղանյութեր պարունակող դեղերի համար աղյուսակներ կարող են չպահանջվել, սակայն համառոտագրերի ներկայացումը պարտադիր է:

2. Տեղեկացված համաձայնությամբ (Informed consent), ջեներիկի, “հիբրիդ” կամ կենսասնմանակի հայտեր

2. ա) Գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ համաձայնություն:

2001/83/EC հրահանգի հոդված 10-ի 10c մասի համաձայն ներկայացվող հայտերի համար կարելի է հղում կատարել օրիգինալ դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ որակի/նախակլինիկական/կլինիկական համառոտագրերին/ամփոփագրերին կամ փորձագետի հաշվետվություններին:

2.բ) Ջեներիկ և կենսանմանակ դեղերի հայտեր

2001/83/EC հրահանգի հոդված 10-ի 10(1), 10(3) և 10(4) մասերի համաձայն ներկայացվող հայտերի համար Մոդուլ 2-ը պետք է ներառի Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը, Նախակլինիկական համառոտագիրը և Կլինիկական համառոտագիրը: Նախակլինիկական և Կլինիկական ամփոփագրերը կարող են ներկայացվել հայտատուի ցանկությամբ, սակայն դրանք պարտադիր են, եթե իրականացվել են նոր լրացուցիչ հետազոտություններ:

3. Փոփոխությունների հայտեր՝ համաձայն 1084/2003/EC և 1085/2003/EC կանոնակարգերի

2003թ. հուլիս 1-ից հետո բոլոր փոփոխությունների հայտերը պետք է ներկայացնել՝ օգտագործելով ԵՄ ՀՏՓ ձևաչափը: Այնուամենայնիվ, ընդունելի են խաչաձև հղումները “հին” ձևաչափի փաստաթղթերին, քանի որ բովանդակությունը նույնն է: Կարևոր նշանակություն ունի “հին” ձևաչափի փաստաթղթին հղումների ճշտությունը:

Օրինակներ՝

- Փոփոխությունը հիմնավորող ցանկացած նոր տվյալ (ինչպես լրացուցիչ այնպես էլ վերանայված) պետք է ներկայացնել՝ օգտագործելով ՀՏՓ ձևաչափը:
- Եթե որևէ անփոփոխ տվյալ պետք է ներկայացնել, օրինակ՝ 1-ին տեսակի փոփոխության ուղեցույցի համաձայն կարող է պահանջվել ընդունված սպեցիֆիկացիաների կրկնօրինակների ներկայացման անհրաժեշտություն, ապա գրանցման հավաստագրի իրավատերը պետք է թարմացնի սպեցիֆիկացիաները ըստ ՀՏՓ ձևաչափի: Գրանցման հավաստագրի իրավատերը պետք է ներկայացնի նաև հայտարարագիր առ այն, որ ձևափոխված փաստաթղթերի բովանդակությունը չի փոփոխվել: Հետագա յուրաքանչյուր փոփոխության հայտերի ներկայացման ժամանակ պետք է հիմնվել “թարմացված” (ՀՏՓ) սպեցիֆիկացիաների վրա:

Երբ պահանջվում են միայն խաչաձև հղումներ արդեն հաստատված տվյալների համար, դրանք կարող են կատարվել համապատասխան “հին” ձևաչափի դոսյեի մեջ (Մաս և բաժին): Սակայն, եթե գրանցման հավաստագրի իրավատերը կնախընտրի տվյալները (այդ թվում չփոփոխված) ներկայացնել նոր ՀՏՓ ձևաչափով, դա նույնպես ընդունելի է, քանի որ կհեշտացնի հետագա փոփոխությունների հետ աշխատանքը: Գրանցման հավաստագրի իրավատերը պետք է ներկայացնի նաև հայտարարագիր առ այն, որ ձևափոխված փաստաթղթերի բովանդակությունը չի փոփոխվել:

IA/IB տեսակի փոփոխությունների հայտերը և դրանք հիմնավորող փաստաթղթերը, ըստ անհրաժեշտության, պետք է ներկայացնել հետևյալ ձևով. ուղեկցող նամակ ներկայացնելիս այն պետք է տեղադրված լինի Մոդուլ 1-ի “1.0 Ուղեկցող գրություն” մասում:

Պայմանների լրացված ստուգիչ թերթիկը և մնացած պահանջվող փաստաթղթերը, ինչպես օրինակ IA և IB տեսակի ծանուցումների համար դոսյեի նկատմամբ պահանջների վերաբերյալ ուղեցույցի համապատասխան էջից քաղվածքը, պետք է տեղադրել “1.2 Հայտ” մասում՝ անմիջապես հայտից հետո:

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>

ՀՏՓ-ի համապատասխան մասերում, հնարավորության դեպքում անհրաժեշտ է կցել պահանջվող փաստաթղթերը՝ հատկապես Մոդուլ 3-ում (Որակ) և “1.3.1 Դեղի ընդհանուր բնութագիր, մակնշում և ներդիր թերթիկ” բաժնում: Այս պահանջը վերաբերում է նաև բաժինների փոխարինմանը և լրացուցիչ տեղեկությունների վերաբերյալ փաստաթղթերի ներկայացմանը:

Եթե փաստաթղթերը չեն կարող կցվել ՀՏՓ-ով որոշված կոնկրետ տեղերում, ապա պետք է տեղադրվեն “1.2 Հայտ” բաժնում: Դրանք կարող են լինել հայտարարագրեր, հավաստագրեր, հիմնավորումներ և այլն: Հնարավորության դեպքում դրանք պետք է դասավորված լինեն նոր դեղի հայտի հավելվածների նմանությամբ (հավելվածներ 1 - 22): Եթե փաստաթղթերը չեն կարող կցվել որևէ հավելվածի, ապա նպատակահարմար է տեղադրել հավելվածներից հետո: Այդ նպատակի համար չպետք է օգտագործել Մոդուլ 1-ի “Լրացուցիչ տվյալ” մասը, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ տրամադրվում է երկրին բնորոշ տեղեկատվություն՝ ըստ Հայտատուների ուղեցույցի 7-րդ գլխի՝ Ընդհանուր տեղեկատվություն 3.2 աղյուսակի:

Թղթային ձևով ներկայացված փաստաթղթերը պետք է առանձնացված լինեն բաժանիչներով, իսկ էլեկտրոնայիններն ըստ ֆայլերի՝ ՀՏՓ (eCTD) ուղեցույցի համաձայն:

II տեսակի փոփոխությունների հայտերը և դրանք հիմնավորող փաստաթղթերը, ըստ անհրաժեշտության, պետք է ներկայացնել հետևյալ ձևով (ոչ սպառիչ ցանկը կախված է փոփոխության ընդգրկման շրջանակներից և ուղեկցող տվյալներից).

Մոդուլ 1

- 1.0 Ուղեկցող գրություն
- 1.1 Բովանդակության ամբողջական ցանկ
- 1.2 Հայտ
- 1.3 Դեղի մասին տեղեկատվություն
 - 1.3.1 Դեղի ընդհանուր բնութագիր, մակնշում և ներդիր թերթիկ (անհրաժեշտության դեպքում)
 - 1.3.4 Պացիենտների թիրախային խմբերի հետ խորհրդակցության տվյալներ (օրինակ՝ նշանակալի փոփոխությունների դեպքում)
 - 1.3.6 “Բրայլ” (երբ “Բրայլը” ներդրվել է արդեն գրանցված դեղի համար որպես փոփոխության մաս)
- 1.4 Փորձագետների մասին տեղեկատվություն

Համապատասխան փորձագետի հայտարարագիրը (հայտարարագրերը) և ստորագրություն(ներ)ը պետք է ներկայացվեն, համաձայն Մոդուլ 2-ում նշված համառոտագրի/ամփոփագրի: Այն դեպքում, երբ գրանցման հավաստագրի իրավատերը ցանկանում է տարանջատել այս հայտարարագիրը նախորդներից, փաստաթղթի վերնամասում պետք է նշվի առաջին գրանցման պատասխանատու անդամ երկրի իրավասու մարմնի/Դեղերի եվրոպական գործակալության համապատասխան փոփոխության ընթացակարգի համարը:
- 1.5 Տարբեր տեսակի հայտերին ներկայացվող հատուկ պահանջներ
 - 1.5.3 Տվյալների/շուկայում բացառիկ իրավունք (երկարաձգված) հայտի ներկայացման պահին նոր բուժական ցուցման համար հայտատուի՝ մեկ տարի տվյալների պաշտպանություն ունենալու ցանկության դեպքում պետք է ներկայացնել փաստաթուղթ, որը հիմնավորում է, որ հայտը վերաբերում է “էական կլինիկական օգուտ ունեցող նոր բուժական ցուցմանը” կամ իրականացվել են համապատասխան նախակլինիկական կամ կլինիկական փորձարկումներ: Համապատասխան փորձարկումները կամ ուղեկցող գրականության հղումները պետք է տեղադրել դոսյեի համապատասխան Մոդուլներում՝ համապատասխանաբար կատարելով խաչաձև հղումներ

- 1.6 Շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատում (օրինակ՝ նոր ցուցման պարագայում կիրառման տևողության նշանակալի աճի դեպքում)
- 1.7. “Որբ” դեղերի շուկայում բացառիկ իրավունքին վերաբերող տեղեկատվություն (այն դեպքում, երբ ներկայացվող ցուցումը նույնն է, ինչ արդեն գրանցված որբ դեղինը)
- 1.8.1 Դեղագգոնության (Pharmacovigilance) համակարգ (օրինակ՝ փոփոխությունների դեպքում)՝ ըստ անհրաժեշտության
- 1.8.2 Ռիսկերի կառավարման համակարգ (օրինակ՝ ցուցման մեջ նշանակալի փոփոխության դեպքում)
- 1.9. Կլինիկական փորձարկումներին վերաբերող տեղեկատվություն (փոփոխությունների հայտին կցված, Եվրոպական միությունից դուրս իրականացված կլինիկական փորձարկումների դեպքում):

Մոդուլ 2.

Ինչպես նշված է Փոփոխությունների կանոնակարգերում, ցանկացած II տեսակի փոփոխություն պետք է ուղեկցվի համապատասխան համառոտագրերի/ամփոփագրերի լրացումներով կամ հավելվածներով (եթե անգամ փոփոխությունը ներկայացված է իրավասու մարմնի/Դեղերի եվրոպական գործակալության կոմիտեի պահանջով): Փորձագետների տվյալները և ստորագրությունները անհրաժեշտ է ներկայացնել Մոդուլ 1.4-ում՝ փաստացի համառոտագրից/ամփոփագրից առանձնացված:

Մոդուլ 3, 4, 5.

Աջակցող տվյալները պետք է ներառել Մոդուլ 3-ում, 4-ում և(կամ) 5-ում՝ ըստ համապատասխանության և ԵՄ ՀՏՓ-ի կառուցվածքի:

4. Նոր հայտեր՝ համաձայն 1084/2003/EC կանոնակարգի II հավելվածի և 1085/2003/EC կանոնակարգի (“Երկարաձգումներ”):

Նախակլինիկական/կլինիկական համառոտագրերը/ամփոփագրերը պետք է, մասնավորապես, կենտրոնացած լինեն հետևյալ բաղադրիչների վրա՝

- լրացուցիչ հետազոտությունների արդյունքների գնահատում. արդյունքները պետք է քննարկել ելնելով այն տեսանկյունից, թե ինչ է հայտնի հրատարակված գրականությանից և նախկինում ներկայացված հայտերից, լրացուցիչ հետազոտությունները պետք է ներկայացնել նաև Հայտատուների ուղեցույցում ներկայացված արդուսակային ձևաչափով;
- դեղանյութին և տվյալ հայտին վերաբերող հրատարակված գրականության լրացումները, եթե կիրառելի է. փաստաթղթերը կարող են ներառել գրաքննությամբ (“peer review”) ամսագրերում հրատարակված սեղմագիր հոդվածներ, որոնք կարող են ընդունելի լինել այս նպատակի համար:
- արտադրանքի ընդհանուր բնութագրում նշված բոլոր ցուցումները հայտնի չեն կամ ենթադրվում են դեղի հատկություններից և(կամ) դեղի թերապևտիկ խումբը պետք է քննարկվի նախակլինիկական/կլինիկական համառոտագրերում/ամփոփագրերում և ապացուցված հրատարակված գրականությամբ և(կամ) լրացուցիչ հետազոտություններով:

2003թ. հուլիսի 1-ից հետո, բոլոր երկարաձգման հայտերը պետք է ներկայացնել ԵՄ ՀՏՓ-ի նոր ձևաչափով: Հղումները կարող են կատարվել արդեն գնահատված և հաստատված “հին” դոսյեի Մասերին, պայմանով, եթե չեն ներկայացվում նոր լրացուցիչ տվյալներ այդ Մասերում:

Նման դեպքերում անհրաժեշտ չէ ձևափոխել արդեն գնահատված և հաստատված “հին” փաստաթղթերը:

Բոլոր դեպքերում անհրաժեշտ է ներկայացնել Մոդուլ 1-ը և Մոդուլ 2-ը: Նոր կլինիկական և(կամ) նախակլինիկական տվյալներ չներկայացնելու դեպքում, համապատասխան համառոտագրերը/ամփոփագրերը կարող են փոխարինվել փորձագետի եզրակացությամբ: Սակայն հայտին կից ցանկացած նոր տեղեկու-թյուն կամ տվյալ ներկայացնելու դեպքում անհրաժեշտ է ՀՏՓ-ի նոր ձևաչափով ներկայացնել ամփոփագրերը և համառոտագրերը: Այդ ՀՏՓ ձևաչափի համառոտագրերում/ամփոփագրերում պետք է ընդգրկված լինեն բոլոր գլխագրերը (համարները և վերնագրերը), իսկ երբ կատարվում են խաչաձև հղումներ, քանի որ տվյալները չեն փոխվել, բավարար է նշել “Փոփոխություն չկա” կամ նմանատիպ այլ գրառում:

Գրանցման հավաստագրի իրավատերերին խորհուրդ է տրվում ՀՏՓ ձևաչափով նոր երկարաձգման որակի տվյալներ ներկայացնելու հետ միաժամանակ ձևափոխել ամբողջ գնահատված և համաձայնեցված “հին” Մաս II-ը ՀՏՓ նոր ձևաչափով, որպեսզի ստացվի բոլոր դեղաչափերը/դեղաձևերը ընդգրկող ամբողջական ՀՏՓ Մոդուլ 3: Բացառությամբ այն դեպքերի, երբ առկա են բազմակի դեղաչափեր/ դեղաձևեր, երկարաձգման հայտի Որակի Մոդուլը կարող է ներառել միայն տվյալներ նոր դեղաչափի/դեղաձևի համար և խաչաձև հղում համապատասխան “հին” որակի տվյալներին: Հաջորդ փոփոխության պարագայում, որը ազդում է “հին” մասի բովանդակության վրա, գրանցման հավաստագրի իրավատերը պետք է (առնվազն) այդ մասը “ձևափոխի” ՀՏՓ ձևաչափի:

5. Վերագրանցման հայտեր

2003թ. հուլիսի 1-ից բոլոր վերագրանցման հայտերը պետք է ներկայացնել ԵՄ ՀՏՓ ձևաչափով: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել վերագրանցման ընթացակարգերի մասին համապատասխան ուղեցույցների/երաշխավորությունների ցուցումները: Տես հատոր 2C, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>

Հատուկ ուղեցույց բուսական դեղերի վերաբերյալ

Այս փաստաթղթում օգտագործված “բուսական դեղանյութ կամ պատրաստուկ” հասկացությունները հավասարազոր են Եվրոպական Դեղագրքում սահմանված “բուսական դեղ և բուսական դեղապատրաստուկ” հասկացություններին:

Հղումների դյուրինացման համար անհրաժեշտ է կրկնել բաժինների վերնագրերը Մոդուլ 2-ում և Մոդուլ 3-ում: Բաժինների վերնագրերին հաջորդող տեքստերը բուսական դեղերի համար միայն բացատրական և ցուցադրական նպատակ են հետապնդում: Այս բաժինների բովանդակությունը պետք է ընդգրկի Դեղերի Եվրոպական գործակալության կողմից հրատարակված ուղեցույցներում նկարագրված համապատասխան տեղեկությունները:

Սեղմեք այստեղ (էլեկտրոնային տարբերակում) և կարող եք ստանալ բուսական դեղերի համար նախատեսված Մոդուլ 2-ի և Մոդուլ 3-ի վերաբերյալ հատուկ տեղեկություններ:

- Մոդուլ 2
- Մոդուլ 3

Ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլին (Active Substance Master File-ASMF) վերաբերող տեղեկատվություն

Ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլի կազմման ընթացակարգի վերաբերյալ գործող ԵՄ ուղեցույցների համաձայն (Ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլի մասին ուղեցույց-CHMP QWP/227/02)¹ դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ պարտականությունն է երաշխավորել, որ ամբողջական ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլը, որը ներառում է ինչպես հայտատուի տվյալների (“բաց”) մասը, այնպես էլ ակտիվ նյութ արտադրողի գաղտնի (“փակ”) մասը օրիգինալ ստորագրված մուտքի նամակով ակտիվ նյութ արտադրողի կողմից ՀՏՓ ձևաչափով ներկայացվի անմիջապես իրավասու մարմիններին գրանցման հայտի ներկայացման հետ միաժամանակ: “Մուտքի նամակի” պատճենը պետք է ընդգրկվի հայտի Մոդուլ 1-ի հավելված 6.10-ում և հասցեագրվի այն իրավասու մարմնին, որին ներկայացված է հայտը: Հայտատուի ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլի “բաց” մասը պետք է ընդգրկվի ՀՏՓ ձևաչափով ներկայացված որակի փաստաթղթերի 3.2.S բաժնում:

Ակտիվ նյութ արտադրողի գլխավոր ֆայլի գաղտնի (“փակ”) մասը պետք է համապատասխանի ՀՏՓ-ի Մոդուլ 3.2.S բաժնի կառուցվածքին: Ակտիվ նյութ արտադրողի գաղտնի (“փակ”) մասում ընդգրկված տեղեկության համար անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև առանձին որակի ընդհանուր ամփոփագիր՝ որպես ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլի մաս:

Երբ ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլը ներկայացվում է որպես նոր հայտի մաս, որի համար որակի տվյալները ներկայացված են ԵՄ ՀՏՓ ձևաչափով, ամբողջական ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլը (բաց և փակ մասերը և որակի ընդհանուր ամփոփագիրը) նույնպես պետք է ներկայացնել ԵՄ ՀՏՓ ձևաչափով:

Ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլի (ԱՆԳՖ) փոփոխությունը

Եթե փոփոխությունը վերաբերում է ԱՆԳՖ-ի մասերին, ապա այդ փոփոխության համար փաստաթղթերը պետք է ներկայացնել ՀՏՓ ձևաչափով: Այս դեպքի համար ԱՆԳՖ -ի սեփականատիրոջը խստորեն առաջարկվում է ձևափոխել ամբողջական ԱՆԳՖ-ը, որը կհեշտացնի ԱՆԳՖ-ին վերաբերող տվյալների վրա ազդող փոփոխությունների հետ աշխատանքը:

ԱՆԳՖ -ը սեփականատերը պետք է հստակ տարբերակի

- իրավասու մարմինների կողմից արդեն գնահատված ԱՆԳՖ -ի տվյալների ձևափոխումը և
- ԱՆԳՖ-ի տվյալների փոփոխությանը վերաբերող նոր փաստաթղթավորումը:

Եթե ԱՆԳՖ-ը ձևափոխված է ԵՄ ՀՏՓ նոր ձևաչափով առանց տվյալների փոփոխության, դրա սեփականատերը պետք է ներկայացնի ստորագրված հայտարարագիր, որը հավաստում է նոր ԱՆԳՖ-ի բովանդակության նույնությունը գործող տարբերակի հետ:

ԱՆԳՖ-ը ձևափոխումից հետո դրա սեփականատերը ԱՆԳՖ-ի ՀՏՓ ձևաչափի նոր “բաց մասը” պետք է ուղարկի գրանցման հավաստագրերի իրավատերերին, որպեսզի նրանք լրամշակեն բոլոր այն գրանցված դեղերի դոսյեները, որոնցում ընդգրկված է եղել այդ ԱՆԳՖ-ը: Ընդունելի է ԱՆԳՖ-ի ներկայացումը ՀՏՓ ձևաչափով՝ առանց դեղի դոսյեում համապատասխան որակի տվյալները վերաձևափոխելու:

¹ Նախկին դեղի եվրոպական գլխավոր ֆայլ (EDMF) [CPMP/QWP/227/02](http://www.emea.eu.int/hums/human/qwp/qwpdraft.htm) Ակտիվ նյութի գլխավոր ֆայլի կազմման ընթացակարգի վերաբերյալ ուղեցույց <http://www.emea.eu.int/hums/human/qwp/qwpdraft.htm>

Եթե ԱՆԳՖ-ում առկա է տվյալների փոփոխություն, ապա համապատասխան փոփոխության հայտը գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ կողմից պետք է ներկայացվի իրավասու մարմիններին: Գրանցման հավաստագրերի երկարաձգման հայտերի ներկայացման համար, որտեղ ԱՆԳՖ է ներառված, ԱՆԳՖ սեփականատերը պետք է ձևափոխի ամբողջ ԱՆԳՖ-ը ԵՄ ՀՏՓ ձևաչափով այնպես, որ “նոր” ձևաչափով ԱՆԳՖ-ը ընդգրկվի երկարաձգման հայտի մեջ, այլ ոչ թե խաչաձև հղումներ կատարվեն “հին” ԱՆԳՖ ձևաչափին:

Եվրոպական դեղագրքի հոդվածներին համապատասխանության եվրոպական հավաստագիր (European Certificate of Suitability- CEP)

Եվրոպական դեղագրքում նկարագրված դեղանյութերի համար՝ Մոդուլ 3-ում պահանջվող տեղեկությունները ներկայացնելու փոխարեն հայտատուները կարող են կիրառել CEP հավաստագրման սխեման:

ՀՏՓ-ի Դեղանյութին վերաբերող հատվածում պետք է հղում կատարել Համապատասխանության հավաստագրին Մոդուլ 3.2.S մասի համապատասխան բաժիններում: Համապատասխանության հավաստագիրը նախատեսված է համապատասխան բաժիններում պահանջվող տվյալներին փոխարինելու համար և հետագա լրացուցիչ տեղեկատվություն նույնպես անհրաժեշտ չէ տրամադրել, բացառությամբ նյութի տեխնիկական բնութագրերի, եթե դրանք արտացոլված չեն համապատասխանության հավաստագրում (օրինակ՝ երբ Համապատասխանության հավաստագիրը չի նկարագրում ակտիվ բաղադրատարրի տեխնիկական տարատեսակը):

Համապատասխանության հավաստագրի ամբողջական պատճենը (ներառյալ՝ բոլոր հավելվածները) պետք է ներկայացնել հայտի Մոդուլ 1-ի 6.10 հավելվածում և Մոդուլ 3 R-ում:

Փոխանցվող սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի (Transmissible spongiform encephalopathy-TSE) ազենտի բացակայությունը կարող է հավաստվել CEP-ի միջոցով:

Եվրոպական համայնքի ուղեցույցներ որակի, անվտանգության և արդյունավետության վերաբերյալ

Գրանցման հայտի դույեի կազմման ժամանակ, հայտատուները պետք է հաշվի առնեն դեղերի որակին, անվտանգությանը և արդյունավետությանը վերաբերող համայնքի ուղեցույցները, որոնք հրատարակված են Եվրոպական հանձնաժողովի կողմից “Եվրոպական համայնքում դեղաշրջանառության կարգավորման կանոններում”, հատորներ 3A, 3B, 3C. Մարդու օգտագործման դեղերի որակի, անվտանգության և արդյունավետության ուղեցույցները և դրանց հետագա լրացումներն՝ ընդունված Դեղերի եվրոպական գործակալության Մարդու օգտագործման դեղերի կոմիտեի կողմից: ICH-ի ընթացակարգի շրջանակներում ընդունված ուղեցույցները դիտարկվում են որպես Համայնքի ուղեցույցներ Մարդու օգտագործման դեղերի կոմիտեի կողմից հաստատվելուց և հրատարակվելուց հետո: Համայնքի կամ ICH-ի ուղեցույցներին հղումները պետք է կատարվեն կամ համապատասխան բաժինների շրջանակներում կամ ներկայացվեն որպես դույեի յուրաքանչյուր մասի հավելվածներ: Համայնքի կամ ICH-ի ուղեցույցների վերջին տարբերակներին ծանոթանալու համար հայտատուները կարող են այցելել Դեղերի եվրոպական գործակալության ինտերնետային կայք <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm> (Կանոնակարգող ուղեցույցներ և ընթացակարգեր. Ծանոթություններ ղեկավարման համար):

Դույեի որակի մասի համար կիրառելի են նաև Եվրոպական դեղագրքի հոդվածները և ընդհանուր գլուխները: Որոճող կենդանիներից ստացված բոլոր նյութերը պետք է նույնպես համապատասխանեն Փոխանցվող սպունգանման էնցեֆալոպատիայի (TSE) ազենտի բացակայությանը ներկայացվող պահանջներին:

Համեմատական աղյուսակ
(Հայտատուների ուղեցույց, հատոր 2B, 2006 մայիսի հրատարակության
համեմատությունը հայտատուների ուղեցույցի 1998 հրատարակության հատոր 2B-ի
հետ)

ՄՈԴՈՒԼ 1. ՎԱՐՉԱԿԱՆ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՎ ԴԵՂԻ ՆՇԱՆԱԿՄԱՆ ՀԱՄԱՐ ԱՆՀՐԱԺԵՇՏ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ			
ՀՏՓ	ԵՄ ՀՏՓ (ՀՈւ, հատոր 2B, 2006թ. հրատարակություն)	ՀՈւ, հատոր 2B (1998թ. հրատարակություն)	ՀՈւ
1.0	Ուղեցող գրություն		
1.1	Բովանդակության ամբողջական ցանկ		
1.2	Հայտ	Վարչական տվյալներ	I A
1.3	Արտադրանքի մասին տեղեկատվություն	Դեղի ընդհանուր բնութագիր, մակնշում և ներդիր թերթիկ	I B
1.3.1	Դեղի ընդհանուր բնութագիր, մակնշում և ներդիր թերթիկ	Դեղի ընդհանուր բնութագիր	I B 1
		Փաթեթների, պիտակի գծապատկերների և ներդիր թերթիկի առաջարկվող տարբերակ	I B 2
1.3.2	Փաթեթների, պիտակի գծապատկերներ		I B 2
1.3.3	Փաթեթների, պիտակի տպագրված տարբերակների նմուշներ		
1.3.4	Պացիենտների թիրախային խմբերի հետ խորհրդակցության տվյալներ		
1.3.5	Եվրոպական միության անդամ երկրներում հաստատված դեղի ընդհանուր բնութագրեր	Անդամ երկրներում արդեն հաստատված դեղի ընդհանուր բնութագրեր	I B 3
1.3.6	Բրայլ		
1.4	Փորձագետների մասին տեղեկատվություն	Փորձագետի հաշվետվություններ՝ փորձագետների ստորագրություն	I C
1.4.1	Որակ		
1.4.2	Նախակլինիկական հետազոտություններ		
1.4.3	Կլինիկական փորձարկումներ		
1.5	Տարբեր տեսակի հայտերին ներկայացվող հատուկ պահանջներ		
1.5.1	Գրականության տվյալների հիման վրա ներկայացված հայտերի վերաբերյալ տեղեկատվություն		
1.5.2	Ջեներիկ, «Հիբրիդ» կամ կենսանմանակ դեղերի հայտերի վերաբերյալ տեղեկություն		
1.5.3	Տվյալների/շուկայում բացառիկ իրավունք (երկարաձգված)		
1.5.4	Բացառիկ դեպքեր		
1.5.5	Պայմանական գրանցում		
1.6	Շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատում	Շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատում	
1.6.1	Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ չպարունակող արտադրանք	Շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատում / Էկոթունայնություն (գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ չպարունակող արտադրանքի համար)	III R
1.6.2	Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ պարունակող արտադրանք	Շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատման վերաբերյալ տվյալներ այն արտադրանքների համար, որոնք պարունակում կամ բաղկացած են գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներից (GMOs)	II H

ՄՈՂՈՒԼ 1. ՎԱՐՉԱԿԱՆ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԵՎ ԴԵՂԻ ՆՇԱՆԱԿՄԱՆ ՀԱՄԱՐ ԱՆՀՐԱԺԵՇՏ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ			
ՀՏՓ	ԵՄ ՀՏՓ (ՀՈւ, հատոր 2B, 2006թ. հրատարակություն)	ՀՈւ, հատոր 2B (1998թ. հրատարակություն)	ՀՈւ
1.7	“Որբ” դեղերի շուկայում բացառիկ իրավունքին վերաբերող տեղեկատվություն		
1.7.1	Համանմանություն		
1.7.2	Շուկայում բացառիկ իրավունք		
1.8	Դեղագոյնությանը վերաբերող տեղեկատվություն		
1.8.1	Դեղագոյնության համակարգ		
1.8.2	Ռիսկերի կառավարման համակարգ		
1.9	Կլինիկական փորձարկումներին վերաբերող տեղեկատվություն		
	Հարցերի պատասխաններ/լրացուցիչ տվյալներ	Հարցերի պատասխաններ/լրացուցիչ տվյալներ	
	Լրացուցիչ տվյալներ	Լրացուցիչ տվյալներ	

ՄՈՂՈՒԼ 2. ՀԱՄԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՏԵՆՆԻԿԱԿԱՆ ՓԱՍՏԱԹՂԹԻ ԱՄՓՈՓԱԳՐԵՐ			
ՀՏՓ	ԵՄ ՀՏՓ (ՀՈւ, հատոր 2B, 2001թ. հրատարակություն)	ՀՈւ, հատոր 2B (1998թ. հրատարակություն)	ՀՈւ
2.1	Ամբողջ ՀՏՓ բովանդակության ցանկը՝ Մոդուլ 2, 3, 4 և 5	Դոսյեի բովանդակության ցանկ	I.A
2.2	Ներածություն	Արտադրանքի ամփոփ նկարագիրը	I.C
2.3	Որակի ընդհանուր ամփոփագիր	Փորձագետի հաշվետվությունը քիմիական, դեղագործական և կենսաբանական փաստաթղթերի վերաբերյալ	I C 1
2.4	Նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագիր	Փորձագետի հաշվետվությունը թունադեղաբանական փաստաթղթերի վերաբերյալ	I C 2
2.5	Կլինիկական փորձարկումների համառոտագիր	Փորձագետի հաշվետվությունը կլինիկական փաստաթղթերի վերաբերյալ	I C 3
2.6	Նախակլինիկական ամփոփագիր	Փորձագետի թունադեղաբանական հաշվետվության հավելվածներ	I C 2
2.6.1	Դեղաբանության նկարագրողական ամփոփագիր	Նկարագրողական ամփոփագիր	I C 2
2.6.2	Դեղաբանության աղյուսակային ամփոփագիր	Աղյուսակային ամփոփագիր	I C 2
2.6.3	Դեղակինետիկական նկարագրողական ամփոփագիր	Նկարագրողական ամփոփագիր	I C 2
2.6.4	Դեղակինետիկական աղյուսակային ամփոփագիր	Աղյուսակային ձևաչափեր	I C 2
2.6.5	Թունաբանության նկարագրողական ամփոփագիր		
2.6.6	Թունաբանության աղյուսակային ամփոփագիր	Աղյուսակային ձևաչափեր	I C 2
2.7	Կլինիկական տվյալների ամփոփագրեր	Փորձագետի կլինիկական հաշվետվության հավելվածներ	I C 3
2.7.1	Կենսադեղագործական և հարակից անալիտիկ մեթոդների ամփոփագիր	Նկարագրողական ամփոփագիր	I C 3
2.7.2	Կլինիկական դեղաբանության հետազոտությունների ամփոփագիր	Նկարագրողական ամփոփագիր	I C 3
2.7.3	Կլինիկական արդյունավետության ամփոփագիր	Նկարագրողական ամփոփագիր	I C 3
2.7.4	Կլինիկական անվտանգության ամփոփագիր	Նկարագրողական ամփոփագիր	I C 3
2.7.5	Առանձին հետազոտությունների/անհատական դեպքերի համառոտ նկարագիր	Աղյուսակային ձևաչափեր	I C 3

ՄՈԴՈՒԼ 3. ՈՐԱԿ			
ՀՏՓ	ԵՄ ՀՏՓ (ՀՈւ, հատոր 2B, 2001թ. հրատարակություն)	ՀՈւ, հատոր 2B (1998թ. հրատարակություն)	ՀՈւ
3.1	ՄՈԴՈՒԼ 3 ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿԸ		
3.2	ՀԻՄՆԱԿԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐ	Քիմիական, դեղագործական, կենսաբանական փաստաթղթեր	II
3.2.S	Ակտիվ նյութ / դեղանյութ		
3.2.S.1	Ընդհանուր տեղեկություններ	Գիտական տվյալներ	II C 1.2
3.2.S.1.1	Անվանակարգը	Անվանակարգ	II C 1.2.1
3.2.S.1.2	Կառուցվածքը	Նկարագրություն: Կառուցվածքային բանաձև	II C 1.2.2
3.2.S.1.3	Ընդհանուր հատկությունները	Ֆիզիկա-քիմիական բնութագրում	II C 1.2.5
3.2.S.2	Արտադրություն	Արտադրություն	II C 1.2.3
3.2.S.2.1	Արտադրող(ներ)ը	Արտադրության սկզբնաղբյուրների անուն(ներ), հասցե(ներ)	II C 1.2.3
3.2.S.2.2	Արտադրական և հսկման գործընթացների նկարագրությունը	Սինթետիկ կամ արտադրական ուղիներ՝ գործընթացի նկարագրություն	II C 1.2.3
3.2.S.2.3	Նյութերի հսկումը/ Որակի հսկումը	Արտադրության ընթացքում որակի հսկում	II C 1.2.4
3.2.S.2.4	Կրիտիկական փուլերի և միջանկյալ արտադրանքների հսկումը	Արտադրության ընթացքում որակի հսկում	II C 1.2.4
3.2.S.2.5	Գործընթացի վալիդացիան և(կամ) գնահատումը		
3.2.S.2.6	Արտադրական գործընթացի մշակումը		
3.2.S.3	Բնութագիրը		
3.2.S.3.1	Կառուցվածքի մեկնաբանումը և այլ բնութագրիչները	Մշակման քիմիա	II C 1.2.5
3.2.S.3.2	Կողմնակի խառնուրդները	Խառնուրդներ	II C 1.2.6
3.2.S.4	Դեղանյութի հսկում	Սպեցիֆիկացիաներ և սովորական թեստեր	II C 1.1
3.2.S.4.1	Սպեցիֆիկացիան	Սպեցիֆիկացիաներ և սովորական թեստեր	II C 1.1
3.2.S.4.2	Անալիտիկ գործընթացները	Սպեցիֆիկացիաներ և սովորական թեստեր	II C 1.1
3.2.S.4.3	Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան	Մշակման քիմիա՝ անալիտիկ վալիդացիա	II C 1.2.5
3.2.S.4.4	Սերիայի անալիզը	Սերիայի անալիզ	II C 1.2.7
3.2.S.4.5	Սպեցիֆիկացիայի հիմնավորումը	Մշակման քիմիա՝ սովորական թեստերի և ստանդարտների ընտրման վերաբերյալ մեկնաբանություններ	II C 1.2.5
3.2.S.5	Համեմատական ստանդարտներ կամ նյութեր	Մշակման քիմիա՝ առաջնային էտալոնային նյութի ամբողջական բնութագրում Սերիայի անալիզ՝ էտալոնային նյութ	II C 1.2.5 II C 1.2.7
3.2.S.6	Տարա /խցանափակման համակարգ		
3.2.S.7	Կայունություն	Ակտիվ նյութ(եր)ի կայունության թեստեր	II F 1
3.2.P	ԴԵՂ		
3.2.P.1	Դեղի նկարագրություն և բաղադրություն	Բաղադրություն և տարա (համառոտ նկարագրություն)	II A1 II A2
3.2.P.2	Դեղագործական մշակում	Դեղագործական արտադրանքի մշակում և կլինիկական փորձարկման ձևակերպում	II A 4 II A3

ՄՈԴՈՒԼ 3. ՈՐԱԿ			
ՀՏՓ	ԵՄ ՀՏՓ (ՀՈւ, հատոր 2B, 2001թ. հրատարակություն)	ՀՈւ, հատոր 2B (1998թ. հրատարակություն)	ՀՈւ
3.2.P.2.4	Կրիտիկական փուլերի և միջանկյալ արտադրանքի հսկում	Արտադրական գործընթացը (ներառյալ ներարտադրական հսկումը և դեղագործական հավաքման գործընթացը) Միջանկյալ նյութերի հսկման թեստեր	II B3 II D
3.2.P.3	Արտադրություն	Պատրաստման մեթոդ	II B
3.2.P.3.1	Արտադրող (ներ)ը	Վարչական տվյալներ	I A
3.2.P.3.2	Սերիայի բաղադրակազմը	Արտադրական բանաձև	II B 1
3.2.P.3.3	Արտադրական գործընթացի և ներարտադրական հսկման նկարագրությունը	Արտադրական գործընթաց (ներառյալ ներարտադրական հսկումը և դեղագործական հավաքման գործընթացը)	II B 2
3.2.P.3.4	Կրիտիկական փուլերի և միջանկյալ արտադրանքի հսկումը	Արտադրական գործընթաց (ներառյալ ներարտադրական հսկումը և դեղագործական հավաքման գործընթացը)	II B 2
3.2.P.3.5	Գործընթացի վալիդացիան և(կամ) գնահատումը	Գործընթացի վալիդացում	II B 3
3.2.P.4	Օժանդակ նյութերի հսկում	Օժանդակ նյութ(եր)	II C 2
3.2.P.4.1	Սպեցիֆիկացիաները	Սպեցիֆիկացիաներ և սովորական թեստեր	II C 2.1
3.2.P.4.2	Անալիտիկ գործընթացները	Սպեցիֆիկացիաներ և սովորական թեստեր	II C 2.1
3.2.P.4.3	Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան	Գիտական տվյալներ	II C 2.2
3.2.P.4.4	Սպեցիֆիկացիայի հիմնավորումը	Գիտական տվյալներ	II C 2.2
3.2.P.4.5	Մարդկային կամ կենդանական ծագման օժանդակ նյութերը		
3.2.P.4.6	Նոր օժանդակ նյութերը (հղում՝ A 3)	Դեղագրքում չնկարագրված օժանդակ նյութ(եր) Գիտական տվյալներ	II C 2.2.1 II C 2.2
3.2.P.5	Դեղի հսկումը	Պատրաստի արտադրանքի հսկման թեստեր	II E
3.2.P.5.1	Սպեցիֆիկացիա(ներ)ը	Դեղի սպեցիֆիկացիաներ Որակի սպեցիֆիկացիաներ առաջարկվող պահպանման ժամանակահատվածի համար	II E 1.1 II F 2
3.2.P.5.2	Անալիտիկ գործընթացները	Հսկման մեթոդներ	II E 1.2
3.2.P.5.3	Անալիտիկ գործընթացների վալիդացիան	Մեթոդների անալիտիկական վալիդացում	II E 2.1
3.2.P.5.4	Սերիայի անալիզը	Սերիայի անալիզ	II E 2.2
3.2.P.5.5	Կողմնակի խառնուրդների բնութագրումը		
3.2.P.5.6	Սպեցիֆիկացիայի (ներ)ի հիմնավորումը	Սովորական թեստերի և ստանդարտների ընտրման վերաբերյալ մեկնաբանություն	II E 2.1
3.2.P.6	Համեմատական ստանդարտներ և նյութեր	Սերիայի անալիզ. Հտալոնային	II E 2.2
3.2.P.7	Տարա/խցանափակման համակարգ	Փաթեթավորման նյութ (անմիջական փաթեթավորում)	II C 3
3.2.P.8	Կայունություն	Պատրաստի արտադրանքի կայունության թեստեր	II F 2
3.2.A	ՀԱՎԵԼՎԱԾՆԵՐ		
3.2.A.1	Տարածք և սարքավորում		
3.2.A.2	Կողմնակի ազեմտների անվտանգության գնահատում		
3.2.A.3	Օժանդակ նյութեր		
3.2.R	ԿԱՐԳԱՎՈՐԻՉ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆ	Գործընթացի վալիդացիա	-II B3-
3.3	ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀՂՈՒՄՆԵՐ	ԱՅԼ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆ	II Q

ՄՈԴՈՒԼ 4. ՆԱԽԱԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՇՎԵՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ			
ՀՏՓ	ԵՄ ՀՏՓ (ՀՈւ, հատոր 2B, 2001թ. հրատարակություն)	ՀՈւ, հատոր 2B (1998թ. հրատարակություն)	ՀՈւ
4.1	ՄՈԴՈՒԼ 4. ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿԸ		
4.2	ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՇՎԵՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	ԹՈՒՆԱ ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ ՓԱՍՏԱԹՂԹԵՐ	III
4.2.1	ԴԵՂԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ	ԴԵՂԱԴԻՆԱՄԻԿԱ	III F
4.2.1.1	Առաջնային դեղադինամիկա	Դեղադինամիկական ազդեցությունները առաջարկվող ցուցումներին առնչվող	III F 1
4.2.1.2	Երկրորդային դեղադինամիկա	Ընդհանուր դեղադինամիկա	III F 2
4.2.1.3	Անվտանգության դեղաբանություն	Ընդհանուր դեղադինամիկա	III F 2
4.2.1.4	Դեղերի փոխազդեցության դեղադինամիկա	Դեղերի փոխազդեցություններ	III F 3
4.2.2	ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱ	ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱ	III G
4.2.2.1	Անալիտիկ մեթոդներ և վալիդացիայի հաշվետվություններ	Այլ տեղեկություն	III Q
4.2.2.2	Աքսորբցիա	Դեղակինետիկական մեկ դեղաչափից հետո դեղակինետիկական կրկնակի կիրառումից հետո	III G 1 III G 2
4.2.2.3	Բաշխում	Բաշխումը նորմալ և հղի կենդանիների օրգանիզմում	III G 3
4.2.2.4	Նյութափոխանակություն	Բիոտրանսֆորմացիա	III G 4
4.2.2.5	Արտազատում	Դեղակինետիկա	III G 1, 2
4.2.2.6	Դեղերի փոխազդեցության դեղակինետիկա (նախակլինիկական)		
4.2.2.7	Այլ դեղակինետիկական ուսումնասիրություններ		
4.2.3	ԹՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ	ԹՈՒՆԱՅՆՈՒԹՅՈՒՆ	III A
4.2.3.1	Մեկ դեղաչափի թունայնություն	Մեկ դեղաչափի թունայնության հետազոտություններ	III A 1
4.2.3.2	Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն	Կրկնակի դեղաչափի թունայնության հետազոտություններ	III A 2
4.2.3.3	Գենաթունայնություն	Մուտագենության հնարավորություն	III D
4.2.3.4	Քաղցկեղածնություն	Քաղցկեղածնության հնարավորություն	III E
4.2.3.5	Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն	Վերարտադրողական, սաղմնա-պտղային և պերինատալ թունայնություն	III B III C
4.2.3.6	Տեղային տանելիություն	Տեղային տանելիություն	III H
4.2.3.7	Թունայնության այլ հետազոտություններ	Այլ տեղեկություն	III Q
4.3	ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀՂՈՒՄՆԵՐ	ԱՅԼ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆ	III Q

ՄՈՂՈՒԼ 5. ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՇՎԵՏՎՈՒԹՅՈՒՆ			
ՀՏՓ	ԵՄ ՀՏՓ (ՀՈւ, հատոր 2B, 2001թ. հրատարակություն)	ՀՈւ, հատոր 2B (1998թ. հրատարակություն)	ՀՈւ
5.1	ՄՈՂՈՒԼ 5. ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ		
5.2	ԲՈԼՈՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՓՈՐՁԱՐԿՈՒՄՆԵՐԻ ԹՎԱՐԿՈՒՄԸ ԱՂՅՈՒՍԱԿՈՎ	ՓՈՐՁԱԳԵՏԻ ՀԱՇՎԵՏՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՓԱՍՏԱԹՂԹԵՐԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ, ՀԱՎԵԼՎԱԾ 2. ՆԿԱՐԱԳՐՈՂԱԿԱՆ ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ, ԱՂՅՈՒՍԱԿԱՅԻՆ ՀԱՄԱՌՈՏԱԳԻՐ	I C 3
5.3	ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՓՈՐՁԱՐԿՈՒՄՆԵՐԻ ՀԱՇՎԵՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՓԱՍՏԱԹՂԹԵՐ	IV
5.3.1	Կենսադեղագործական ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ	Դեղակինետիկա	IV A 2
5.3.2	Մարդու կենսանյութերի օգտագործմամբ անհրաժեշտ դեղակինետիկայի ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ	Դեղակինետիկա	IV A 2
5.3.3	Մարդու օրգանիզմում դեղակինետիկական (ԴԿ) ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ	Դեղակինետիկա	IV A 2
5.3.4	Մարդու օրգանիզմում դեղադինամիկական (ԴԴ) ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ	Դեղադինամիկա	IV A 1
5.3.5	Դեղի արդյունավետության և անվտանգության ուսումնասիրությունների հաշվետվություններ	Կլինիկական փորձարկումներ	IV B 1
5.3.6	Դեղի հետգրանցումային կիրառման փորձի վերաբերյալ հաշվետվություններ	Հետգրանցումային փորձ (եթե առկա է)	IV B 2
5.3.7	Անհատական դեպքերի հաշվետվության ձևեր և առանձին պացիենտների ցանկեր, ներկայացման ժամանակ	<i>Յուրաքանչյուր կլինիկական փորձարկման հաշվետվության հավելված, ներկայացման դեպքում (հավելված 16.3)</i>	IV B 1
5.4	ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀՂՈՒՄՆԵՐ	ՀՐԱՏԱՐԱԿՎԱԾ ԵՎ ՉՀՐԱՏԱՐԱԿՎԱԾ ՓՈՐՁԵՐ (1-ԻՑ ԱՅԼ) ԱՅԼ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆ	IV B 3 IV Q

Մոդուլ 1

Եվրոպական Միություն (ԵՄ)

Վարչական տվյալներ և
դեղի նշանակման մասին տեղեկատվություն

2008 մայիսի հրատարակություն

Մոդուլ 1. Բովանդակության ցանկը

1.0 Ուղեկցող գրություն

1.1 Բովանդակության ամբողջական ցանկ

1.2 Հայտ

1.3 Արտադրանքի մասին տեղեկատվություն

- 1.3.1 Դեղի ընդհանուր բնութագիր, մակնշում և ներդիր թերթիկ
- 1.3.2 Փաթեթների, պիտակի գծապատկերներ
- 1.3.3 Փաթեթների, պիտակի տպագրված տարբերակների նմուշներ
- 1.3.4 Պացիենտների թիրախային խմբերի հետ խորհրդակցության տվյալներ
- 1.3.5 Եվրոպական միության անդամ երկրներում հաստատված դեղի ընդհանուր բնութագրեր
- 1.3.6 Բրայլ (հատուկ մակնշում կույրերի համար)

1.4 Փորձագետների մասին տեղեկատվություն

- 1.4.1 Որակ
- 1.4.2 Նախակլինիկական հետազոտություններ
- 1.4.3 Կլինիկական փորձարկումներ

1.5 Տարբեր տեսակի հայտերին ներկայացվող հատուկ պահանջներ

- 1.5.1 Գրականության տվյալների հիման վրա ներկայացված հայտերի վերաբերյալ տեղեկատվություն
- 1.5.2 Ջեներիկ կամ “հիբրիդ” կամ կենսանմանակ դեղերի հայտերի վերաբերյալ տեղեկատվություն
- 1.5.3 Տվյալների/շուկայում բացառիկ իրավունք (երկարաձգված)
- 1.5.4 Բացառիկ դեպքեր
- 1.5.5 Պայմանական գրանցում

1.6 Շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատում

- 1.6.1 Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ չպարունակող արտադրանք (Non-GMO)
- 1.6.2 Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ պարունակող արտադրանք (GMO)

1.7 “Որբ” դեղերի շուկայում բացառիկ իրավունքին վերաբերող տեղեկատվություն

- 1.7.1 Համանմանություն
- 1.7.2 Շուկայում բացառիկ իրավունք

1.8 Դեղագգոնությանը (Pharmacovigilance) վերաբերող տեղեկատվություն

1.8.1 Դեղագգոնության համակարգ

1.8.2 Ռիսկերի կառավարման համակարգ

1.9 Կլինիկական փորձարկումներին վերաբերող տեղեկատվություն

1.10 Մանկական դեղերին վերաբերող տեղեկատվություն

Հարցերի պատասխաններ

Լրացուցիչ տվյալներ

1.0 Ուղեկցող գրություն

Հայտին ուղեկցող գրությունը պետք է ընդգրկվի այս կետում: Անհրաժեշտության դեպքում որպես հավելված գրությանը կարող է կցվել “Փորձագետների համար հուշաթերթ” տրամադրելով տեղեկություններ դույնի հետ աշխատանքը հեշտացնելու համար (օրինակ՝ հատուկ ընդգծումներ, ներկայացված հատորների թիվը և այլն):

Թղթային ներկայացման ժամանակ, համապատասխան անդամ երկրի/Դեղերի եվրոպական գործակալության կողմից ընդունված ձևաչափի ուղեկցող գրություն:

1.1 Բովանդակության ամբողջական ցանկ

Յուրաքանչյուր տեսակի հայտի համար պետք է լինի բովանդակության ամբողջական ցանկ՝ ընդգրկելով հայտին կից ներկայացված դոսյեի մաս կազմող բոլոր Մոդուլների բաժինները: Առաջին անգամ ներկայացվող հայտի դեպքում պետք է անդրադառնալ բոլոր բաժիններին (տես նաև “ներածությունը”): Բովանդակության ցանկը պետք է արտացոլի ներկայացված դոսյեի մանրամասները՝ հաշվի առնելով <http://www.ich.org> կայք էջում տեղադրված ICH M4 ուղեցույցի հավելվածը “ՀՏՓ-ի կազմման մասին”:

Մոդուլ 1.

1.0 Ուղեկցող գրություն

1.1 Բովանդակության ամբողջական ցանկ

1.2 Հայտ

1.3 Արտադրանքի մասին տեղեկատվություն

1.3.1 Դեղի ընդհանուր բնութագիր, մակնշում և ներդիր թերթիկ

1.3.2 Փաթեթների, պիտակի գծապատկերներ

1.3.3 Փաթեթների, պիտակի տպագրված տարբերակների նմուշներ

1.3.4 Պացիենտների թիրախային խմբերի հետ խորհրդակցության տվյալներ

1.3.5 Եվրոպական միության անդամ երկրներում հաստատված դեղի ընդհանուր բնութագրեր

1.3.6 Բրայլ

1.4 Փորձագետների մասին տեղեկատվություն

1.4.1 Որակ

1.4.2 Նախակլինիկական հետազոտություն

1.4.3 Կլինիկական փորձարկում

1.5 Տարբեր տեսակի հայտերին ներկայացվող հատուկ պահանջներ

1.5.1 Գրականության տվյալների հիման վրա ներկայացված հայտերի վերաբերյալ տեղեկատվություն

1.5.2 Ջեներիկ կամ “հիբրիդ” կամ կենսանմանակ դեղերի հայտերի վերաբերյալ տեղեկություն

1.5.3 Տվյալների/շուկայում բացառիկ իրավունք (երկարաձգված)

1.5.4 Բացառիկ դեպքեր

1.5.5 Պայմանական գրանցում

1.6 Շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատում

1.6.1 Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ չպարունակող արտադրանք

1.6.2 Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ պարունակող արտադրանք

1.7 “Որբ” դեղերի շուկայում բացառիկ իրավունքին վերաբերող տեղեկատվություն

1.7.1 Համանմանություն

1.7.2 Շուկայում բացառիկ իրավունք

1.8 Դեղագոծնությանը վերաբերող տեղեկատվություն

1.8.1 Դեղագոծնության համակարգ

1.8.2 Ռիսկերի կառավարման համակարգ

1.9 Կլինիկական փորձարկումներին վերաբերող տեղեկատվություն

1.10 Մանկական դեղերին վերաբերող տեղեկատվություն

Հարցերի պատասխաններ

Լրացուցիչ տվյալներ

Մոդուլ 2. Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթի ամփոփագրեր

- 2.1 ՀՏՓ բովանդակության ցանկը (Մոդուլ 2 – 5)
- 2.2 Ներածություն
- 2.3 Որակի ընդհանուր ամփոփագիր՝ ներածություն
 - 2.3.S Որակի ընդհանուր ամփոփագիր՝ դեղանյութ
 - 2.3.P Որակի ընդհանուր ամփոփագիր՝ դեղ
 - 2.3.A Որակի ընդհանուր ամփոփագիր՝ հավելվածներ
 - 2.3.R Որակի ընդհանուր ամփոփագիր՝ տարածաշրջանային տվյալներ
- 2.4 Նախակլինիկական համառոտագիր
- 2.5 Կլինիկական համառոտագիր
- 2.6 Նախակլինիկական տվյալների նկարագրողական և աղյուսակային ամփոփագրեր
 - 2.6.1 Ներածություն
 - 2.6.2 Դեղաբանության նկարագրողական ամփոփագիր
 - 2.6.3 Դեղաբանության աղյուսակային ամփոփագիր
 - 2.6.4 Դեղակինետիկական նկարագրողական ամփոփագիր
 - 2.6.5 Դեղակինետիկական աղյուսակային ամփոփագիր
 - 2.6.6 Թունաբանության նկարագրողական ամփոփագիր
 - 2.6.7 Թունաբանության աղյուսակային ամփոփագիր
- 2.7. Կլինիկական տվյալների ամփոփագրեր
 - 2.7.1 Կենսադեղագործական հետազոտությունների և հարակից անալիտիկ մեթոդների ամփոփագիր
 - 2.7.2 Կլինիկական դեղաբանության հետազոտությունների ամփոփագիր
 - 2.7.3 Կլինիկական արդյունավետության ամփոփագիր
 - 2.7.4 Անվտանգության ամփոփագիր
 - 2.7.5 Հղումներ
 - 2.7.6 Անհատական ուսումնասիրությունների սինոփսիս

Մոդուլ 3. Որակ

- 3.1 Մոդուլ 3-ի բովանդակության ցանկ
- 3.2 Հիմնական տվյալներ
- 3.3 Գրականության հղումներ

Մոդուլ 4: Նախակլինիկական հետազոտության հաշվետվություններ

- 4.1 Մոդուլ 4-ի բովանդակության ցանկ
- 4.2 Հետազոտության հաշվետվություններ
- 4.3 Գրականության հղումներ

Մոդուլ 5: Կլինիկական փորձարկման հաշվետվություններ

- 5.1 Մոդուլ 5-ի բովանդակության ցանկ
- 5.2 Կլինիկական բոլոր փորձարկումների աղյուսակ
- 5.3 Կլինիկական փորձարկման հաշվետվություններ
- 5.4 Գրականության հղումներ

1.2 Հայտ

Մոդուլ 1.2-ը կիրառվում է մարդու օգտագործման դեղերի գրանցման հայտի համար, որը ներկայացվում է

- (ա) Դեղերի Եվրոպական գործակալություն՝ կենտրոնացված ընթացակարգի համաձայն, կամ
- (բ) որևէ անդամ երկիր (ինչպես նաև Իսլանդիա, Լիխտենշտեյն կամ Նորվեգիա)՝ ազգային, փոխադարձ ճանաչման կամ ապակենտրոնացված ընթացակարգի համաձայն:

Պետք է ներկայացնել համապատասխան ձևաչափի հայտ՝ ըստ արտադրանքի տեսակի:

Հայտերի համապատասխան ձևերը առկա են Եվրոպական հանձնաժողովի պաշտոնական ինտերնետային կայքում՝

- Առաջին անգամ ներկայացվող հայտ և ցուցումների ընդլայնման հայտ
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2b>
- Փոփոխությունների հայտ
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2c>
- Վերագրանցման հայտ
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2c>

1.3 Արտադրանքի մասին տեղեկատվություն

2001/83/EC հրահանգի հոդված 8.3 (j)-ի, հոդված 11-ի և V-րդ գլխի համաձայն հայտատուն/գրանցման հավաստագրի իրավատերը հայտին կից պետք է ներկայացնի դեղի ընդհանուր բնութագրի (վերանայված), մակնշման և ներդիր թերթիկի առաջարկվող տարբերակները:

1.3.1 Դեղի ընդհանուր բնութագիրը, մակնշումը և ներդիր թերթիկը

Ազգային իրավասու մարմինները և Դեղերի եվրոպական գործակալությունը հրապարակել են դեղի մասին տեղեկատվության՝ Դեղի ընդհանուր բնութագրի (SmPC), մակնշման և ներդիր թերթիկի ձևանմուշներ ԵՄ բոլոր լեզուներով (ներառյալ՝ նորվեգերեն և իսլանդերեն)

- փոխադարձ ճանաչման կամ ապակենտրոնացված ընթացակարգերով հայտերի համար՝ դեղի մասին տեղեկատվության ձևանմուշները հրապարակված են բացատրություններով տարբերակը՝ Եվրոպական գործակալությունների ղեկավարների միության (Heads of Medicines Agencies-HMA) պաշտոնական ինտերնետային կայքում՝ http://heads.medagencies.org/mrfg/docs/pi/QRD_annotated_template_CMDhpdf և մաքուր ձևանմուշները՝ Դեղերի եվրոպական գործակալության պաշտոնական ինտերնետային կայքում՝ <http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/qrdtemplate.htm>
- կենտրոնացված ընթացակարգով հայտերի համար՝ դեղի մասին տեղեկատվության ձևանմուշները (բացատրություններով և մաքուր) հրապարակված են Դեղերի եվրոպական գործակալության պաշտոնական ինտերնետային կայքում՝ <http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/qrdtemplate.htm>

Դեղի մասին տեղեկությունները պետք է պարտադիր ներկայացնել միայն ընդունված ձևաչափով և կառուցվածքով (տես “Փաստաթղթերի որակյալ փորձաքննության մասին համաձայնագիրը” Դեղերի եվրոպական գործակալության ինտերնետային կայքում)՝ օգտագործելով կայքում առկա դեղի մասին տեղեկատվության էլեկտրոնային ձևանմուշները: Անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով ներկայացնել Դեղի ընդհանուր բնութագրի (հավելված II), մակնշման և ներդիր թերթիկի տեքստերի ամբողջական հավաքածու՝ պահանջվող բոլոր լեզուներով (այբբենական կարգով): Մոդուլ 1-ի այս բաժնի նախապատրաստման ժամանակ պետք է հաշվի առնել դեղի մասին տեղեկությունները փաստաթղթային և էլեկտրոնային ձևաչափով կազմելու և ներկայացնելու մասին համապատասխան ուղեցույցները (օրինակ՝ որակի փաստաթղթի փորձաքննության եզրակացության (Փաստաթղթերի որակյալ փորձաքննության ձևանմուշները, Դեղերի եվրոպական գործակալության հետգրանցումային փոփոխությունների ուղեցույցները):

- Ազգային ընթացակարգերով հայտերի համար կարող են կիրառվել ազգային ձևանմուշներ:

Այս ձևանմուշները պետք է օգտագործվեն հաշվի առնելով համապատասխան ուղեցույցները, մասնավորապես “Դեղի ընդհանուր բնութագրերի վերաբերյալ ուղեցույցը”, “Փաթեթավորման վերաբերյալ ուղեցույցը” և “Մարդու օգտագործման դեղերի պիտակի և ներդիր թերթիկի դյուրըմբռնելիության վերաբերյալ ուղեցույցը”, որոնք հրապարակված են Եվրոպական հանձնաժողովի Հայտատուների համար ուղեցույցի հատոր 2C-ում, կայքում հասցեն՝ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2c>.

Դեղի մասին տեղեկությունների թղթային ներկայացման դեպքում՝

- տարբեր լեզուներով տարբերակները պետք է անջատել բաժանիչներով,
- Դեղի ընդհանուր բնութագիրը (հավելված II), մակնշումը և ներդիր թերթիկը պետք է անջատել բաժանիչներով
- Անդամ երկրներին/Եվրոպական գործակալության մարդու օգտագործման դեղերի հանձնաժողովի (CMPS) անդամներին հայտ ներկայացնելու ժամանակ պետք է ապահովել միայն համապատասխան երկրի լեզվով տարբերակ(ներ)ը՝ անգլերենի հետ միասին:

1.3.2 Փաթեթների, պիտակի գծապատկերներ

2001/83/EC հրահանգի 8-րդ հոդվածի համաձայն հայտին կից դոսյեի մեջ պետք է ընդգրկել դեղի արտաքին և առաջնային փաթեթների գծապատկերները:

“Գծապատկերը” արտաքին և առաջնային փաթեթների ամբողջական գունավոր հարթ արտանկարի ճշգրիտ պատճենն է՝ փաթեթի/պիտակի երկչափ ներկայացմամբ: Այն անվանվում է նաև “թղթային պատճեն” կամ “համակարգչով ստեղծած տարբերակ”:

Գծապատկերի և(կամ) տպագրված տարբերակների նմուշների ներկայացման նկատմամբ պահանջները հրապարակված են Եվրոպական հանձնաժողովի հայտատուների համար ուղեցույցի 2A հատորի, 7-րդ գլխում:

(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2a>)

Ի լրումն փաստացի գծապատկերների, հայտին կից դոսյեում պետք է ընդգրկել նաև ներկայացված գծապատկերների բնութագրիչների մանրամասն ցանկը:

Մոդուլ 1.3.3 Փաթեթների, պիտակի տպագրված տարբերակների նմուշներ

“Տպագրված տարբերակների նմուշները” արտաքին և առաջնային փաթեթների և ներդիր թերթիկի փաստացի տպագրված օրինակներն են:

Անդամ երկրները/Դեղերի եվրոպական գործակալությունը կարող են պահանջել, որպեսզի հայտատուն ներկայացնի դեղի փաթեթների ու պիտակի առևտրային նմուշների տպագրված տարբերակները՝ 2001/83/EC հրահանգի V-րդ գլխի համապատասխան հոդվածների (օրինակ՝ հոդված 56) հետ համապատասխանությունը ստուգելու համար:

Գծապատկերի և(կամ) տպագրված տարբերակների նմուշների ներկայացման նկատմամբ պահանջները հրապարակված են Եվրոպական հանձնաժողովի հայտատուների համար ուղեցույցի 2A հատորի, 7-րդ գլխում

(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2a>):

Տպագրված տարբերակների նմուշների հետ միասին դոսյեում պետք է ընդգրկել նաև դրանց բնութագրիչների մանրամասն ցանկը:

Մոդուլ 1-ի էլեկտրոնային տարբերակով ներկայացման դեպքում, այս կետում, փաստացի տպագրված տարբերակների նմուշներից անջատ, պահանջվում է ներկայացնել միայն տպագրված տարբերակների նմուշների բնութագրիչների մանրամասն ցանկը:

1.3.4 Պացիենտների թիրախային խմբերի հետ խորհրդակցության տվյալներ

2001/83/EC հրահանգի 59(3) և 61(1) հոդվածները պահանջում են, որպեսզի ներդիր թերթիկը արտացոլի պացիենտների թիրախային խմբերի հետ խորհրդակցության տվյալները՝ երաշխավորելու համար, որ այն ընթեռնելի է, հասկանալի, պարզ և հեշտ կիրառելի, և որ իրավասու կազմակերպություն/Դեղերի Եվրոպական գործակալություն են ներկայացված այն գնահատման արդյունքները, որոնք իրականացվել են՝ համագործակցելով պացիենտների թիրախային խմբերի հետ:

Այդ հոդվածները չեն սահմանում որևէ հստակ մեթոդ, որը պետք է օգտագործել գնահատման ժամանակ, հետևաբար թույլատրվում է կիրառել ինչպես “օգտագործողի թեստավորում”, այնպես էլ խորհրդակցության այլ համապատասխան ձևեր:

Այս հարցին անդրադառնում է ԵՄ ուղեցույցի նախագիծը, որը տեղադրված է Եվրոպական հանձնաժողովի ինտերնետային կայքում՝

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2005/08_05/usertesting_20050817.pdf

և նախատեսված է ընդգրկել Եվրոպական հանձնաժողովի “Մարդու օգտագործման դեղերի մակնշման և ներդիր թերթիկի դյուրընթեռնելիության վերաբերյալ ուղեցույցում”, (տես Եվրոպական հանձնաժողովի ինտերնետային կայքը՝

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2c>)

“Օգտագործողի հետ խորհրդակցության” վերաբերյալ հայտատուի տեղեկությունները և համապատասխան արդյունքները կամ նման խորհրդակցություն չիրականացնելու հիմնավորումը պետք է ընդգրկվի այս բաժնում, ինչպես առաջին անգամ ներկայացվող հայտերի, այնպես էլ հետգրանցումային փոփոխությունների (ներառյալ՝ ներդիրում կատարված էական փոփոխությունները) հայտերի ներկայացման ժամանակ:

Մոդուլ 1.3.5. Անդամ երկրներում հաստատված դեղի մասին տեղեկատվություն (առկայության դեպքում)

Մոդուլ 1.3.6 Բրայլ

2001/83/EC հրահանգի 56a հոդվածի համաձայն փաթեթի վրա դեղի անունը պետք է արտացոլել “Բրայլ” ձևաչափով:

Այս մասին անդրադարձ կա ԵՄ ուղեցույցի նախագծում, որը տեղադրված է Եվրոպական հանձնաժողովի ինտերնետային կայքում՝

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2005/04_05/braille_text20050411.pdf,

և նախատեսված է ընդգրկել հանձնաժողովի “Մարդու օգտագործման դեղերի մակնշման և ներդիր թերթիկի դյուրընթեռնելիության վերաբերյալ ուղեցույցում”, (տես Եվրոպական հանձնաժողովի ինտերնետային կայքը՝

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2c>)

Եվրոպական հանձնաժողովի վերոհիշյալ ուղեցույցում սահմանված սկզբունքների համաձայն՝ այստեղ հայտատուները պետք է ներկայացնեն դեղի փաթեթի վրա “Բրայլ”-ի պահանջների ներդրման առաջարկվող տարբերակը: Բացի այդ, Բրայլ տեքստը (նորմալ տառատեսակով), որը պետք է բրայլով տպագրվի արտաքին սովարաթղթի վրա, անհրաժեշտ է ներառել դեղի արտաքին սովարաթղթի տեղեկատվության ձևանմուշների 16-րդ բաժնում (առկայության դեպքում) և կետագծերով նշել գծապատկերների վրա (որտեղ կիրառելի և հնարավոր է):

1.4 Փորձագետների մասին տեղեկատվություն

2001/83/EC հրահանգի 12-րդ հոդվածի համաձայն փորձագետները պետք է ներկայացնեն 3-րդ, 4-րդ և 5-րդ Մոդուլները կազմող փաստաթղթերի և տվյալների մանրամասն հաշվետվություններ:

Բացի այդ, 2001/83/EC հրահանգի 12.1 հոդվածը և I մասի I հավելվածի 1.4 կետի համաձայն դույնի տարբեր գիտական մասերի համար անհրաժեշտ է հղում կատարել փորձագետի ստորագրած հաշվետվություններին:

Փորձագետների ստորագրած այս հաշվետվությունների համար պահանջները կարող են բավարարվել ներկայացնելով՝

- Մոդուլ 2-ում՝ որակի ընդհանուր ամփոփագիրը, նախակլինիկական համառոտագիր/ ամփոփագիրը և կլինիկական համառոտագիր/ ամփոփագիրը,
- Մոդուլ 1.4-ում՝ փորձագետների կողմից ստորագրված հայտարարագիրը,
- Մոդուլ 1.4-ում՝ համառոտ տեղեկություն՝ կրթության, վերապատրաստման և մասնագիտական փորձի վերաբերյալ:

Հետգրանցումային հայտերի համար պետք է ներկայացնել համապատասխան փորձագետի հայտարարագիր(ներ)ը: Այն դեպքում, երբ գրանցման հավաստագրի իրավատերը ցանկանում է տարանջատել այս հայտարարագիրը նախորդներից, ապա փաստաթղթի վերնամասում պետք է նշվի առաջին գրանցման պատասխանատու անդամ երկրի իրավասու մարմնի/Դեղերի եվրոպական գործակալության համապատասխան ընթացակարգի համարը:

1.4.1 Որակ

Համաձայն իր համապատասխան որակավորումներին՝ ստորագրած փորձագետը սույնով հայտարարում է, որ կատարել է 2001/83/EC հրահանգի 12-րդ հոդվածում սահմանված պարտականությունները՝ I մասի I հավելվածի 1.4 կետին համապատասխան

ՈՐԱԿ.

Փորձագետի անունը ստորագրությունը

Հասցեն

.....

.....

.....

Ամսաթիվը՝

2001/83/EC հրահանգի հավելված I-ի համաձայն կցվում է համառոտ տեղեկություն (կենսագրություն) փորձագետի կրթության, վերապատրաստման և մասնագիտական փորձի վերաբերյալ:

1.4.2 Նախակլինիկական հետազոտություն

Համաձայն իր համապատասխան որակավորումներին՝ ստորագրած փորձագետը սույնով հայտարարում է, որ կատարել է 2001/83/EC հրահանգի 12-րդ հոդվածում սահմանված պարտականությունները՝ I մասի I հավելվածի 1.4 կետին համապատասխան

ՆԱԽԱԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ (դեղաբանություն, դեղակինետիկա, թունաբանություն).

Փորձագետի անունը ստորագրությունը
Հասցեն
.....
.....
.....

Ամսաթիվը՝

2001/83/EC հրահանգի հավելված I-ի համաձայն կցվում է համառոտ տեղեկություն (կենսագրություն) փորձագետի կրթության, վերապատրաստման և մասնագիտական փորձի վերաբերյալ:

1.4.3 Կլինիկական փորձարկումներ

Համաձայն իր համապատասխան որակավորումներին ստորագրած փորձագետը սույնով հայտարարում է, որ կատարել 2001/83/EC հրահանգի 12-րդ հոդվածում սահմանված պարտականությունները՝ I մասի I հավելվածի 1.4 կետին համապատասխան

ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ.

Փորձագետի անունը ստորագրությունը
Հասցեն
.....
.....
.....

Ամսաթիվը՝

2001/83/EC հրահանգի հավելված I-ի համաձայն կցվում է համառոտ տեղեկություն (կենսագրություն) փորձագետի կրթության, վերապատրաստման և մասնագիտական փորձի վերաբերյալ:

1.5 Տարբեր տեսակի հայտերին ներկայացվող հատուկ պահանջներ

1.5.1 Գրականության տվյալների հիման վրա ներկայացված հայտի մասին տեղեկատվություն

2001/83/EC հրահանգի 10a հոդվածի համաձայն գրականության տվյալների հիման վրա ներկայացված հայտերի համար հայտատուները այս կետում պետք է ներկայացնեն հակիրճ փաստաթուղթ (մոտավորապես մինչև 5 էջ), ամփոփելով օգտագործված այն հիմքերը և ապացույցները, որոնց համաձայն դեղի բաղադրիչներն ունեն երկարատև կիրառում՝ անվտանգության և արդյունավետության ընդունելի մակարդակով, ինչպես սահմանված է 2001/83/EC հրահանգի հավելված I-ի մաս II.1-ում:

1.5.2 Ջեներիկ կամ “հիբրիդ” կամ կենսանմանակ դեղերի հայտերի համար տեղեկատվություն

2001/83/EC հրահանգի 10(1), 10(3) կամ 10(4) հոդվածների վրա հիմնված հայտերի համար, հայտատուները այս կետում պետք է ներկայացնեն հակիրճ փաստաթուղթ (մոտավորապես մինչև 5 էջ)՝ ամփոփելով օգտագործված այն հիմքերը և ապացույցները, որոնց համաձայն տվյալ հայտով ներկայացված դեղը

- համեմատական դեղի “ջեներիկն” է (հոդված 10.1), որի ամփոփագիրը պետք է ընդգրկի դեղի վերաբերյալ մանրամասներ, ակտիվ նյութ(եր)ի քանակական և որակական կազմը, դեղաձևը, ակտիվ նյութ(եր)ի անվտանգության/ արդյունավետության պրոֆիլը ռեֆերենս դեղի ակտիվ նյութ(եր)ի հետ համեմատության մեջ, ինչպես նաև մանրամասներ՝ ներկայացված դեղի կենսամատչելիության և կենսահամարժեքության վերաբերյալ, ըստ անհրաժեշտության: Տարբեր աղբյուր, էսթերները, եթերները, իզոմերները, իզոմերների խառնուրդները, ակտիվ նյութի կոմպլեքսները կամ ածանցյալները անհրաժեշտ է դիտարկել որպես նույն ակտիվ նյութը, եթե դրանք էականորեն չեն տարբերվում անվտանգությանն ու արդյունավետությանն առնչվող հատկություններով:
- համեմատական դեղի այսպես կոչված “հիբրիդ”-ն է (հոդված 10.3), որի ամփոփագիրը պետք է ընդգրկի դեղի վերաբերյալ մանրամասներ, ակտիվ նյութը, դեղաձևը, դեղաչափերը, բուժական ցուցումները, կիրառման ուղին՝ համապատասխանաբար ռեֆերենս դեղի հետ համեմատության մեջ, ինչպես նաև մանրամասներ՝ ներկայացված դեղի կենսամատչելիության և կենսահամարժեքության վերաբերյալ, ըստ անհրաժեշտության:
- “նման” կենսաբանական դեղ է, այսպես կոչված “կենսանմանակ” (հոդված 10.4), որի ամփոփագիրը պետք է ընդգրկի նման կենսաբանական դեղի վերաբերյալ մանրամասներ, ակտիվ նյութը, հումքը և արտադրական գործընթացը: Պետք է ներառել ռեֆերենս դեղի համապատասխան ցուցանիշների հետ համեմատական տարբերությունները: Մշակման ընթացքում ի հայտ եկած որևէ այլ փոփոխություն, որը կարող է ազդել համեմատելիության վրա, պետք է ընդգծել: Անհրաժեշտ է նկարագրել նաև ռեֆերենս դեղի նկատմամբ որակի, անվտանգության և արդյունավետության համեմատելիության փորձը՝ պատշաճ բնութագրելով որակի, անվտանգության և արդյունավետության մշակման ողջ ծրագրում օգտագործված ռեֆերենս դեղը: Ստորև ներկայացված աղյուսակը պետք է լրացնել և ընդգրկել Մոդուլ 1-ի այս բաժնում:

Այս կետում կարիք չկա կրկնել հայտի մեջ արդեն նշված (Մոդուլ 1.2) տեղեկությունները: Սակայն, անհրաժեշտության դեպքում, պետք է ներկայացնել հայտում թվարկված բաղադրիչների վերաբերյալ որոշակի մանրամասներ:

ՀԱՄԵՄԱՏԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՐ ԸՆՏՐՎԱԾ ՌԵՖԵՐԵՆՍ ԴԵՂԻ ՀԱՄԱՌՈՏԱԳԻՐ

Հայտատուի դեղի մանրամասները
Դեղի անունը, դեղաչափը, դեղաձևը Հայտատուի անունը

Որակի համեմատելիության փորձի համար ընտրված ԵՄ ռեֆերենս դեղի համառոտագիր

Համեմատական դեղի անունը, դեղաչափը, դեղաձևը	ԵՄ-ում գրանցման համարը (նշել երկիրը)	Պատրաստի դեղի արտադրող երկիրը	Եվրոպական տնտեսական գոտու համար սերիայի բացթողում իրականացնող արտադրատարածքի երկիրը	Մեկնաբանություն

Նախակլինիկական համեմատելիության փորձի համար ընտրված ռեֆերենս դեղի համառոտագիր

Համեմատական դեղի անունը, դեղաչափը, դեղաձևը	ԵՄ-ում գրանցման համարը (նշել երկիրը)	Պատրաստի դեղի արտադրող երկիրը	Եվրոպական տնտեսական գոտու համար սերիայի բացթողում իրականացնող արտադրատարածքի երկիրը	Հետազոտության N (+ հետազոտության բնույթի համառոտագիրը, օրինակ՝ ԴԿ, ԴԴ, թունաբանություն)	Մեկնաբանություն

Կլինիկական համեմատելիության փորձի համար ընտրված ռեֆերենս դեղի համառոտագիր

Համեմատական դեղի անունը, դեղաչափը, դեղաձևը	ԵՄ-ում գրանցման համարը (նշել երկիրը)	Պատրաստի դեղի արտադրող երկիրը	Եվրոպական տնտեսական գոտու համար սերիայի բացթողում իրականացնող արտադրատարածքի երկիրը	Հետազոտության N (+ հետազոտության բնույթի համառոտագիրը, օրինակ՝ ԴԿ, ԴԴ, թունաբանություն)	Մեկնաբանություն

1.5.3 Տվյալների /շուկայում բացառիկ իրավունք (երկարաձգված)

Այս բաժինը պահանջվում է ներկայացնել այն դեպքում, երբ գրանցման հավաստագրի իրավատերը/հայտատուն ցանկանում է ստանալ (լրացուցիչ) տվյալների/շուկայում բացառիկ իրավունք նոր բուժական ցուցման կամ դեղի բաց թողման կարգավիճակի փոփոխության ժամանակ՝ համաձայն ներքոհիշյալ օրենսդրական դրույթների.

- 2001/83/EC հրահանգի **10(1) հոդվածի** չորրորդ ենթապարբերության և N 726/2004 կանոնակարգի 14(11) հոդվածի, ըստ որոնց շուկայի պաշտպանության 10 տարի ժամանակահատվածը կարող է երկարաձգվել ևս մեկ տարով այն նոր բուժական ցուցման գրանցման ժամանակ, որն առկա բուժումների համեմատությամբ նշանակալի կլինիկական օգուտ է ներկայացնում:
- 2001/83/EC հրահանգի **10(5) հոդվածի**, ըստ որի տվյալների բացառիկության իրավունքի մեկ տարվա ոչ կուտակային ժամանակահատված կարող է տրվել երկարատև բժշկական կիրառում ունեցող դեղանյութի նոր ցուցման գրանցման ժամանակ, եթե ներկայացված են նոր ցուցման հետ կապված նշանակալի նախակլինիկական և կլինիկական հետազոտությունների տվյալներ:
- 2001/83/EC հրահանգի **74a հոդվածի**, ըստ որի, եթե դեղի բաց թողման կարգավիճակի փոփոխությունը թույլատրվել է նշանակալի նախակլինիկական թեստերի կամ կլինիկական փորձարկումների հիման վրա, ապա սկզբնական փոփոխության գրանցումից հետո մեկ տարվա ընթացքում իրավասու կազմակերպությունը նույն դեղանյութը պարունակող դեղի կարգավիճակի փոփոխության համար մեկ այլ հայտատուի կամ գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ հայտի փորձաքննության ժամանակ չի թույլատրում կատարել հղում առաջին անգամ ներկայացված թեստերի կամ փորձարկումների արդյունքներին:

2001/83/EC հրահանգի 10(1) հոդվածին և N 726/2004 կանոնակարգի 14(11) հոդվածին առնչվող պահանջներ

Այս բաժնում գրանցման հավաստագրի իրավատերը պետք է ներկայացնի հաշվետվություն՝ հիմնավորելով, որ ներկայացված նոր բուժական ցուցումը գոյություն ունեցող բուժումների համեմատությամբ բերում է նշանակալի կլինիկական օգուտ:

Հաշվետվությունը, որը հիմնականում չպետք է լինի ավելի քան 5-10 էջ, պետք է ներառի՝

- արդեն գրանցված բուժական ցուցման(ցուցումների) համեմատությամբ առաջարկվող նոր ցուցման հիմնավորումը,
- առաջարկվող նոր ցուցման հետ կապված առկա բուժումների մանրամասները,
- հիմնավորում, թե ինչու է առկա բուժումների հետ համեմատած նոր բուժական ցուցմամբ պայմանավորված նշանակալի կլինիկական օգուտը այն դեղի, որի համար երկարաձգված շուկայավարման պաշտպանություն է հայցվում:

Հարակից հետազոտության հաշվետվությունները և գրականության հղումները պետք է տեղադրվեն դույեի համապատասխան Մոդուլներում՝ համապատասխանաբար կատարվելով խաչաձև հղումներ:

Առաջարկվում է օգտվել նաև “Շուկայավարման պաշտպանության ժամանակահատվածի երկարաձգում (11 տարի) ստանալու համար առկա բուժումների համեմատությամբ նոր բուժական ցուցման նշանակալի կլինիկական օգուտը հիմնավորելու համար անհրաժեշտ բաղադրիչների վերաբերյալ Եվրոպական հանձնաժողովի ուղեցույցից”, որը հրապարակված է հանձնաժողովի ինտերնետային կայքում՝

(http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol2/c/guideline_14-11-2007.pdf):

2001/83/EC հրահանգի 10(5) հոդվածին առնչվող պահանջներ

Այս բաժնում գրանցման հավաստագրի իրավատերը/հայտատուն պետք է ներկայացնի հաշվետվություն՝ հիմնավորելով, որ հայտը վերաբերում է նոր բուժական ցուցմանը, որի հետ կապված իրականացվել են նշանակալի նախակլինիկական ու կլինիկական հետազոտություններ:

Հաշվետվությունը, որը հիմնականում չպետք է լինի ավելի քան 5-10 էջ, պետք է ներառի՝

- ներածություն,
- նոր ցուցման հիմնավորումը առկա բուժական ցուցումների հետ համեմատության մեջ,
- հիմնավորում, որ այդ նոր ցուցման հետ կապված իրականացվել են նշանակալի նախակլինիկական ու կլինիկական հետազոտություններ,
- հիմնավորում, որ դեղանյութը կարող է դիտարկվել որպես “երկարատև կիրառում ունեցող դեղանյութ” ըստ 2001/83/EC հրահանգի հավելվածի II Մասի 1-ին բաժնի (a) հատվածի պահանջների:

Հարակից հետազոտության հաշվետվությունները և գրականության հղումները պետք է տեղադրվեն դոսյեի համապատասխան Մոդուլներում՝ համապատասխանաբար կատարելով խաչաձև հղումներ:

Առաջարկվում է նաև օգտվել “Երկարատև կիրառում ունեցող դեղանյութի նոր բուժական ցուցման վերաբերյալ ուղեցույցից”, որը հրապարակված է Եվրոպական հանձնաժողովի ինտերնետային կայքում՝

(http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/10%20_5_%20guideline_112007.pdf):

2001/83/EC հրահանգի 74a հոդվածին առնչվող պահանջներ

Այս բաժնում գրանցման հավաստագրի իրավատերը/հայտատուն պետք է ներկայացնի հաշվետվություն՝ հիմնավորելով, որ իր հայտը ներառում է նշանակալի նախակլինիկական թեստեր կամ կլինիկական փորձարկումներ, որոնք իրականացվել են դեղի բաց թողման կարգավիճակի առաջարկվող փոփոխության հետ կապված:

Հաշվետվությունը, որը հիմնականում չպետք է լինի ավելի քան 5-10 էջ, պետք է ներառի՝

- բաց թողման կարգավիճակի փոփոխության հիմնավորման համար իրականացված նախակլինիկական թեստերի և (կամ) կլինիկական փորձարկումների ամփոփագիր,
- հիմնավորում, թե ինչու բաց թողման կարգավիճակի փոփոխության համար իրականացված նախակլինիկական թեստերը կամ կլինիկական փորձարկումները պետք է դիտարկվել որպես նշանակալի:

Հարակից հետազոտության հաշվետվությունները և գրականության հղումները պետք է տեղադրվել դոսյեի համապատասխան Մոդուլներում՝ համապատասխանաբար կատարելով խաչաձև հղումներ:

Առաջարկվում է նաև օգտվել “Մարդու օգտագործման դեղերի բաց թողման կարգավիճակի փոփոխության վերաբերյալ ուղեցույցից”, որը հրապարակված է Եվրոպական հանձնաժողովի ինտերնետային կայքում՝

(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2c>):

1.5.4 Բացառիկ դեպքեր

2001/83/EC հրահանգի 22 հոդվածի և N 726/2004 ԵՄ կանոնակարգի 14(7) հոդվածի համաձայն բացառիկ դեպքերում գրանցումը կարող է կատարվել՝ հայտատուից պահանջելով իրականացնել հատուկ գործընթացներ, մասնավորապես, դեղի անվտանգությանն առնչվող և ծանուցել իրավասու մարմիններին դեղի օգտագործման հետ կապված բոլոր արտառոց դեպքերի և ձեռնարկված գործողությունների մասին: Նման գրանցումը կարող է կատարվել միայն օբյեկտիվ, հավաստի պատճառներով՝ 2001/83/EC հրահանգի հավելված I-ի II.6 Մասի դրույթներին համապատասխան:

Եթե հայտատուն համարում է, որ առկա են հիմքեր բացառիկ դեպքերում գրանցման համար, ապա պետք է այս բաժնում ներկայացնի հիմնավորում՝ ընդգրկելով

- 1) հայտարարություն այն մասին, որ կարող է ապացուցել արդյունավետության և անվտանգության վերաբերյալ ընդգրկում/համակողմանի նախակլինիկական կամ կլինիկական տվյալների ներկայացման անհնարինությունը՝ նորմալ պայմաններում դեղի օգտագործման պայմաններում,
- 2) արդյունավետության կամ անվտանգության նախակլինիկական կամ կլինիկական այն տվյալների ցանկը, որոնք չեն կարող համակողմանիորեն ներկայացվել,
- 3) բացառիկ դեպքերում գրանցման հիմքերի հիմնավորումը,
- 4) հատուկ ընթացակարգերի/պարտավորությունների իրագործման մանրամասն տեղեկություններ (անվտանգությանն առնչվող ընթացակարգեր, հետազոտությունների ծրագրեր, նշանակման կամ կիրառման պայմաններ, դեղի վերաբերյալ տեղեկություններ):

Առաջարկվում է նաև հղում կատարել “N 726/2004 ԵՄ կանոնակարգի 14(8) հոդվածի համաձայն բացառիկ դեպքերում գրանցման ընթացակարգերի վերաբերյալ ուղեցույցին”, որը հրապարակված է Դեղերի եվրոպական գործակալության ինտերնետային կայքում՝ (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/35798105en.pdf>):

1.5.5 Պայմանական գրանցում

Այս բաժինը կիրառելի է միայն կենտրոնացված ընթացակարգով ներկայացվող հայտերի համար:

N 726/2004 ԵՄ կանոնակարգի 14(7) հոդվածի համաձայն “պայմանական գրանցում” հայցելու դեպքում հայտատուն այս բաժնում պետք է ներկայացնի հիմնավորում՝ ընդգրկելով

- ապացույց, որ դեղը ենթակա է N 726/2004 ԵՄ կանոնակարգի 3⁽¹⁾ կամ 3⁽²⁾ հոդվածներով գրանցման և պատկանում է Եվրոպական հանձնաժողովի N 507/2006 կանոնակարգի 2-րդ հոդվածով սահմանված դասերից որևէ մեկին,
- ապացույց, որ դեղը բավարարում է Եվրոպական հանձնաժողովի N 507/2006 կանոնակարգի 4-րդ հոդվածով սահմանված պահանջները,
- առաջարկություն ընթացող հետազոտությունները պատշաճ կերպով ավարտելու, ինչպես նաև նոր հետազոտություններ և(կամ) դեղագոյնության տվյալներ հավաքագրելու վերաբերյալ՝ Եվրոպական հանձնաժողովի N 507/2006 կանոնակարգի 4(1)(b) հոդվածի համաձայն:

Առաջարկվում է նաև հղում կատարել “Պայմանական գրանցման գիտական հայտի և գործնական կարգավորումների վերաբերյալ ուղեցույցին”, որը հրապարակված է Դեղերի եվրոպական գործակալության ինտերնետային կայքում (ներառել ինտերնետային կայքի հասցեի հղումը):

1.6 Շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատում

2001/83/EC հրահանգի 8 (ca) և (g) հոդվածի համաձայն գրանցման հայտը պետք է ուղեկցվի շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատմամբ՝ արժևորելով միջավայրի նկատմամբ դեղի ցանկացած հնարավոր ռիսկ:

Հրահանգի պահանջները վերաբերում են շրջակա միջավայրի այն ռիսկերին, որոնք ծագում են դեղի օգտագործումից, պահպանումից ու ոչնչացումից, և ոչ թե այն ռիսկերին, որոնք դեղի սինթեզի կամ արտադրության հետևանք են:

Հայտի թղթային ձևով ներկայացման համար միշտ պետք է առանձին մասով ներկայացնել շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատման ընդարձակ փաստաթղթեր՝ որպես Մոդուլ 1-ի մաս: Համառոտ հայտարարագրի դեպքում այն պետք է տեղադրել Մոդուլ 1-ի հատոր(ներ)ում:

1.6.1 Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ չպարունակող արտադրանք

Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ չպարունակող դեղի (Non GMO) գրանցման հայտ ներկայացնելիս Մոդուլ 1-ում պետք է ընդգրկել շրջակա միջավայրի նկատմամբ դեղի կողմից ցանկացած հնարավոր ռիսկերի մասին նշում:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել հեղինակի կրթության, վերապատրաստման և մասնագիտական փորձի (կենսագրություն) վերաբերյալ տեղեկություն, հայտարարագիր հայտատուի հետ հեղինակի կապի մասին և վերջինիս ստորագրությունը՝ ամսաթվի և տարեթվի նշմամբ:

Առաջարկվում է նաև հղում կատարել “Մարդու օգտագործման դեղերի համար շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատման վերաբերյալ ուղեցույցին”, որը հրապարակված է Դեղերի եվրոպական գործակալության ինտերնետային կայքում՝ (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444700en.pdf>):

1.6.2 Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ պարունակող արտադրանք

Գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմներ (GMO) պարունակող դեղի գրանցման հայտ ներկայացնելիս Մոդուլ 1-ում պետք է ընդգրկել շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատումը:

Գենետիկորեն ձևափոխված են դիտարկվում այն օրգանիզմները, որոնցում գենետիկ նյութը վերափոխվել է այն ձևով, որ տեղի չի ունենում բնական զուգորդում և(կամ) ռեկոմբինացիա:

Շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատման ժամանակ անհրաժեշտ է արժևորել գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմների կամ դրանք պարունակող դեղերի կիրառման հետ կապված մարդու առողջության և միջավայրի (որը ներառում է բույսերը և կենդանիները) նկատմամբ ռիսկը:

Տեղեկությունները պետք է ներկայացնել 2001/18/EC հրահանգի դրույթների համաձայն՝ հաշվի առնելով այդ հրահանգի ներդրման հետ կապված Եվրոպական հանձնաժողովի հրապարակած բոլոր ուղղորդող փաստաթղթերը:

Տեղեկատվությունը պետք է ներառի՝

- ներածություն,
- գիտական և մշակման նպատակներով գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմը ոչ պատահականորեն շրջակա միջավայր բաց թողնելու մասին ցանկացած գրավոր համաձայնության կամ համաձայնությունների պատճենը՝ 2001/18/EC հրահանգի B Մասի համաձայն,
- 2001/18/EC հրահանգի III և IV հավելվածներով պահանջվող տեղեկատվությունն ապահովող ամբողջական տեխնիկական դոսյե,
- շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատումը՝ 2001/18/EC հրահանգի II հավելվածով սահմանված սկզբունքների համաձայն,
- գիտական կամ մշակման նպատակներով իրականացված ցանկացած հետազոտությունների արդյունքները,
- եզրակացություն, որը հաշվի առնելով վերոհիշյալ տեղեկությունները և շրջակա միջավայրի ռիսկի գնահատման արդյունքները, առաջարկում է գենետիկորեն ձևափոխված օրգանիզմի և խնդրո առարկա դեղի հետ կապված ռիսկի կառավարման համապատասխան ռազմավարություն, հետգրանցումային մոնիտորինգի պլան և դեղի ընդհանուր բնութագրի, մակնշման և ներդիր թերթիկի մեջ պարտադիր նշման ենթակա հատուկ տվյալների նկարագրություն,
- Հանրության իրազեկման համար կիրառվող համապատասխան միջոցառումները:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել հեղինակի կրթության, վերապատրաստման և մասնագիտական փորձի (կենսագրություն) վերաբերյալ տեղեկություն, հայտարարագիր հայտատուի հետ հեղինակի կապի մասին և վերջինիս ստորագրությունը՝ ամսաթվի և տարեթվի նշմամբ:

1.7 Որբ դեղերի շուկայում բացառիկ իրավունքի վերաբերյալ տեղեկատվություն

Այս բաժինը պահանջվում է առաջին անգամ ներկայացվող բոլոր հայտերի համար (ոչ միայն որբ դեղերի), ինչպես նաև նոր ցուցումների համար II տեսակի փոփոխությունների ներկայացման դեպքում, երբ կիրառման ցուցումը նույնն է, ինչ գրանցված որբ դեղինը:

Եվրոպական հանձնաժողովի N 141/2000 (EC) կանոնակարգի 8.1 հոդվածի համաձայն, եթե օրիգինալ որբ դեղի շուկայահանման թույլտվությունը գործում է բոլոր անդամ երկրներում, Համայնքի և անդամ երկրների իրավասու մարմինները տաս տարի ժամանակահատվածում չպետք է ընդունեն նույն բուժական ցուցմամբ մեկ այլ նման դեղի գրանցման կամ գրանցման հավաստագիրը երկարաձգելու հայտ կամ գրանցման նման դեղ:

Եթե ներկայացվում է դեղի գրանցման հայտ, որում առաջարկվող ցուցումը համընկնում է արդեն գրանցված և դեռևս շուկայում բացառիկ իրավունք ունեցող որբ դեղի հետ, ապա հայտատուն պետք է ներկայացնի այդ որբ դեղի հետ հնարավոր **“համանմանության”** մասին հաշվետվություն:

Եթե գրանցման ներկայացված դեղը “համանման” է այն որբ դեղին, որի շուկայում բացառիկ իրավունքը դեռևս ուժի մեջ է, ապա այդ դեղի հայտատուն պետք է ներկայացնի հիմնավորում առ այն, որ հայտը բավարարում է Եվրոպական հանձնաժողովի N 141/2000 (EC) կանոնակարգի 8.3 հոդվածի (a)-ից (c) պարբերություններում սահմանված պայմաններից առնվազն մեկին, այն է՝

- (a) օրիգինալ որբ դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատերը տվել է իր համաձայնությունը երկրորդ հայտատուին կամ
- (b) օրիգինալ որբ դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատերը չի կարողանում ապահովել բավարար քանակությամբ դեղի մատակարարումը, կամ
- (c) երկրորդ հայտատուն հիմնավորում է, որ երկրորդ դեղը, չնայած համանման է արդեն գրանցված որբ դեղին, ավելի անվտանգ է, արդյունավետ կամ ունի կլինիկական առավելություն:

Մանրամասները նկարագրված են Եվրոպական հանձնաժողովի N 141/2000 ԵՄ կանոնակարգի 8-րդ հոդվածի համաձայն հայտ ներկայացնելու վերաբերյալ ուղեցույցում “Գրանցման հայտերի և փոփոխությունների փորձաքննության ժամանակ որբ դեղի համանմանության և(կամ) կլինիկական առավելության գնահատումը” (ներառել ինտերնետային կայքի հասցեի հղումը):

1.7.1 Համանմանություն

Եթե ներկայացվում է դեղի գրանցման հայտ, որում առաջարկվող ցուցումը համընկնում է արդեն գրանցված և դեռևս շուկայում բացառիկ իրավունք ունեցող որբ դեղի հետ, ապա հայտատուն պետք է ներկայացնի այդ որբ դեղի հետ հնարավոր **“համանմանության”** մասին հաշվետվություն, ներառելով համապատասխան եզրահանգում՝ համանման է, թե ոչ:

1.7.2 Շուկայում բացառիկ իրավունք

Եթե գրանցման ներկայացված դեղը “համանման” է այն որբ դեղին, որի շուկայում բացառիկ իրավունքը դեռևս ուժի մեջ է, ապա երկրորդ դեղի հայտատուն պետք է ներկայացնի հիմնավորում առ այն, որ հայտը բավարարում է Եվրոպական

հանձնաժողովի N 141/2000 (EC) կանոնակարգի 8.3 հոդվածի (a)-ից (c) մասերում սահմանված պայմաններից առնվազն մեկին, այն է՝

(a) օրիգինալ որբ դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատերը տվել է իր **համաձայնությունը** երկրորդ հայտատուին

Եթե այս դրույթը կիրառելի է, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել որբ դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ կողմից ստորագրված գրություն, որով նա հաստատում է իր համաձայնությունն առ այն, որ երկրորդ հայտատուն ձևակերպի գրանցման հայտ Եվրոպական հանձնաժողովի N 141/2000 (EC) կանոնակարգի 8.3 հոդվածի (a) մասի համաձայն և կատարել հատուկ հղում վերոհիշյալ հոդվածի համապատասխան մասին:

(b) օրիգինալ որբ դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատերը չի կարողանում ապահովել բավարար քանակությամբ դեղի մատակարարումը

Եթե այս դրույթը կիրառելի է, ապա Եվրոպական հանձնաժողովի N 141/2000 (EC) կանոնակարգի 8.3 հոդվածի (b) մասի համաձայն անհրաժեշտ է ներկայացնել հաշվետվություն՝ նկարագրելով գրանցված որբ դեղի մատակարարումը անբավարար դիտարկելու հիմքերը: Հաշվետվությունը պետք է ներառի մատակարարման ընդհատումների մանրամասները և հիմնավորի, որ դրա հետևանքով տվյալ որբ դեղի նկատմամբ պացիենտների կարիքները չեն բավարարվում: Բոլոր պնդումները պետք է լինեն որակական և քանակական վկայակոչումներով փաստացի հիմնավորված:

(c) երկրորդ հայտատուն հիմնավորում է, որ երկրորդ դեղը, չնայած համանման է արդեն գրանցված որբ դեղին, ավելի անվտանգ է, արդյունավետ կամ ունի **կլինիկական առավելություն**:

Եթե այս դրույթը կիրառելի է, ապա Եվրոպական հանձնաժողովի N 141/2000 (EC) կանոնակարգի 8.3 հոդվածի (c) մասի և N 847/2000 ԵՄ կանոնակարգի 3.3 հոդվածի (d) մասի համաձայն անհրաժեշտ է ներկայացնել հաշվետվություն, որով ապացուցվի արդեն գրանցված որբ դեղի նկատմամբ երկրորդ դեղի ենթադրյալ “կլինիկական առավելությունը”:

1.8 Դեղագոյնությանը վերաբերող տեղեկատվություն

1.8.1 Դեղագոյնության համակարգ

2001/83/EC հրահանգի 8 հոդվածի (ia) մասի համաձայն պետք է հայտատուի կողմից ներկայացվի դեղագոյնության համակարգի մանրամասն նկարագրությունը՝ ներառելով ապացույց առ այն, որ հայտատուն ունի դեղագոյնության համար պատասխանատու որակավորված անձի ծառայություն և անհրաժեշտ միջոցներ ինչպես Եվրոպական համայնքում, այնպես էլ երրորդ երկրում արձանագրված ցանկացած կողմնակի ազդեցության մասին 2001/83/EC) հրահանգի 8 (n) հոդվածի համաձայն ծանուցելու համար:

Գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ դեղագոյնության համակարգի նկարագրությունը պետք է համապատասխանի Եվրոպական դեղային օրենսդրության (Eudralex) 9A հատորում սահմանված պահանջներին և ձևաչափին՝

(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm>)

1.8.2 Ռիսկի կառավարման համակարգ

2001/83/EC հրահանգի 8 (ia) հոդվածի համաձայն անհրաժեշտության դեպքում պետք է ներկայացնել հայտատուի կողմից իրականացվող ռիսկի կառավարման համակարգի մանրամասն նկարագրությունը:

Ռիսկի կառավարման համակարգի մանրամասն նկարագրությունը պետք է ներկայացվի Եվրոպական միությունում ընդունված ռիսկի կառավարման պլանի ձևաչափով (EU Risk Management Plan- EU RMP), ինչպես սահմանված է Եվրոպական դեղային օրենսդրության (Eudralex) 9A հատորում՝

(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev9.htm>).

Եվրոպական միության ռիսկի կառավարման պլանը կազմված է 2 մասից՝

Մաս I

- Անվտանգության սպեցիֆիկացիա
- Դեղագոյնության պլան և

Մաս II

- Ռիսկի նվազեցման գործողությունների կարիքի գնահատում և,
- ռիսկի նվազեցման լրացուցիչ (ոչ սովորական) գործողությունների կարիքի դեպքում,
- Ռիսկի նվազեցման պլան

Եվրոպական միության ռիսկի կառավարման պլանը կարող է ներկայացվել դեղի կենսացիկլի ցանկացած փուլում, ինչպես նախագրանցումային, այնպես էլ հետգրանցումային: Մասնավորապես, Եվրոպական միության ռիսկի կառավարման պլանը անհրաժեշտ է ներկայացնել՝

- առաջին գրանցման հայտի հետ միասին, եթե
 - դեղը պարունակում է նոր ակտիվ նյութ,
 - դեղը կենսաբանական նմանակ է,

- դեղը ջններիկ/հիբրիդ է՝ անվտանգության նկատառումներով պահանջվում է ներկայացնել նաև ռեֆերենս դեղի համեմատությամբ լրացուցիչ ռիսկի նվազեցման գործողություններ:

- գրանցման դոսյեի մեջ **նշանակալի փոփոխություն** պարունակող հայտի հետ միասին (օրինակ՝ նոր դեղաձև, նոր կիրառման ուղի, կենսատեխնոլոգիական ծագման դեղի արտադրական նոր գործընթաց, բուժական ցուցման նշանակալի փոփոխություն), բացառությամբ այն դեպքերի, եթե իրավասու մարմնի հետ համաձայնեցված է, որ նման պլան կարող է չներկայացվել:
- ըստ իրավասու կազմակերպության **պահանջի** (նախա և հետգրանցում).
- հայտատուի/գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ **նախաձեռնությամբ**, երբ նրանք դեղի կենսացիկլի ցանկացած փուլում հայտնաբերում են անվտանգությանն առնչվող խնդիր:

Որոշ դեպքերում, Եվրոպական միության ռիսկի կառավարման պլան կարող է պահանջվել նաև գրանցման ներկայացված այն դեղերի համար, որոնք չեն պատկանում վերոնշյալ դասերին՝

- հայտնի ակտիվ նյութեր պարունակող դեղերի հայտեր,
- հիբրիդ դեղերի հայտեր, երբ փոփոխությունները ռեֆերենս դեղի հետ համեմատած առաջացնում են տարբեր ռիսկեր,
- գրականության տվյալների հիման վրա ներկայացված հայտեր,
- համակցված դեղերի հայտեր:

Խստագույնս խորհուրդ է տրվում մինչև հայտի ներկայացնելը իրավասու մարմինների հետ քննարկել Եվրոպական միության ռիսկի կառավարման պլան ներկայացնելու անհրաժեշտության, դրա բովանդակության վերաբերյալ հարցերը, հատկապես այն դեպքերում, երբ Եվրոպական միության ռիսկի կառավարման պլանի ներկայացումը պարտադիր չէ:

Եվրոպական միության ռիսկի կառավարման պլանը պետք է ներկայացնել առանձնացված ձևաչափով (առանձին թղթային հատորներում)՝ հնարավոր դարձնելով դոսյեի գնահատման նպատակով այդ բաժնի տրամադրումը դեղագոնության և ռիսկի կառավարման փորձագետներին: Այն պետք է ուղեկցվի այլ համապատասխան փաստաթղթերով, ինչպիսիք են հետազոտության արձանագրությունները, եթե կիրառելի է:

1.9 Կլինիկական փորձարկումներին վերաբերող տեղեկատվություն

2001/83/EC հրահանգի 8 (ib) հոդվածի համաձայն, որտեղ կիրառելի է, պետք է ներկայացնել հայտարարություն առ այն, որ Եվրոպական Միությունից դուրս իրականացված կլինիկական փորձարկումները համապատասխանում են 2001/20/EC հրահանգի էթիկական պահանջներին:

Հայտարարության մեջ պետք է նշվի, որ “Եվրոպական Միությունից դուրս իրականացված կլինիկական փորձարկումները համապատասխանում են 2001/20/EC հրահանգի էթիկական պահանջներին” թվարկելով բոլոր փորձարկումները (արձանագրությունների համարները) և ներգրավված երրորդ երկրները:

Պահանջը վերաբերում է առաջին անգամ ներկայացվող **բոլոր նոր հայտերին** (ներառյալ՝ երկարաձգման հայտերը) և **այլ** հետգրանցումային համապատասխան կարգավորող ընթացակարգերին (օրինակ՝ փոփոխությունները), որոնց դեպքում կլինիկական փորձարկման հաշվետվություններ են ներկայացվում:

1.10 Մանկական դեղերին վերաբերող տեղեկատվություն

N 1901/2006 ԵՄ կանոնակարգի (“մանկական դեղերի կարգավորում”) 7-րդ, 8-րդ և 30-րդ հոդվածների համաձայն այս բաժինը պարտադիր է

- 2008 թվականի հուլիսի 26-ից Եվրոպական տնտեսական գոտու (EEA) երկրներում չգրանցված դեղերի **առաջին անգամ ներկայացվող բոլոր հայտերի*** համար
- 2009 թվականի հունվարի 26-ից արդեն գրանցված դեղերի **նոր ցուցումների, նոր դեղաձևերի և կիրառման նոր ուղիների** հայտերի* համար, եթե արտադրանքը պաշտպանված է կամ լրացուցիչ պաշտպանության հավաստագրով, կամ արտոնագրով, որը հիմք է հանդիսացել նման հավաստագրի տրման համար:
- Մանկաբուժության մեջ կիրառվող դեղի գրանցման հայտերի (Paediatric Use Marketing Authorization-PUMA) համար

N 1901/2006 ԵՄ կանոնակարգի (“մանկական դեղերի կարգավորում”) 23-րդ հոդվածի համաձայն, գրանցման հավաստագրեր տրամադրելու համար պատասխանատու իրավասու մարմինը պետք է հավաստի, որ գրանցման, ընդլայնման կամ փոփոխության ներկայացման հայտը համապատասխանում է կանոնակարգի 7-րդ կամ 8-րդ հոդվածներով սահմանված պահանջներին կամ Մանկաբուժության մեջ կիրառվող դեղի գրանցման հայտը համապատասխանում է Մանկաբուժական դեղի հետազոտման համաձայնեցված պլանին (Paediatric Investigation Plan-PIP) :

Մանկաբուժական դեղի հետազոտման համաձայնեցված պլանի համար խորհուրդ է տրվում օգտվել “Մանկաբուժական դեղի հետազոտական պլանի համաձայնեցման կամ ձևափոխման հայտերի, ընթացակարգից շեղվելու կամ հետազոտությունը հետաձգելու համար դիմումների ձևաչափի և բովանդակության, ինչպես նաև համապատասխանության ստուգման գործողությունների և էական նշանակության հետազոտությունների գնահատման չափանիշների վերաբերյալ Եվրոպական հանձնաժողովի ուղեցույցից”, որը հրապարակված է հանձնաժողովի կողմից (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/draft_guideline_pip_2007-02.pdf).

Հայտատուները այս բաժնում պետք է պատշաճ կերպով ընդգրկեն հետևյալ փաստաթղթերը՝

- Դեղերի եվրոպական գործակալության կողմից ընդունված դեղի տեսակով պայմանավորված շեղումների մասին որոշման պատճենը կամ
- Դեղերի եվրոպական գործակալության կողմից ընդունված դեղի դասով պայմանավորված շեղումների մասին որոշման պատճենը կամ
- Մանկաբուժական դեղի հետազոտման պլանի վերաբերյալ որոշման (որոշումների) ամենավերջին տարբերակ(ներ)ի պատճենը (ներառյալ՝ հետաձգումները, եթե կիրառելի է), կամ
- Բոլորը միասին, առկայության դեպքում:

* բացառությամբ՝ ջեներիկ, հիբրիդ, կենսանմանակ, երկարատև կիրառում ունեցող և ավանդական կամ հոմեոպատային դեղերի հայտերի (տես՝ մանկական դեղերի կարգավորման մասին 9-րդ հոդվածը)

- Դեղերի եվրոպական գործակալության Մանկաբուժական դեղերի կոմիտեի (The Paediatric Committee-PDCO) Մանկաբուժական դեղի հետազոտման պլանի համապատասխանության և հաշվետվության վերաբերյալ եզրակացության պատճենը (այն դեպքում, երբ կոմիտեի կողմից իրականացվել է համապատասխանության ստուգում):
- Հայտատուի “Մանկաբուժական դեղի հետազոտման պլանի համապատասխանության հաշվետվությունը” (այն դեպքում, երբ իրավասու մարմինը չի իրականացրել համապատասխանության ստուգում): Խորհուրդ է տրվում հղում կատարել նման համապատասխանության հաշվետվությունների ձևանմուշին, որը հրապարակված է Դեղերի եվրոպական գործակալության ինտերնետային կայքում (ներառելով ինտերնետային կայքի հասցեի հղումը հրապարակման առկայության դեպքում): Առնչվող հետազոտման հաշվետվությունները պետք է տեղադրվեն դոսյեի համապատասխան Մոդուլներում՝ համապատասխանաբար կատարելով խաչաձև հղումներ:
- Մանկաբուժական դեղի հետազոտման արդյունքների համառոտ աղյուսակը՝ նշելով, թե որ հայտ(եր)ում են/էին պատրաստվում դրանք ներկայացնել, հայտ(եր)ի կարգավիճակը, ինչպես նաև դրանց տեղադրությունը ներկայացված հայտում:

Հարցերի պատասխաններ

Հարցերի պատասխանները ներկայացնելու ժամանակ (օրինակ 121-րդ օրը կենտրոնացված ընթացակարգի կամ 60-րդ օրը փոխադարձ ճանաչման դեպքում) հայտատուներին խորհուրդ է տրվում այս բաժնում ներառել փաստաթուղթ, որը թվարկում է հարցերը և յուրաքանչյուր հարցի համապատասխան պատասխանի պատմողական տեքստը:

Եթե պատասխանները պարունակում են նաև 3-րդ, 4-րդ և(կամ) 5-րդ Մոդուլներին առնչվող նոր կամ լրամշակված տվյալներ/փաստաթղթեր, ապա նման տվյալներ/փաստաթղթերը պետք է տեղադրվեն նաև այդ Մոդուլների համապատասխան բաժիններում: Այս պահանջը կարող է վերաբերել նաև Մոդուլ 1-ին (օրինակ դեղի մասին վերանայված տեղեկատվություն), ինչպես նաև Մոդուլ 2-ին՝ այն դեպքում, երբ ընդլայնված տվյալներ/փաստաթղթերի ներկայացումը կպահանջի ներառել նաև համապատասխան ամփոփագրերը և(կամ) համառոտագրերը :

Լրացուցիչ տվյալներ

Այս բաժինը պահանջվում է միայն ազգային, փոխադարձ ճանաչման և ապակենտրոնացված ընթացակարգերով հայտերի համար:

Համաձայն համապատասխան ազգային օրենսդրության և հայտատուների համար ուղեցույցի 7-րդ գլխի դրույթների ազգային, փոխադարձ ճանաչման և ապակենտրոնացված ընթացակարգերով հայտեր ներկայացնելու ժամանակ կարող են պահանջվել լրացուցիչ տվյալներ:

Նման լրացուցիչ տվյալների համար անդամ երկրի հատուկ պահանջները տեղադրված են Եվրոպական հանձնաժողովի ինտերնետային կայքում՝ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm#2a>

Հայտի թղթային ներկայացման դեպքում, միայն տվյալ անդամ երկրին վերաբերող համապատասխան լրացուցիչ տվյալները պետք է պատշաճ կերպով ներկայացնել այս բաժնում, այն հերթականությամբ, ինչպես թվարկված է 7-րդ գլխում:

Ծանուցում՝ եթե նման տվյալը վերաբերում է 2-րդ, 3-րդ, 4-րդ և(կամ) 5-րդ Մոդուլներին, ապա փաստաթղթերը պետք է տեղադրվեն նաև այդ Մոդուլների համապատասխան բաժիններում:

Մոդուլ 2

Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթուղթ

Ամփոփագրեր

Հայտատուների համար ուղեցույց, հատոր 2B,
ՀՏՓ. Մոդուլ 2

2003թ. հուլիսի հրատարակություն

Մոդուլ 2.1	Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթուղթ. Բովանդակության ցանկ (Մոդուլ 2 – 5)
Մոդուլ 2.2	Ներածություն
Մոդուլ 2.3	Որակի ընդհանուր ամփոփագիր
Մոդուլ 2.4	Նախակլինիկական համառոտագիր
Մոդուլ 2.5	Կլինիկական համառոտագիր
Մոդուլ 2.6	Նախակլինիկական ամփոփագիր
Մոդուլ 2.7	Կլինիկական ամփոփագիր

Մոդուլ 2.1

Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթուղթ. Բովանդակության ցանկ (Մոդուլներ 2 – 5)

Մոդուլ 2: Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթուղթ. ամփոփագրեր

- 2.1 ՀՏՓ բովանդակության ցանկ (Մոդուլ 2 – 5)
- 2.2 ՀՏՓ ներածություն
- 2.3 Որակի ընդհանուր ամփոփագիր
- 2.4 Նախակլինիկական համառոտագիր
- 2.5 Կլինիկական համառոտագիր
- 2.6 Նախակլինիկական տվյալների նկարագրողական և աղյուսակային ամփոփագրեր
 - Դեղաբանություն
 - Դեղակինետիկա
 - Թունաբանություն
- 2.7 Կլինիկական տվյալների ամփոփագիր
 - Կենսադեղագործական արտադրանք և համապատասխան անալիտիկ մեթոդներ
 - Կլինիկական դեղաբանության հետազոտություններ
 - Կլինիկական արդյունավետություն
 - Կլինիկական անվտանգություն
 - Առանձին հետազոտությունների սինոփսիս

Մոդուլ 3: Որակ

- 3.1 Մոդուլ 3-ի բովանդակության ցանկ
- 3.2 Հիմնական տվյալներ
- 3.3 Առանցքային գրականության հղումներ

Մոդուլ 4: Նախակլինիկական հետազոտությունների հաշվետվություններ

- 4.1 Մոդուլ 4-ի բովանդակության ցանկ
- 4.2 Հետազոտությունների հաշվետվություններ
- 4.3 Գրականության հղումներ

Մոդուլ 5: Կլինիկական փորձարկման հաշվետվություններ

- 5.1 Մոդուլ 5-ի բովանդակության ցանկ
- 5.2 Կլինիկական բոլոր փորձարկումների աղյուսակային թվարկում
- 5.3 Կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններ
- 5.4 Գրականություն հղումներ

Մոդուլ 2.2

Ներածություն

Ներածության մեջ դեղի ընդհանուր բնութագիրը պետք է ընդգրկի դեղաբանական դասը, ազդեցությունը և առաջարկվող կլինիկական կիրառման ոլորտը: Հիմնականում ներածությունը չպետք է գերազանցի մեկ էջը:

Մոդուլ 2.3

Որակի ընդհանուր ամփոփագիր

Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը (ՈԸԱ) ներառում է Մոդուլ 3-ում նկարագրված հիմնական տվյալների շրջանակը և ընդհանուր նկարագիրը: Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը չպետք է պարունակի Մոդուլ 3-ում կամ ՀՏՓ-ի այլ մասերում չընդգրկված որևէ տեղեկություն, տվյալ կամ հիմնավորում:

Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը պետք է պարունակի բավարար տեղեկություն յուրաքանչյուր բաժնից՝ Որակի փորձագետի համար Մոդուլ 3-ի վերաբերյալ համակողմանի տեղեկություն ապահովելու նպատակով: Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը պետք է նաև ընդգծի դեղի կրիտիկական առանցքային պարամետրերը և ներկայացնի, օրինակ, հիմնավորում այն դեպքերի համար, երբ չեն ղեկավարվել ուղեցույցներով: Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը պետք է ընդգրկի առանցքային խնդիրների քննարկում, որում ներկայացվի կապը Որակի Մոդուլի բաժինների և այլ Մոդուլների օժանդակ տեղեկատվության միջև (օրինակ՝ կողմնակի խառնուրդների որակավորումը ՀՏՓ-S մոդուլում քննարկվող թունաբանական հետազոտությունների միջոցով), ներառյալ խաչաձև հղումը այլ Մոդուլների հատորներին և էջերին:

Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը հիմնականում չպետք է գերազանցի 40 էջ՝ առանց աղյուսակների և գծապատկերների: Կենսատեխնոլոգիական դեղերի և ավելի բարդ գործընթացներով արտադրված դեղերի համար փաստաթուղթը կարող է լինել ավելի երկար, բայց հիմնականում չպետք է գերազանցի 80 էջը (առանց աղյուսակների և գծապատկերների):

Ստորև *շեղադրաներով* գրված տեքստը ցույց է տալիս, թե աղյուսակները և գծապատկերները կամ այլ տվյալները որտեղ կարելի է ներմուծել ուղղակի Մոդուլ 3-ից:

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Ներածությունը պետք է ընդգրկի դեղանյութի առևտրային անվանումը, միջազգային համընդհանուր անվանումը, Եվրոպական դեղագրքի կամ համընդհանուր անվանումը, կազմակերպության անվանումը, դեղաձև(եր)ը, դեղաչափ(եր)ը, կիրառման ուղին՝ համաձայն գործող Եվրոպական դեղագրքի ստանդարտ տերմինների, ինչպես նաև առաջարկվող ցուցում(ներ)ը:

2.3.S ԴԵՂԱՆՅՈՒԹ (ԱՆՎԱՆՈՒՄԸ, ԱՐՏԱԴՐՈՂԸ)

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

Պետք է ներառել 3.2.S.1-ում առկա տեղեկությունները:

2.3.S.2 Արտադրություն (անվանումը, արտադրողը)

Պետք է ներառել 3.2.S.2-ի հետևյալ տեղեկությունները՝

- արտադրողի մասին տեղեկությունը,
- համապատասխան որակի նյութ(եր)ի մշտական և հաստատուն արտադրություն ապահովող արտադրական գործընթացների (ներառյալ, օրինակ, հղում ելանյութերին, կրիտիկական փուլերին և վերամշակմանը) և հսկումների համառոտ նկարագիրը,
- սխեմատիկ գծապատկերը, ինչպես ներկայացված է 3.2.S.2.2-ում,
- դեղանյութի արտադրության ժամանակ օգտագործված կենսաբանական հումքի ծագման աղբյուրի և ելանյութերի նկարագրությունը, ինչպես նշված է 3.2.S.2.3-ում,
- արտադրության կրիտիկական փուլերի, գործընթացների և ընդունելիության չափանիշների ընտրության քննարկումը և հիմնավորումը, ընդգծել կրիտիկական գործընթացների միջանկյալ արտադրանքը, ինչպես նկարագրված է 3.2.S.2.4-ում,
- գործընթացի վալիդացիայի և(կամ) գնահատման նկարագրությունը, ինչպես նկարագրված է 3.2.S.2.5-ում,
- մշակման ընթացքում կատարված արտադրական խոշոր փոփոխությունների համառոտ ամփոփագիրը և դեղի հաստատունության արժևորման նպատակով իրականացված գնահատման եզրահանգումները, ինչպես նկարագրված է 3.2.S.2.6-ում: Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը պետք է նաև խաչաձև հղում պարունակի արտադրական փոփոխությունների ազդեցությունը կրած սերիաների օգտագործմամբ իրականացված նախակլինիկական և կլինիկական հետազոտություններին, ինչպես ներկայացված է դոսյեի ՀՏՓ-S և ՀՏՓ-E Մոդուլներում:

2.3.S.3 3.2.S.3 Բնութագիր (անվանումը, արտադրողը)

Նորակտիվ քիմիական նյութի համար՝

անհրաժեշտ է ներառել կառուցվածքի և իզոմերիայի հիմնավորման ամփոփագիրը՝ ինչպես նկարագրված է 3.2.S.3.1-ում: Երբ դեղանյութը խիրալ է, ապա պետք է մասնավորեցնել, թե արդյոք օգտագործվել է նախակլինիկական և կլինիկական հետազոտություններում հատուկ ստերեոիզոմերներ կամ ստերեոիզոմերների խառնուրդ և տրամադրել տեղեկություն դեղանյութի այն ստերեոիզոմերի վերաբերյալ, որն օգտագործվելու է շուկայահանման համար նախատեսված պատրաստի արտադրանքի մեջ:

Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութի համար

անհրաժեշտ է ներառել առաջարկվող դեղի և դեղին առնչվող դեղանյութերի նկարագրությունը, ընդհանուր հատկությունների, բնութագրող առանձնահատկությունների և բնութագրման տվյալների ամփոփագիրը (օրինակ՝ առաջնային և ավելի բարձր կարգի կառուցվածքը և կենսաբանական ակտիվությունը), ինչպես նկարագրված է 3.2.S.3.1-ում:

Նորակտիվ քիմիական նյութի և կենսատեխնոլոգիական դեղանյութի համար

Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը պետք է ներառի սինթեզի, արտադրության և(կամ) քայքայման արդյունքում առաջացող փաստացի կամ հնարավոր կողմնակի խառնուրդների վերաբերյալ տվյալները, և պետք է ամփոփի ընդհանուր և առանձին կողմնակի խառնուրդների ընդունելիության չափանիշների սահմանման հիմքը: Որակի ընդհանուր ամփոփագիրը պետք է նաև ներառի կողմնակի խառնուրդի մակարդակները նախակլինիկական հետազոտություններում, կլինիկական փորձարկումներում օգտագործված դեղանյութի սերիաների և առաջարկվող կոմերցիոն նպատակով արտադրված սերիաների մեջ: Որակի ընդհանուր ամփոփագրում պետք է նշվի, թե ինչպես են կողմնակի խառնուրդների առաջարկվող թույլատրելի սահմանները որոշված:

Պետք է ներառել 3.2.S.3.2-ի տվյալների աղյուսակային ամփոփագիրը և գրաֆիկական պատկերը (որտեղ կիրառելի է)

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

Անհրաժեշտ է ներառել սպեցիֆիկացիա(ներ)ի, անալիտիկ ընթացակարգերի և վալիդացիայի հիմնավորման համառոտ ամփոփագիրը:

Պետք է ներկայացնել 3.2.S.4.1-ում առկա սպեցիֆիկացիան, ինչպես նաև 3.2.S.4.4-ում առկա սերիայի անալիզների աղյուսակային ամփոփագիրը և գրաֆիկական պատկերը (որտեղ կիրառելի է)

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

Անհրաժեշտ է ներառել 3.2.S.5-ում առկա տվյալները (որտեղ կիրառելի է ներկայացնել աղյուսակներով):

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

Անհրաժեշտ է ներառել 3.2.S.6-ում առկա տեղեկությունների համառոտ նկարագիրը և քննարկումը:

2.3.S.7 Կայունություն (անվանումը, արտադրողը)

Այս բաժինը պետք է պարունակի կատարված հետազոտությունների ամփոփագիրը (պայմանները, սերիաները, անալիտիկ ընթացակարգերը) և արդյունքների և եզրահանգումների համառոտ քննարկումը, առաջարկվող պահման պայմանները, վերաթեստավորման ամսաթիվը կամ պահպանման ժամանակահատվածը, համապատասխանաբար, ինչպես նկարագրված է 3.2.S.7.1-ում:

Անհրաժեշտ է ընդգրկել դեղի գրանցումից հետո կայունության արձանագրությունը, ինչպես նկարագրված է 3.2.S.7.2-ում:

Պետք է ներկայացնել 3.2.S.7.3-ում առկա կայունության արդյունքների աղյուսակային ամփոփագիրը և գրաֆիկական պատկերը (որտեղ կիրառելի է) :

3.2.P ԴԵՂ (ԱՆՎԱՆՈՒՄԸ, ԴԵՂԱՁԵՎԸ)

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

Անհրաժեշտ է ներկայացնել 3.2.P.1-ի տվյալները:

Բաղադրությունը նույնպես պետք է ներկայացնել ըստ 3.2.P.1-ի:

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

Անհրաժեշտ է ներկայացնել 3.2.P.2-ում առկա տվյալները և դրանց քննարկումը:

Պետք է ներկայացնել կլինիկական փորձարկումներում օգտագործված դեղի բաղադրակազմի և լուծելիության պրոֆիլի աղյուսակային ամփոփագիրը (որտեղ կիրառելի է):

2.3.P.3 Արտադրություն (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ընդգրկել 3.2.P.3-ում առկա հետևյալ տեղեկությունները՝

- արտադրողի վերաբերյալ տեղեկությունները,
- համապատասխան որակի արտադրանքի մշտական և հաստատուն արտադրություն ապահովող արտադրական գործընթացների և հսկումների համառոտ նկարագիրը,
- *Սխեմատիկ գծապատկերը, ինչպես ներկայացված է 3.2.P.3.3-ում :*
- Գործընթացի վալիդացիայի և(կամ) գնահատման նկարագրությունը, ինչպես նկարագրված է 3.2.P.3.5-ում:

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

Անհրաժեշտ է ընդգրկել օժանդակ նյութերի որակի վերաբերյալ համառոտ ամփոփագիր, ինչպես նկարագրված է 3.2.P.4-ում:

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

Անհրաժեշտ է ընդգրկել սպեցիֆիկացիա(ներ)ի հիմնավորման համառոտ ամփոփագիրը, ինչպես նաև անալիտիկ ընթացակարգերի և վալիդացիայի ամփոփագիրը և կողմնակի խառնուրդների բնութագրումները:

Պետք է ներկայացնել 3.2.P.5.1-ում առկա սպեցիֆիկացիան (սպեցիֆիկացիաները):

Պետք է ընդգրկել 3.2.P.5.4-ում ներկայացված սերիայի անալիզների աղյուսակային ամփոփագիրը և գրաֆիկական պատկերը (որտեղ կիրառելի է):

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

Անհրաժեշտ է ներառել 3.2.P.6-ում առկա տվյալները (որտեղ կիրառելի է՝ ներկայացնել աղյուսակներով):

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

Անհրաժեշտ է ներառել 3.2.P.7-ում առկա տեղեկությունների համառոտ նկարագրությունը և քննարկումը:

3.2.P.8 Կայունություն (անվանումը, դեղաձևը)

Անհրաժեշտ է ներառել կատարված հետազոտությունների ամփոփագիրը (պայմանները, սերիաները, անալիտիկ ընթացակարգերը), կայունության հետազոտությունների արդյունքների ու եզրահանգումների համառոտ քննարկումը, ինչպես նաև տվյալների վերլուծությունը: Պետք է ներկայացնել նաև առաջարկվող պահման պայմանների և պահպանման ժամանակահատվածի և, եթե կիրառելի է,

օգտագործվող պահման պայմանների և պահպանման ժամանակահատվածի վերաբերյալ եզրահանգումներ:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև 3.2.P.8.3-ում նշված կայունության արդյունքների աղյուսակային ամփոփագիրը և գրաֆիկական պատկերը (որտեղ կիրառելի է):

Պետք է ներկայացնել դեղի գրանցումից հետո կայունության արձանագրությունը, ինչպես նկարագրված է 3.2.P.8.2-ում:

2.3.A ՀԱՎԵԼՎԱԾՆԵՐ

2.3.A.1 Տարածքներ և սարքավորումներ (անվանումը, դեղաձևը)

Կենսատեխնոլոգիական դեղանյութ

Պետք է ներառել տարածքի վերաբերյալ 3.2.A.1-ում նկարագրված տեղեկության ամփոփագիրը:

2.3.A.2 Պատահական ազենտների անվտանգության գնահատումը (ավանումը, դեղաձևը, արտադրողը)

Պետք է ներկայացնել արտադրության մեջ էնդոգեն և պատահական ազենտների հսկման համար ներդրված միջոցառումների մասին քննարկումը:

Պետք է ներկայացնել նաև 3.2.A.2-ում նկարագրված վիրուսային մաքրության ապահովման համար նվազեցնող գործոնների աղյուսակային ամփոփագիրը:

2.3.A.3 Օժանդակ նյութեր

2.3.R ՏԱՐԱԾԱՇՐՋԱՆԱՅԻՆ ՏԵՂԵԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Անհրաժեշտության դեպքում պետք է ներկայացնել տարածաշրջանին բնորոշ 3.2.R-ում առկա տեղեկությունների համառոտ նկարագրությունը:

Մոդուլ 2.4

Նախակլինիկական համառոտագիր

ՆԱԽԱԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱՌՈՏԱԳԻՐ

Նախակլինիկական համառոտագիրը պետք է ներկայացնի Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթում առկա տեղեկությունների միացյալ ընդհանուր վերլուծությունը: Ընդհանուր առմամբ նախակլինիկական համառոտագիրը չպետք է գերազանցի 30 էջը:

Ընդհանուր մոտեցումներ

Նախակլինիկական համառոտագիրը պետք է ներկայացնի դեղի դեղաբանական, դեղակինետիկական և թունաբանական արժևորման միացյալ ու կրիտիկական գնահատականը: Հետազոտությունների կատարման համապատասխան ուղեցույցների առկայության դեպքում դրանք պետք է հաշվի առնել, իսկ դրանցից ցանկացած շեղումը քննարկել և հիմնավորել: Նախակլինիկական թեստավորման ռազմավարությունը նույնպես անհրաժեշտ է քննարկել և հիմնավորել: Պետք է ներկայացնել նաև հետազոտությունների Պատշաճ լաբորատորային գործունեության պահանջներին համապատասխանության կարգավիճակի վերաբերյալ մեկնաբանություն: Անհրաժեշտ է համապատասխանաբար նշել նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքների և մարդու համար նախատեսված դեղի որակի բնութագրիչների, կլինիկական փորձարկումների արդյունքների կամ նմանատիպ դեղի կիրառման ժամանակ նկատված ազդեցությունների միջև հնարավոր բոլոր կապերը:

Անհրաժեշտ է ներառել դեղանյութի և դեղի (բացառությամբ կենսատեխնոլոգիական ծագման) մեջ առկա կողմնակի խառնուրդների ու քայքայման արդյունքում առաջացած նյութերի գնահատումը՝ ներառելով դրանց հնարավոր դեղաբանական և թունաբանական ազդեցությունների մասին տվյալները: Այս գնահատումը պետք է դեղանյութի և դեղի մեջ կողմնակի խառնուրդների առաջարկվող թույլատրելի սահմանների հիմնավորման մաս կազմի և պետք է համապատասխանաբար խաչաձև հղում կատարել որակի փաստաթղթերին: Անհրաժեշտ է քննարկել շուկայահանվող արտադրանքի և նախակլինիկական հետազոտություններում օգտագործված բաղադրակազմի միջև ցանկացած տարբերությունների (խիրալության, քիմիական ձևի և խառնուրդների պրոֆիլի) հետևանքները: Կենսատեխնոլոգիական ծագում ունեցող արտադրանքի համար պետք է գնահատել նախակլինիկական հետազոտություններում, կլինիկական փորձարկումներում օգտագործված և շուկայահանման համար առաջարկվող նյութերի համեմատելիությունը: Եթե դեղը պարունակում է նոր օժանդակ նյութ, անհրաժեշտ է ներկայացնել դրա անվտանգության վերաբերյալ տեղեկատվության գնահատման արդյունքները:

Պետք է հաշվի առնել համապատասխան գիտական գրականության տվյալները և նմանատիպ արտադրանքների բնութագրերը: Եթե հայտատուի կողմից իրականացված հետազոտության փոխարեն ներկայացվում են մանրամասն հղումներ հրատարակված գիտական գրականությանը, ապա անհրաժեշտ է կցել համապատասխան հիմնավորում, որը ներառում է հետազոտությունների նախագծի մեկնաբանումը և առկա ուղեցույցներից բոլոր շեղումները: Բացի այդ, անհրաժեշտ է անդրադառնալ նաև վկայակոչված հետազոտություններում օգտագործված դեղանյութի սերիայի որակի վերաբերյալ տեղեկությունների առկայության խնդրին:

Նախակլինիկական համառոտագիրը պետք է պարունակի հղում համապատասխան աղյուսակային ամփոփագրին՝ հետևյալ ձևով. (Աղյուսակ X.X, հետազոտության/հաշվետվության համար):

Բովանդակություն և կառուցվածքային ձևաչափ

Նախակլինիկական համառոտագիրը պետք է ներկայացնել հետևյալ հերթականությամբ՝

- Նախակլինիկական թեստավորման ռազմավարության համառոտագիր
- Դեղաբանություն
- Դեղակինետիկա
- Թունաբանություն
- Միացյալ համառոտագիր և եզրահանգումներ
- Գրականության հղումների ցանկ

Դեղադինամիկական ազդեցությունների ուսումնասիրության նպատակով իրականացված հետազոտությունների դեպքում անհրաժեշտ է արժևորել գործողությունների հաջորդականությունը և հնարավոր կողմնակի ազդեցությունները՝ անդրադառնալով բոլոր ծագած խնդիրների կարևորությանը:

Դեղակինետիկական, թունակինետիկական և մետաբոլիզմի տվյալների գնահատումը պետք է ներառի օգտագործված վերլուծական մեթոդների, դեղակինետիկական մոդելների և սահմանված **ցուցանիշների** համապատասխանելիության հարցերին: Այն պետք է համապատասխանի դեղաբանական կամ թունաբանական հետազոտությունների ընթացքում որոշակի խնդիրների առավել մանրամասն քննարկումների խաչաձև հղմանը (օրինակ՝ հիվանդության աստիճանից կախված ազդեցությունը, ֆիզիոլոգիական փոփոխությունները, հակադեղային հակամարմինները, թունակինետիկական տվյալների վերլուծությունն ըստ կենդանիների խաչաձև տարատեսակների): Անհրաժեշտ է քննարկել տվյալների մեջ առկա անհամաձայնությունները: Անհրաժեշտ է վերլուծել նաև կենդանիների միջտեսակային մետաբոլիզմի համեմատական տվյալները, ինչպես նաև կենդանիների և մարդկանց մոտ համակարգային ազդեցության համեմատական բնութագրերը (AUC, C_{max}, և այլ համապատասխան **ցուցանիշներ**)՝ ընդգծելով մարդկանց մոտ հնարավոր կողմնակի ազդեցությունների կանխատեսումների համար նախակլինիկական հետազոտությունների սահմանափակումները և օգտակարությունը:

Թունային ազդեցությունների սկիզբը, լրջությունը, տևողությունը, դրանց կախվա-

ծությունը դեղաչափից, դարձելիության (կամ անդարձելիության) աստիճանը և կենդանիների տեսակներով կամ սեռով պայմանավորված տարբերությունները պետք է գնահատվեն և էական տվյալները քննարկվեն, մասնավորապես անդրադառնալով հետևյալ հարցերին.

- դեղադինամիկական տվյալներ
- թունավորման նշաններ
- մահվան պատճառներ
- պաթոլոգիական դրսևորումներ
- գենաթունային ակտիվություն. բաղադրակազմի քիմիական կառուցվածքը, ազդեցության մեխանիզմը, կապը հայտնի գենաթունային բաղադրակազմերի հետ
- քաղցկեղածնության պոտենցիալ՝ ելնելով բաղադրամասերի քիմիական կառուցվածքից, կապը հայտնի քաղցկեղածին հատկություն ունեցող նյութերի հետ, դրանց գենաթունային պոտենցիալը և ազդեցության տվյալները
- քաղցկեղածնության ռիսկ մարդու համար. համաճարակաբանական տվյալների առկայության դեպքում դրանք նույնպես պետք է հաշվի առնել
- պտղաբերություն, սաղմնապտղային զարգացում, նախա և հետծննդյան թունայնություն
- երիտասարդ կենդանիների վրա կատարված հետազոտություններ
- հղիությունից առաջ, հղիության և կրծքով կերակրման ընթացքում, ինչպես նաև աճի շրջանում օգտագործման հետևանքներ
- տեղային տանելիություն
- թունայնության այլ հետազոտություններ/հետազոտություններ հատուկ խնդիրներ պարզաբանելու համար:

Թունաբանական հետազոտությունների գնահատումը պետք է ներկայացնել այնպիսի տրամաբանական հերթականությամբ, որպեսզի կոնկրետ ազդեցությունը/ֆենոմենը լուսաբանող բոլոր համապատասխան տվյալները լինեն միասին: Կենդանիներից մարդուն տվյալների էքստրապոլացիայի ժամանակ անհրաժեշտ է դիտարկել

- օգտագործված կենդանիների տեսակները
- օգտագործված կենդանիների թիվը
- կիրառված ներմուծման ուղիները
- օգտագործված դեղաչափերը
- հետազոտության կամ բուժման տևողությունը
- համակարգային ազդեցությունները թունաբանական հետազոտության ենթարկված տարատեսակների մոտ այն մակարդակում, երբ դեռ չեն հայտնաբերվում կողմնակի երևույթներ և թունավոր դեղաչափի դեպքում՝ համեմատած մարդկանց համար առաջարկվող առավելագույն դեղաչափի դեպքում ազդեցության հետ: Առաջարկվում է կիրառել այս տեղեկատվությունն ամփոփող աղյուսակներ և պատկերներ:
- նախակլինիկական հետազոտություններում դիտարկված դեղանյութի ազդեցության փոխկապակցվածությունը մարդու մոտ ակնկալվող կամ դիտարկված ազդեցության հետ:

Եթե ամբողջովին կենդանիների ներգրավմամբ փորձարկումների փոխարեն այլընտրանքային տարբերակներ են օգտագործվել, ապա դրանց գիտական վավերականությունը պետք է քննարկել:

Միացյալ համառոտագիրը և եզրահանգումները պետք է հստակ սահմանեն մարդու համար նախատեսված դեղագործական արտադրանքի նախակլինիկական հետազոտություններում դրսևորված բնութագրիչները՝ հանգեցնելով տրամաբանական, բավարար քննարկված եզրահանգումների, որոնք հիմնավորեն առաջարկվող կլինիկական կիրառման համար արտադրանքի անվտանգությունը: Հաշվի առնելով դեղաբանական, դեղակինետիկական և թունաբանական տվյալները անհրաժեշտ է քննարկել, թե որքանով կարող են ազդել նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքները մարդու կողմից դեղի անվտանգ կիրառման վրա (մասնավորապես, դեղի պիտակի մեջ արտացոլելով համապատասխան տեղեկատվություն):

Մոդուլ 2.5

Կլինիկական համառոտագիր

Նախաբան

Կլինիկական համառոտագրի նպատակը համընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթում կլինիկական տվյալների կրիտիկական վերլուծության ներկայացումն է: Կլինիկական համառոտագրում պարտադիր պետք է վկայակոչել այն տվյալները, որոնք առկա են հայտի համակողմանի կլինիկական ամփոփագրում, առանձին կլինիկական փորձարկումների հաշվետվություններում (ICH E3) և այլ համապատասխան հաշվետվություններում՝ առաջնային խնդիր ունենալով ներկայացնել այդ տվյալների հիման վրա կատարված եզրահանգումները, ոչ թե սոսկ թվարկել դրանք: Մասնավորապես, կլինիկական ամփոփագիրը պետք է ներառի ՀՏՓ-ի կլինիկական տեղեկատվության մանրամասն փաստացի ամփոփումը, իսկ կլինիկական համառոտագիրը պետք է ներկայացնի ստացված տվյալների հակիրճ քննարկումը և մեկնաբանությունը՝ համապատասխան տեղեկությունների հետ միասին (օրինակ՝ կենդանիների համապատասխան տվյալներ կամ դեղի որակին առնչվող խնդիրներ, որոնք կարող են կլինիկական հետևանք ունենալ):

Կլինիկական համառոտագրի առաջնային նպատակն է օժանդակել դեղերի ոլորտը կարգավորող մարմինների կողմից գրանցման հայտի կլինիկական բաժնի փորձաքննությանը: Այն պետք է լինի նաև բոլոր ստացված կլինիկական տվյալների օգտակար տեղեկանք գրանցման հայտի այլ բաժինների փորձաքննության գործում ընդգրկված կարգավորող մարմնի անձնակազմի համար: Կլինիկական համառոտագրում պետք է ներկայացնել մշակման ծրագրի և փորձարկումների արդյունքների ուժեղ կողմերն ու սահմանափակումները, վերլուծել նախատեսված նպատակով օգտագործման դեպքում դեղի օգուտներն ու ռիսկերը և նկարագրել, թե ինչպես են ուսումնասիրության արդյունքները հիմնավորում դեղի նշանակման վերաբերյալ տեղեկատվության կրիտիկական բաժինները:

Իր նպատակին ծառայելու համար կլինիկական համառոտագիրը պետք է՝

- նկարագրի և բացատրի դեղի կլինիկական մշակման հիմնական մոտեցումները՝ ներառյալ կրիտիկական փորձարկումների նախագծման մասին որոշումների ընդունումը,
- գնահատի փորձարկումների նախագծի ու կատարման որակը, և ներառի Պատշաճ կլինիկական գործունեության (ՊԿԳ) կանոններին համապատասխանության վերաբերյալ հայտարարագիրը,
- ներկայացնի ստացված կլինիկական տվյալների համառոտ ակնարկ՝ ներառյալ կարևոր սահմանափակումները (օրինակ՝ խիստ համապատասխան կոմպարատորի հետ համեմատական տվյալների կամ պացիենտների որոշ խմբերի մասին տեղեկությունների, կարևոր նպատակակետերի կամ այլ

դեղերի հետ համակցված բուժման ժամանակ կիրառման տվյալների բացակայությունը),

- ներկայացնի համապատասխան կլինիկական փորձարկումների եզրահանգումների վրա հիմնված օգուտների և ռիսկերի գնահատումը՝ ներառելով մեկնաբանություն այն մասին, թե ինչպես են արդյունավետության և անվտանգության ստացված տվյալները հիմնավորում առաջարկվող դեղաչափը և թիրախային ցուցումը, և գնահատում, թե ինչպես դեղանշանակման տեղեկատվությունը և այլ լուծումներ կօպտիմալացնեն օգուտն ու կկառավարեն ռիսկերը,
- անդրադառնա մշակման ընթացքում հանդիպած արդյունավետության և անվտանգության կոնկրետ խնդիրներին և ներկայացնի տեղեկություններ այն մասին, թե ինչպես են դրանք գնահատվել և լուծվել,
- մեկնաբանի չլուծված խնդիրները, բացատրելով, թե ինչու դրանք չպետք է դիտել որպես գրանցման արգելք և նկարագրի դրանք հաղթահարելու պլանները,
- բացատրի դեղանշանակման տեղեկատվության կարևոր և անսովոր ասպեկտները:

Կլինիկական համառոտագիրը, ընդհանուր առմամբ, պետք է լինի համեմատաբար սեղմ փաստաթուղթ (մոտավորապես 30 էջ): Այնուամենայնիվ, ծավալը կախված կլինի հայտի բարդությունից: Համառոտության ապահովման և ըմբռնումը հեշտացնելու համար խորհուրդ է տրվում տեքստի մեջ օգտագործել գրաֆիկներ և համառոտ աղյուսակներ: Նախատեսված չէ, որ այլ տեղում ամբողջությամբ ներկայացված նյութը կրկնվի կլինիկական համառոտագրում, խորհուրդ է տրվում կատարել խաչաձև հղում Կլինիկական ամփոփագրում կամ Մոդուլ 5-ում առկա առավել մանրամասն տվյալներին:

Բովանդակություն

- 2.5.1 Դեղի մշակման նպատակահարմարության հիմնավորում
- 2.5.2 Կենսադեղագործական համառոտագիր
- 2.5.3 Կլինիկական դեղաբանության համառոտագիր
- 2.5.4 Արդյունավետության համառոտագիր
- 2.5.5 Անվտանգության համառոտագիր
- 2.5.6 Օգուտների և ռիսկերի վերաբերյալ եզրահանգումներ
- 2.5.7 Գրականության հղումներ

Կլինիկական համառոտագրի բաժինների բովանդակության մանրամասն քննարկում

2.5.1 Դեղի մշակման նպատակահարմարության հիմնավորում

Դեղի մշակման նպատակահարմարության հարցի քննարկման ժամանակ անհրաժեշտ է՝

- նշել դեղի դեղաբանական դասը,
- նկարագրել կլինիկական/պարթոֆիզիոլոգիական այն կոնկրետ իրավիճակը, որի բուժման, կանխարգելման կամ ախտորոշման համար (թիրախային ցուցում) նախատեսված է դեղը,

- հակիրճ ամփոփել գիտական հիմքերը, որոնք աջակցում են հետազոտության ենթարկված ցուցում(ներ)ի համար նախատեսված դեղի հայտնաբերմանը,
- հակիրճ նկարագրել դեղի կլինիկական մշակման ծրագիրը՝ ներառելով ընթացիկ և պլանավորված կլինիկական փորձարկումները, ծրագրի տվյալ պահին հայտ ներկայացնելու որոշման հիմքերը: Համառոտ նկարագրել նաև օտարերկրյա կլինիկական տվյալների օգտագործման պլանները (ICH E5),
- նշել և բացատրել փորձարկումների նախագծմանը, իրականացմանը և վերլուծությանն առնչվող գործող ստանդարտ հետազոտական մոտեցումներին համապատասխանությունը կամ համապատասխանության բացակայությունը:

Պետք է հղում կատարել համապատասխան հրատարակված գրականությանը: Անհրաժեշտ է նաև նշել համապատասխան կարգավորող ուղեցույցը և երաշխավորությունը (առնվազն այն տարածաշրջան(ներ)ի, որտեղ պատրաստվում է ներկայացվել կլինիկական համառոտագիրը)՝ միաժամանակ ներկայացնելով երաշխավորության իրականացման վերաբերյալ տեղեկություններ: Պետք է հղում կատարել պաշտոնական խորհրդատվական փաստաթղթերին (օրինակ՝ պաշտոնական հանդիպումների արձանագրություններին, պաշտոնական ուղեցույցներին, կարգավորող մարմինների գրություններին), իսկ Մոդուլ 5-ի վկայակոչումների բաժնում պետք է ընդգրկել դրանց պատճենները:

2.5.2 Կենսադեղագործական համառոտագիր

Այս բաժնի նպատակն է ներկայացնել շուկայահանման պատրաստվող բաղադրակազմ(եր)ի արդյունավետության և(կամ) անվտանգության վրա ազդող կենսամատչելիությանն առնչվող բոլոր կարևոր խնդիրների կրիտիկական վերլուծությունը (օրինակ՝ դեղաձև/դեղաչափ համամասնությունը, շուկայահանման պատրաստվող բաղադրակազմ(եր)ի և կլինիկական փորձարկումներում օգտագործված բաղադրակազմ(եր)ի միջև տարբերությունը, սննդի ազդեցությունը):

2.5.3 Կլինիկական դեղաբանության համառոտագիր

Այս բաժնի նպատակն է ներկայացնել ՀՏՓ-ի դեղակինետիկական (ԴԿ), դեղադինամիկական (ԴԴ), և առնչվող “in vitro” տվյալների կրիտիկական վերլուծություն: Այն պետք է դիտարկի բոլոր համապատասխան տվյալները ու բացատրի, թե ինչու և ինչպես են այդ տվյալները հիմնավորում ներկայացված եզրահանգումները: Պետք է ընդգծվի անսովոր արդյունքներ, ինչպես նաև հայտնի կամ հնարավոր խնդիրները, կամ նշվի դրանց բացակայությունը: Այս բաժինը պետք է անդրադառնա՝

- դեղակինետիկային, օրինակ՝ համեմատական ԴԿ-ն առողջ սուբյեկտների, պացիենտների և հատուկ պոպուլյացիայի մոտ, ԴԿ-ին առնչվող ներքին գործոններին (օրինակ՝ տարիք, սեռ, ռասսա, երիկամային և լյարդային անբավարարություն) և արտաքին գործոններին (օրինակ՝ ծխել, հարակից կիրառվող դեղեր, սննդակարգ), արտաբացիայի աստիճանին և մակարդակին, բաշխմանը՝ ներառյալ պլազմայի պրոտեինների հետ միացումը, նյութափոխանակության հատուկ ուղիներին՝ ներառյալ հնարավոր գենետիկ պոլիմորֆիզմի ազդեցությունները և ակտիվ ու ոչ ակտիվ մետաբոլիտների

ձևավորումը, ինչպես նաև արտազատմանը, դեղակինետիկայում ժամանակից կախված փոփոխություններին, ստերեոքիմիական հարցերին, այլ դեղերի ու դեղանյութերի հետ կլինիկորեն նշանակալի դեղակինետիկական փոխազդեցություններին,

- դեղադինամիկային, օրինակ՝ ազդեցության մեխանիզմի վերաբերյալ տեղեկություններ, ինչպիսին է միացումը ընկալիչներին, ազդեցության սկզբին և(կամ) ավարտին, նպաստավոր կամ աննպաստ դեղադինամիկական ազդեցությունների հարաբերությանը դեղաչափի կամ պլազմայի խտության նկատմամբ (ԴԿ/ԴԴ հարաբերություն), ԴԴ-ի միջոցով առաջարկվող դեղաչափի և դեղաչափավորման ինտերվալի հիմնավորմանը, կլինիկորեն նշանակալի ԴԴ փոխազդեցություններին այլ դեղերի կամ դեղանյութերի հետ, և պատասխան ռեակցիայի հնարավոր գենետիկ տարբերություններին,
- “Կլինիկական ամփոփագիր” 2.7.2.4 բաժնում ի մի բերված արդյունքների և իմունոլոգիական ուսումնասիրությունների նշանակության, կլինիկական մանրէաբանական ուսումնասիրությունների և դեղերի տվյալ դասին բնորոշ այլ ԴԴ հետազոտությունների մեկնաբանությանը:

2.5.4 Արդյունավետության համառոտագիր

Այս բաժնի նպատակն է ներկայացնել նախատեսված պոպուլյացիայի մոտ դեղի արդյունավետության համապատասխան կլինիկական տվյալների կրիտիկական վերլուծությունը: Այն պետք է դիտարկի դրական կամ բացասական բոլոր էական տվյալները՝ բացատրելով, թե ինչու և ինչպես են այդ տվյալները հիմնավորում առաջարկվող ցուցումը և դեղանշանակման տեղեկատվությունը: Պետք է հատկանշել այն փորձարկումները, որոնք դիտարկվել են համապատասխան արդյունավետության գնահատման համար, միաժամանակ նկարագրելով այն պատճառները, որոնց հիման վրա թվացյալ ադեկվատ և լավ վերահսկվող որևէ փորձարկում չի դիտարկվել որպես համապատասխան: Անհրաժեշտ է նշել նաև վաղաժամ դադարեցված հետազոտությունները և քննարկել դրանց հետևանքները:

Ընդհանուր առմամբ պետք է քննարկել հետևյալ հարցերը՝

- պացիենտների պոպուլյացիայի բնորոշ ցուցանիշները՝ ներառյալ ժողովրդագրական առանձնահատկությունները, հիվանդության փուլը, ցանկացած այլ հնարավոր նշանակալի հարակից փոփոխությունները, կրիտիկական փորձարկումներից հեռացված պացիենտների բոլոր կարևոր խմբերը, ինչպես նաև երեխաների ու մեծահասակների մասնակցությունը (ICH E11 և E7): Պետք է քննարկվի հետազոտությանը մասնակցած պոպուլյացիայի և դեղի գրանցումից հետո այն կիրառող հնարավոր պոպուլյացիայի միջև տարբերությունը,
- հետազոտության նախագծ(եր)ի բովանդակությունը՝ ներառյալ պացիենտների ընտրությունը, հետազոտությունների տևողությունը և նպատակակետերի ու ստուգիչ խմբ(եր)ի ընտրությունը: Հատուկ ուշադրություն է պետք դարձնել այն նպատակակետերին, որոնց համար առկա փորձը սահմանափակ է: Փոխարինող (սուռոգատ) նպատակակետերի կիրառումը պետք է հիմնավորվի: Պետք է քննարկվի օգտագործված ցանկացած սանդղակի վալիդացիան,

- արդյունավետությունը ցուցադրելու նպատակով օգտագործված ոչ անլիարժեք փորձարկումների համար որոշումը հիմնավորող ապացույցներն այն մասին, որ փորձարկումը ունեցել է չափի որոշման զգայնություն, ինչպես նաև ոչ անլիարժեքության սահմանի ընտրության հիմնավորումը (ICH E10),
- փորձարկման տվյալների մեկնաբանության վրա հնարավոր ազդեցություն ունեցող վիճակագրական մեթոդները և ցանկացած այլ հարց (օրինակ՝ հետազոտության նախագծին վերաբերող կարևոր ձևափոխումներ՝ ներառյալ բուն արձանագրություններում նշված նպատակակետերի գնահատումները և պլանավորված վերլուծությունները, ցանկացած չպլանավորված վերլուծությունների համար բացատրություն, բացակայող տվյալների վարման ընթացակարգ և բազմակի նպատակակետերի ճշգրտում),
- հետազոտությունների արդյունքների կամ դրանցում մասնակցած պացիենտների տարբեր ենթախմբերի մեջ համանմանությունները և տարբերությունները և արդյունավետության տվյալների մեկնաբանման հիման վրա դրանց ազդեցությունը,
- յուրաքանչյուր ցուցման դեպքում արդյունավետության, դեղաչափի և դեղաչափավորման ռեժիմի միջև դիտարկված փոխկապակցվածությունը ինչպես ամբողջ պոպուլյացիայում, այնպես էլ տարբեր պացիենտների ենթախմբերում (ICH E4),
- այլ տարածաշրջանում ստացված տվյալների նոր տարածաշրջանում կիրառելիության հիմնավորումը, ըստ համապատասխանության (ICH E5),
- երկարաժամկետ օգտագործման համար նախատեսված դեղերի համար՝ արդյունավետության երկարատև պահպանմանը համապատասխանող հայտնաբերված տվյալները և երկարաժամկետ կիրառման դեղաչափի հաստատումը: Պետք է դիտարկվի նաև տոլերանտության զարգացումը,
- բուժման արդյունքները պլազմայի կոնցենտրացիայի մշտադիտարկման միջոցով (եթե առկա է) բարելավելու համար առաջարկվող տվյալները և պլազմայի օպտիմալ կոնցենտրացիայի սահմանների վերաբերյալ փաստաթղթերը,
- դիտարկված ազդեցությունների մեծության հետ կլինիկական համապատասխանությունը,
- սուռոգատ նպատակակետեր հիմք ընդունելու դեպքում սպասվող կլինիկական ազդեցության բնույթն ու մեծությունը և ակնկալման հիմքեր,
- արդյունավետությունը որոշակի պոպուլյացիաների մոտ: Եթե արդյունավետության պնդումը հիմնված է պոպուլյացիայի անբավարար կլինիկական տվյալների վրա, ընդհանուր պոպուլյացիայի վրա արդյունավետության էքստրապոլյացիա համար պետք է ներկայացնել համապատասխան հիմնավորումներ:

2.5.5 Անվտանգության համառոտագիր

Այս բաժնի նպատակն է ներկայացնել անվտանգության տվյալների հակիրճ կրիտիկական վերլուծություն՝ նշելով, թե ինչպես են այդ արդյունքները հիմնավորում և օժանդակում դեղանշանակման առաջարկվող տեղեկատվությունը: Անվտանգության կրիտիկական վերլուծությունը պետք է հաշվի առնի՝

- դեղաբանական դասին բնորոշ կողմնակի ազդեցությունները. պետք է

նկարագրել նման ազդեցությունների մշտադիտարկման վերաբերյալ մոտեցումները,

- կոնկրետ կողմնակի երևույթների մշտադիտարկման առանձնահատուկ մոտեցումները (օրինակ՝ կապված աչքի հետ, QT միջակայքի երկարացման հետ),
- կենդանական թունաբանության և դեղի որակի մասին համապատասխան տեղեկատվությունը. պետք է դիտարկել ստացված այն տվյալները, որոնք ազդում են կամ կարող են ազդել կլինիկական կիրառման ժամանակ անվտանգության գնահատման վրա,
- պացիենտների պոպուլյացիայի բնույթը և ազդեցության աստիճանը ինչպես փորձարկվող դեղով, այնպես էլ ստուգիչ բուժումների ժամանակ: Անհրաժեշտ է դիտարկել անվտանգության տվյալների հիմնապաշարի սահմանափակումները, օրինակ՝ ընդգրկման/բացառման չափանիշների ու փորձարկվողների ժողովրդագրական ցուցանիշների վերաբերյալ և մանրակրկիտ քննարկել նման սահմանափակումների ազդեցությունը գրանցումից հետո կիրառվող դեղի անվտանգության կանխատեսումների վրա,
- սովորական և ոչ լուրջ կողմնակի երևույթները՝ Կլինիկական ամփոփագրի մեջ փորձարկվող դեղի և ստուգիչ ազենտի հետ կապված երևույթների աղյուսակային ներկայացման վկայակոչմամբ: Քննարկումը պետք է լինի համառոտ, կենտրոնանալով այն երևույթների վրա, որոնք համեմատաբար ավելի հաճախ են հանդիպում, որոնց պատահականության տոկոսը բարձր է, քան պլացեբոյինը և որոնք հայտնի են ակտիվ հսկումների ժամանակ կամ բուժական դասի այլ ներկայացուցիչների մոտ հանդիպելու առումով: Առանձնակի ուշադրության են արժանի այն երևույթները, որոնք փորձարկվող դեղի կիրառման ժամանակ էականորեն ավելի շատ կամ քիչ սովորական կամ խնդրահարույց են (դիտարկված երևույթի տևողության կամ աստիճանի առումով), քան թե ակտիվ հսկումների դեպքում,
- լուրջ կողմնակի երևույթները (պետք է խաչաձև հղում կատարել Կլինիկական ամփոփագրի համապատասխան աղյուսակներին): Այս բաժնում պետք է քննարկել լուրջ կողմնակի երևույթների բացարձակ թվերը և հաճախականությունը՝ ներառյալ մահվան դեպքերը և այլ նշանակալի կողմնակի երևույթները (օրինակ՝ երևույթներ, որոնց պատճառով փորձարկումները դադարեցվել են կամ փոփոխվել է դեղաչափը)՝ համեմատելով փորձարկվող դեղի թեստավորման ժամանակ ստացված արդյունքները ստուգիչ բուժումների հետ: Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղին առնչվող պատճառային կապի (կամ դրա բացակայության) վերաբերյալ ցանկացած եզրահանգում: Պետք է հաշվի առնել նաև ստացված այն լաբորատորային տվյալները, որոնք արտացոլում են փաստացի կամ հնարավոր լուրջ բժշկական ազդեցությունները,
- հետազոտությունների արդյունքների մեջ նմանությունները և տարբերությունները և դրանց ազդեցությունը անվտանգության տվյալների մեկնաբանման ժամանակ,
- պոպուլյացիայի ենթախմբերում կողմնակի երևույթների աստիճանների բոլոր տարբերությունները՝ պայմանավորված, օրինակ՝ ժողովրդագրական գործոններով, կշռով, ուղեկցող հիվանդություններով, հարակից բուժումներով կամ պոլիմորֆ նյութափոխանակությամբ,
- կողմնակի ազդեցության փոխկապակցվածությունը դեղաչափի,

դեղաչափավորման ռեժիմի և բուժման տևողության հետ,

- երկարաժամկետ անվտանգությունը (E1a),
- կողմնակի երևույթների կանխարգելման, մեղմելու կամ կառավարման մեթոդները,
- գերդեղաչափավորման դեպքում ռեակցիաները, կախյալության հնարավորությունը, հակառակ ազդեցության ֆենոմենը և չարաշահումը կամ այս խնդիրների վերաբերյալ տվյալների բացակայությունը,
- համաշխարհային մարքեթինգի փորձը: Պետք է համառոտ քննարկել
 - համաշխարհային փորձի ընդգրկվածության սահմանները,
 - անվտանգությանն առնչվող ցանկացած նոր կամ տարբեր խնդիրների բացահայտումները,
 - անվտանգության հետ կապված բոլոր կարգավորիչ գործողությունները,
- այլ տարածաշրջանում ստացված տվյալների նոր տարածաշրջանում կիրառելիության հիմնավորումը, ըստ համապատասխանության (ICH E5),

2.5.6 Օգուտների և ռիսկերի վերաբերյալ եզրահանգումներ

Այս բաժնի նպատակն է միավորել նախորդ բաժիններում առկա դեղի կենսադեղագործական, կլինիկական դեղաբանության, արդյունավետության և անվտանգության վերաբերյալ բոլոր եզրահանգումները և ներկայացնել կլինիկական պրակտիկայում դեղի կիրառման օգուտների և ռիսկերի համակողմանի գնահատականը: Այստեղ պետք է քննարկել նաև կարգավորիչ նորմերից կամ ուղեցույցներից ցանկացած շեղումները և առկա տվյալների ցանկացած կարևոր սահմանափակումները:

Այս գնահատումը պետք է վերաբերի դեղանշանակման առաջարկվող տեղեկատվության կրիտիկական ասպեկտներին:

Այս բաժնում անհրաժեշտ է դիտարկել նաև դեղի ռիսկերը և օգուտները՝ համեմատելով առկա այլընտրանքային բուժումների հետ կամ, որոշ հիվանդությունների համար, բուժման բացակայության հետ, եթե դա բժշկական տեսանկյունից ընդունելի տարբերակ է և պետք է պարզաբանել դեղի սպասվելիք տեղը առաջարկվող ցուցման համար առկա բուժական զինանոցում: Բացի դեղ ստացողներից այլ անհատների համար ռիսկերի առկայության դեպքում դրանք նույնպես պետք է քննարկել (օրինակ՝ թեթև հիվանդությունների ժամանակ հակաբիոտիկների լայնածավալ օգտագործման արդյունքում դեղակայուն բակտերիաների առաջացման ռիսկերը): Նախորդ բաժիններում ներկայացված վերլուծությունները չպետք է կրկնվեն այստեղ: Այս բաժինը հաճախ կարող է լինել բավական կրճատ, եթե չկան ծագած հատուկ խնդիրներ և դեղը պատկանում է հայտնի դեղաբանական դասի:

Օգուտների և ռիսկերի այս վերլուծությունը, ընդհանուր առմամբ, ակնկալվում է, որ լինի շատ համառոտ, բայց այն պետք է ներառի ստորև բերված յուրաքանչյուր կետին վերաբերող առավել կարևոր եզրահանգումները և խնդիրները՝

- դեղի արդյունավետությունը յուրաքանչյուր առաջարկվող ցուցման համար,
- անվտանգությունը հավաստող ստացված նշանակալի տվյալները և

- անվտանգությունը բարձրացնող բոլոր միջոցառումները,
- “դեղաչափ-պատասխան ռեակցիա” և “դեղաչափ-թունայնություն” փոխհարաբերությունը, օպտիմալ դեղաչափի սահմանները և դեղաչափման ռեժիմները,
 - պոպուլյացիայի ենթախմբերի մոտ արդյունավետությունը և անվտանգությունը, օրինակ՝ կախված տարիքից, սեռից, ազգությունից, օրգանի ֆունկցիայից, հիվանդության ծանրությունից և գենետիկ պոլիմորֆիզմից,
 - տարբեր տարիքային խմբերի երեխաների տվյալները (առկայության դեպքում) և երեխաների համար մշակվող ծրագրերին առնչվող բոլոր պլանները,
 - պացիենտին վերաբերող հայտնի և հնարավոր փոխազդեցության ցանկացած ռիսկ՝ ներառյալ սնունդ-դեղ և դեղ-դեղ փոխազդեցություններն ու դեղի օգտագործման երաշխավորությունները,
 - մեքենա վարելու կամ ծանր մեխանիզմներ աշխատացնելու կարողության վրա դեղի ցանկացած հնարավոր ազդեցությունը:
 - Օգուտների և ռիսկերի առավել մանրամասն քննարկմանը նպաստող հարցերի ու խնդիրների օրինակներ կարող են հանդիսանալ հետևյալ դեպքերը՝
 - դեղը ոչ մահաբեր հիվանդության համար է, բայց ունի հայտնի կամ հնարավոր լուրջ թունայնություն, ինչպես օրինակ քաղցկեղածնության, տերատոգենության, առիթմիկ-ուղղվածության հնարավորության (ազդեցություն QT միջակայքի վրա) խիստ ազդանշանները կամ լյարդաթունայնության ենթադրությունները,
 - առաջարկվող կիրառումը հիմնված է սուտոգատ նպատակակետի վրա և առկա է բավարար փաստաթղթավորված էական թունայնություն,
 - դեղի անվտանգ և(կամ) արդյունավետ կիրառումը պահանջում է պոտենցիալ ռիսկեր ընտրություն կամ կառավարման հմտություններ, որոնց համար անհրաժեշտ է բժշկի հատուկ փորձ կամ պացիենտի ուսուցում:

2.5.7 Գրականության հղումներ

Պետք է ներկայացնել օգտագործված հղումների ցանկը՝ նշելով համապատասխանությունը Բժշկական ամսագրերի խմբագիրների միջազգային հանձնաժողովի (ԲԱԽՄՀ - ICMJE)* գործող “Կենսաբժշկական ամսագրերում ներկայացվող ձեռագրերի համար միադեպոսկ պահանջներ” հրատարակության կամ “Քիմիական աբստրակտներ”-ում օգտագործվող համակարգի հետ: Կլինիկական համառոտագրում մեջբերված բոլոր հղումների պատճենները պետք է ներկայացվի Մոդուլ 5-ի 5.4 բաժնում:

* “Կենսաբժշկական ամսագրերում ներկայացվող ձեռագրերի համար միադեպոսկ պահանջներ” առաջին հրատարակությունը մտահղացվել է Վանկուվեր խմբի կողմից և հրատարակվել 1979 թվականին:

Մոդուլ 2.6

Նախակլինիկական ամփոփագիր

ՆԱԽԱԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՆԿԱՐԱԳՐՈՂԱԿԱՆ ԵՎ ԱՂՅՈՒՍԱԿԱՅԻՆ ԱՄՓՈՓԱԳՐԵՐ

Նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերի ուղեցույց

Ներածություն

Սույն ուղեցույցի նպատակն է օգնել հեղինակներին նախապատրաստելու դեղաբանության, դեղակլինետիկայի և թունաբանության նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերը ընդունելի ձևաչափով: Ուղեցույցը նպատակ չի հետապնդում տրամադրել պահանջվող հետազոտությունների վերաբերյալ տեղեկատվություն: Այն միայն նախանշում է նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալների ներկայացման համապատասխան ձևաչափը:

Նախակլինիկական տվյալների նկարագրողական ամփոփագրի բաժինների հերթականությունը և բովանդակությունը նկարագրվում է ստորև: Հարկ է նշել, որ որևէ ուղեցույց չի կարող ներառել բոլոր հնարավոր դեպքերը, և դեղերի ոլորտը կարգավորող մարմնի փորձագետի ընդհանուր դիտարկումներն ու կարիքներին ուղղորդված հստակ նշումները լավագույն ուղենիշն են ընդունելի փաստաթուղթ ստեղծելու համար: Հետևաբար, հայտատուները կարող են փոփոխել ձևաչափը, երբ անհրաժեշտ է ապահովել տեղեկությունների հնարավորինս լավ ներկայացումը և օժանդակել արդյունքների ըմբռնմանն ու փորձաքննությանը:

Համապատասխանության դեպքում անհրաժեշտ է քննարկել տարիքից և սեռից կախված արդյունքները: Առկայության դեպքում պետք է ներառել նաև ստերեոիզոմերներին և(կամ) մետաբոլիտներին վերաբերող համապատասխան տվյալները: Ամփոփագրերում բաժինների հաջորդականության հետևողական պահպանումը կհեշտացնի դրանց փորձաքննությունը: Բաժիններն ամփոփող աղյուսակը նույնպես կարող է օգտակար լինել:

Քննարկումների և եզրահանգումների բաժիններում տեղեկատվությունը պետք է միավորված լինի ըստ հետազոտությունների և ըստ կենդանու տեսակների, իսկ դեղի ազդեցությունը թեստավորվող կենդանիների վրա պետք է փոխկապված լինի մարդկանց վրա ազդեցության հետ առաջարկվող առավելագույն դեղաչափի կիրառման դեպքում:

Տվյալների ներկայացման ընդհանուր դրույթներ

Բաժինների տեղեկատվության հերթականությունը

Առկայության դեպքում, in vitro հետազոտությունները պետք է նախորդեն in vivo հետազոտություններին: Նույն տեսակի բազմակի հետազոտությունները դեղակինետիկայի և թունաբանության բաժիններում ամփոփելու անհրաժեշտության դեպքում հետազոտությունները պետք է հերթականորեն դասավորել ըստ կենդանիների տեսակի, ըստ ներմուծման ուղու և ապա ըստ տևողության (առաջինը ներկայացնելով ամենակարճ տևողությամբ հետազոտությունը):

Ըստ կենդանիների տիպի պետք է ներկայացնել հետևյալ հաջորդականությամբ՝

- Մուկ
- Առնետ
- Գերմանամուկ
- Այլ կրծողներ
- Ճագար
- Շուն
- Ոչ մարդակերպ կապիկ
- Այլ ոչ կրծող կաթնասուններ
- Ոչ կաթնասուն կենդանիներ

Ըստ կիրառման ուղիների պետք է ներկայացնել հետևյալ հաջորդականությամբ՝

- Մարդու օգտագործման համար նախատեսված ուղի
- Ներքին
- Ներերակային
- Միջմկանային
- Ներորովայնային
- Ենթամաշկային
- Ներշնչառական
- Տեղային
- Այլ

Աղյուսակների և պատկերների կիրառումը

Չնայած սահմանված է, որ նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերը հիմնականում կազմված լինեն տեքստից, այնուամենայնիվ, որոշ տեղեկությունների առավել արդյունավետ և(կամ) համառոտ ներկայացման համար կարող են օգտագործվել համապատասխան աղյուսակներ կամ պատկերներ: Նկարագրողական ամփոփագրերում ընդգրկվող հնարավոր ձևաչափերի օրինակները բերված են հավելված A-ում:

Նկարագրողական ամփոփագրերի օպտիմալ կառուցվածք սահմանելու առումով հեղինակներին ճկունության հնարավորություն տալու համար աղյուսակները և պատկերները նախընտրելի է ընդգրկել տեքստի մեջ: Որպես այլընտրանք, դրանք կարող են խմբավորվել նաև նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերից յուրաքանչյուրի վերջին մասում:

Ամբողջ տեքստում պետք է ընդգրկել հղում աղյուսակային ամփոփագրերին՝ հետևյալ ձևով. (Աղյուսակ X.X, հետազոտության/հաշվետվության համար):

Նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերի ծավալը

Նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերի ծավալի նկատմամբ որևէ սահմանափակում չկա, սակայն խորհուրդ է տրվում, որպեսզի երեք նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերը միասին չգերազանցեն 100-150 էջը:

Նկարագրողական և աղյուսակային ամփոփագրերի հերթականությունը

Առաջարկվում է հետևյալ հերթականությունը՝

- Ներածություն
- Դեղաբանության նկարագրողական ամփոփագիր
- Դեղաբանության աղյուսակային ամփոփագիր
- Դեղակինետիկայի նկարագրողական ամփոփագիր
- Դեղակինետիկայի աղյուսակային ամփոփագիր
- Թունաբանության նկարագրողական ամփոփագիր
- Թունաբանության աղյուսակային ամփոփագիր

Նախակլինիկական աղյուսակային ամփոփագրերի ուղեցույց

Խորհուրդ է տրվում Համընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթում նախակլինիկական տվյալների ամփոփ աղյուսակները ներկայացնել սույն ուղեցույցում նկարագրված ձևաչափով: Հայտատուները կարող են փոփոխել ձևաչափը, երբ անհրաժեշտ է ապահովել տեղեկությունների հնարավորինս լավ ներկայացումը և օժանդակել արդյունքների ըմբռնմանն ու փորձաքննությանը:

Սույն ուղեցույցը նպատակ չունի նշել, թե ինչ հետազոտություններ են պահանջվում: Այն միայն նկարագրում է, թե ինչպես աղյուսակավորել կատարված հետազոտության արդյունքները: Հայտատուն կարող է համապատասխանաբար ավելացնել կամ ջնջել որոշ կետեր նկարագրված ձևաչափում: Մեկ աղյուսակի մեջ կարող են ընդգրկվել տարբեր հետազոտությունների արդյունքներ: Այլընտրանքային տարբերակի դեպքում ընդունելի է մեկ հետազոտության արդյունքներից տվյալների մեջբերումը տարբեր աղյուսակներում:

Նախակլինիկական աղյուսակային ամփոփագրերում առաջարկվող աղյուսակների ձևերը ներկայացված են սույն ուղեցույցի Հավելվածներ B-ում և C-ում: Հավելված B-ն պարունակում է ձևանմուշներ աղյուսակներ կազմելու համար: Ձևանմուշները պարունակում են ծանոթագրություններ (*շեղադրանքով*)՝ դրանց կազմման վերաբերյալ ցուցումներով (պատրաստի աղյուսակներում շեղատառերով տեղեկությունը պետք է ջնջել): Հավելված C-ն ներկայացնում է ամփոփ աղյուսակների օրինակներ: Օրինակների նպատակն է ապահովել լրացուցիչ ուղղորդումներ աղյուսակային ամփոփագրերի առաջարկվող բովանդակության և ձևի վերաբերյալ: Սակայն, հայտատուն պատասխանատու է յուրաքանչյուր դեղի տվյալների հնարավոր լավագույն ներկայացման վերաբերյալ որոշում կայացնելու համար: Հեղինակները պետք է նկատի ունենան, որ որոշ տարածաշրջաններում

աղյուսակային ամփոփագրերի փորձաքննությունը (նկարագրողական ամփոփագրերի հետ համատեղ) իրենից ներկայացնում է նախակլինիկական տվյալների առաջնային փորձաքննություն: Առաջարկվող ձևանմուշների և օրինակների ձևաչափով տվյալների ներկայացումը պետք է երաշխավորի, որ բավարար մակարդակով մանրամասներ են առկա փորձագետի դիտարկման համար և պետք է ապահովի համապատասխան տեղեկատվության հակիրճ համառոտագրումը:

Երիտասարդ կենդանիների հետազոտությունների առկայության դեպքում դրանք պետք է աղյուսակավորել՝ օգտագործելով տվյալ հետազոտության տիպին համապատասխան ձևանմուշ:

Նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրերի ներկայացման հերթականությունը պետք է պահպանել նաև նախակլինիկական աղյուսակային ամփոփագրերի ներկայացման ժամանակ:

ՆԱԽԱԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՆԿԱՐԱԳՐՈՂԱԿԱՆ և ԱՂՅՈՒՍԱԿԱՅԻՆ ԱՄՓՈՓԱԳՐԵՐԻ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

2.6.1 ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Այս բաժնի նպատակը փորձագետին դեղը և դրա կլինիկական օգտագործումը ներկայացնելն է: Անհրաժեշտ է ընդգրկել հետևյալ առանցքային բաղադրիչները.

- Համառոտ տեղեկատվություն դեղի կառուցվածքի վերաբերյալ (նախընտրելի է ներկայացնել կառուցվածքային գծապատկերը) և դեղաբանական հատկանիշները:
- Տեղեկատվություն դեղի առաջարկվող կլինիկական ցուցման, դեղաչափի և օգտագործման տևողության վերաբերյալ:

2.6.2 ԴԵՂԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՆԿԱՐԱԳՐՈՂԱԿԱՆ ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Դեղաբանության նկարագրողական ամփոփագրի շրջանակներում տվյալները պետք է ներկայացնել հետևյալ հերթականությամբ՝

- Հակիրճ ամփոփագիր
- Առաջնային դեղադինամիկա
- Երկրորդային դեղադինամիկա
- Անվտանգության դեղաբանություն
- Դեղերի փոխազդեցության դեղադինամիկա
- Քննարկում և եզրահանգումներ
- Աղյուսակներ և պատկերներ (կամ այստեղ կամ տեքստում ներառնված)

2.6.2.1 Հակիրճ ամփոփագիր

Դեղաբանական հետազոտությունների արդյունքում ստացված հիմնական տվյալները պետք է հակիրճ ամփոփել մոտավորապես 2-3 էջում: Այս բաժինը պետք է սկսել դեղաբանական տվյալների փաթեթի բովանդակության համառոտ նկարագրությամբ՝ ընդգծելով բոլոր դիտարժան ասպեկտները, ինչպես օրինակ որոշակի տվյալների ընդգրկումը/բացառումը (օրինակ՝ կենդանական մոդելների բացակայությունը):

2.6.2.2 Առաջնային դեղադինամիկա

Անհրաժեշտ է ամփոփել և գնահատել առաջնային դեղադինամիկայի* վերաբերյալ հետազոտությունները: Որտեղ հնարավոր է, օգտակար կլինի դեղի դեղաբանությունը կապել (ընտրողականության, անվտանգության, ազդեցության ուժի և այլ տեսանկյուններից) նույն դասի այլ դեղերի առկա տվյալների հետ:

2.6.2.3 Երկրորդային դեղադինամիկա

Այս բաժնում անհրաժեշտ է ամփոփել և գնահատել երկրորդային դեղադինամիկայի* վերաբերյալ հետազոտությունները՝ համապատասխանաբար ըստ օրգան-համակարգերի:

2.6.2.4 Անվտանգության դեղաբանություն

Անվտանգության դեղաբանական հետազոտությունները* պետք է ամփոփել և գնահատել այս բաժնում: Որոշ դեպքերում, երկրորդային դեղադինամիկական հետազոտությունները կարող են նպաստել անվտանգության գնահատմանը, երբ դրանք կանխատեսում կամ արժևորում են հնարավոր կողմնակի ազդեցություն(ներ)ը մարդկանց մոտ: Նման դեպքերում այդ երկրորդային դեղադինամիկական հետազոտությունները պետք է քննարկել անվտանգության դեղաբանական հետազոտությունների հետ միասին:

2.6.2.5 Դեղերի փոխազդեցության դեղադինամիկա

Այս բաժնում պետք է համառոտ ամփոփել դեղերի փոխազդեցության դեղադինամիկական հետազոտությունները՝ առկայության դեպքում:

2.6.2.6 Քննարկում և եզրահանգումներ

Այս բաժինը հնարավորություն է ընձեռում քննարկել դեղաբանական գնահատման արդյունքները և վերլուծել ծագած բոլոր հարցերի նշանակալիությունը:

2.6.2.7 Աղյուսակներ և պատկերներ

Ամփոփագրի համապատասխան մասերում կարելի է ընդգրկել նաև տեքստային աղյուսակներ և պատկերներ: Որպես այլընտրանք, աղյուսակներն ու պատկերները կարող են տեղադրվել նաև ամփոփագրի վերջում:

2.6.3 ԴԵՂԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱՂՅՈՒՍԱԿԱՅԻՆ ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ (ՏԵՍ՝ ՀԱՎԵԼՎԱԾ B)

2.6.4 ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱՅԻ ՆԿԱՐԱԳՐՈՂԱԿԱՆ ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Դեղակինետիկայի նկարագրողական ամփոփագիրը անհրաժեշտ է կազմել հետևյալ հաջորդականությամբ.

- Հակիրճ ամփոփագիր
- Անալիտիկ մեթոդներ
- Աբսորբցիա
- Բաշխում
- Նյութափոխանակություն
- Արտազատում
- Դեղերի փոխազդեցության դեղակինետիկա
- Այլ դեղակինետիկական հետազոտություններ
- Քննարկում և եզրահանգումներ
- Աղյուսակներ և պատկերներ (եթե տեքստում չեն ընդգրկվել)

2.6.4.1 Հակիրճ ամփոփագիր

Դեղակինետիկական հետազոտությունների արդյունքում ստացված հիմնական տվյալները պետք է հակիրճ ամփոփել մոտավորապես 2-3 էջում: Այս բաժինը պետք է սկսվի դեղակինետիկական գնահատման շրջանակի նկարագրությամբ՝

* Տես ICH ուղեցույց S7. Մարդու օգտագործման դեղերի դեղաբանական անվտանգության հետազոտություններ, Մաս 2. էջ 8, հասկացությունների սահմանումներ

ընդգծելով, մասնավորապես, հետազոտվել են, արդյոք, առանձին կենդանիների տեսակներ և ցեղատեսակներ, երբ դրանք օգտագործվել են դեղաբանական և թունաբանական ուսումնասիրությունների ժամանակ և օգտագործված բաղադրակազմերը եղել են արդյո՞ք նման կամ նույնական:

2.6.4.2 Անալիտիկ մեթոդներ

Այս բաժինը պետք է պարունակի կենսաբանական նմուշների վերլուծության մեթոդների հակիրճ ամփոփագիրը՝ ներառելով անալիտիկ ընթացակարգերը և քանակային սահմանները: Հնարավորության դեպքում այս բաժնում պետք է ներկայացնել նաև անալիտիկ մեթոդների վալիդացիայի և կենսաբանական նմուշների կայունության տվյալները: Վերլուծության տարբեր մեթոդների հնարավոր ազդեցությունը արդյունքների մեկնաբանման վրա պետք է քննարկել ստորև ներկայացված համապատասխան բաժիններում:

2.6.4.3 Աբսորբցիա

Այս բաժնում պետք է ամփոփվեն հետևյալ տվյալները՝

- Աբսորբցիա (աբսորբցիայի մակարդակը և արագությունը, in vivo և in situ հետազոտություններ)
- Կինետիկ **ցուցանիշներ**, կենսահամարժեքություն և(կամ) կենսամատչելիություն (շիճուկ/պլազմա/արյուն ԴԿ հետազոտություններ)

2.6.4.4 Բաշխում

Այս բաժնում պետք է ամփոփվեն հետևյալ տվյալները՝

- Հյուսվածքներում բաշխման հետազոտություններ
- Սպիտակուցների կապում և բաշխում արյան բջիջներում
- Ընկերքային փոխանցման հետազոտություններ

2.6.4.5 Նյութափոխանակություն (կենդանիների միջտեսակային համեմատում)

Այս բաժնում պետք է ամփոփվեն հետևյալ տվյալները՝

- Կենսաբանական նմուշներում մետաբոլիտների քիմիական կառուցվածքը և քանակը
- Նյութափոխանակության հնարավոր ուղիները
- Մինչհամակարգային նյութափոխանակությունը (աղեստամոքսային համակարգ/յարդ առաջին թափանցման ազդեցությունները)
- In vitro նյութափոխանակություն՝ ներառյալ P450 հետազոտությունները
- Էնզիմների ակտիվության դրդումն ու ընկճումը

2.6.4.6 Արտազատում

Այս բաժնում պետք է ամփոփվեն հետևյալ տվյալները՝

- Արտազատման ուղիները և մակարդակը
- Արտազատում կաթի մեջ

2.6.4.7 Դեղերի փոխազդեցության դեղակինետիկա

Առկայության դեպքում այս բաժնում պետք է հակիրճ ամփոփել դեղերի փոխազդեցությունների դեղակինետիկական նախակլինիկական հետազոտությունները (in vitro և(կամ) in vivo):

2.6.4.8 Այլ դեղակինետիկական հետազոտություններ

Եթե իրականացվել են հետազոտություններ հիվանդությունների ոչ կլինիկական մոդելների վրա (օրինակ՝ քայքայված երիկամներով կենդանիներ), ապա դրանք պետք է հակիրճ ամփոփել այս բաժնում:

2.6.4.9 Քննարկում և եզրահանգումներ

Այս բաժինը հնարավորություն է ընձեռում քննարկել դեղակինետիկայի գնահատման արդյունքները և վերլուծել ծագած բոլոր հարցերի նշանակալիությունը:

2.6.4.10 Աղյուսակներ և պատկերներ

Ամփոփագրի համապատասխան մասերում կարելի է ընդգրկել նաև տեքստային աղյուսակներ և պատկերներ: Որպես այլընտրանք, աղյուսակներն ու պատկերները կարող են տեղադրվել նաև ամփոփագրի վերջում:

2.6.5 ԴԵՂԱԿԻՆԵՏԻԿԱՅԻ ԱՂՅՈՒՍԱԿԱՅԻՆ ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ (ՏԵՍ՝ ՀԱՎԵԼՎԱԾ Ե)

2.6.6 ԹՈՒՆԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՆԿԱՐԱԳՐՈՂԱԿԱՆ ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Թունաբանության նկարագրողական ամփոփագիրը պետք է կազմել հետևյալ հաջորդականությամբ.

- Հակիրճ ամփոփագիր
- Միանվագ դեղաչափի թունայնություն
- Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն
- Գենաթունայնություն
- Քաղցկեղածնություն
- Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն
- Հետազոտություն երիտասարդ կենդանիների վրա
- Տեղային տանելիություն
- Թունայնության այլ ուսումնասիրություններ
- Քննարկում և եզրահանգումներ
- Աղյուսակներ կամ պատկերներ (եթե տեքստում չեն ընդգրկվել)

2.6.6.1 Հակիրճ ամփոփագիր

Թունաբանական հետազոտությունների արդյունքում ստացված հիմնական տվյալները պետք է հակիրճ ամփոփել մի քանի էջի սահմաններում (ընդհանուր առմամբ ոչ ավել, քան 6): Այս բաժնում թունաբանության գնահատման արդյունքները կարող են ներկայացվել կիրառելով նաև հիմնական թունաբանական հետազոտությունների ցանկի աղյուսակային թվարկում (այդ աղյուսակներում արդյունքները չպետք է ընդգրկել), օրինակ՝

ԹՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ԾՐԱԳԻՐ

Հետազոտության տիպը և տևողությունը	Կիրառման ուղին	Կենդանիների տեսակները	Կիրառված բաղադրակազմը *
Միանվագ դեղաչափի թունայնություն	Ներքին և ն/ե	Առնետ և մուկ	Մայր դեղ
Միանվագ դեղաչափի թունայնություն	Ներքին և ն/ե	Առնետ և մուկ	Մետաբոլիտ X
Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն			
1 ամիս	Ներքին	Առնետ և շուն	Մայր դեղ
6 ամիս	Ներքին	Առնետ	“ “
9 ամիս	Ներքին	Շուն	“ “
այլ			

* Այս սյունակը պահանջվում է միայն այն դեպքում, երբ հետազոտվում է/հետազոտվում են մետաբոլիտ/ներ

Թունաբանական գնահատման շրջանականը պետք է նկարագրել ըստ առաջարկվող կլինիկական օգտագործման: ԱՆհրաժեշտ է ներառել նաև ՊԼԳ կարգավիճակի մասին մեկնաբանություն:

2.6.6.2 Միանվագ դեղաչափի թունայնություն

Միանվագ դեղաչափի թունայնության տվյալները պետք է շատ հակիրճ ամփոփել ըստ կենդանիների տեսակների, դեղի ներմուծման ուղիների: Որոշ դեպքերում, օգտակար կլինի տվյալները ներկայացնել աղյուսակով:

2.6.6.3 Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն (ներառյալ՝ հարակից թունակինետիկական գնահատման տվյալները)

Հետազոտությունները պետք է ամփոփվեն ըստ կենդանիների տեսակների, ներմուծման ուղիների և տևողության հերթականության՝ ներկայացնելով նաև մեթոդաբանության հակիրճ մանրամասները և ընդգծելով ստացված կարևոր արդյունքները (օրինակ՝ թիրախային օրգանի թունայնության բնույթը և լրջությունը, դեղաչափը (ազդեցություն)/պատասխան կապերը, կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակները և այլն): Ոչ հիմնական հետազոտությունները կարող են ամփոփվել քիչ մանրամասներով (“հիմնական հետազոտություններ” հասկացության սահմանումը տրված է ICH-ի M3 ուղեցույցում):

2.6.6.4 Գենաթունայնություն

Հետազոտությունները պետք է հակիրճ ամփոփվեն հետևյալ հերթականությամբ՝

- *in vitro* ոչ կաթնասուն կենդանու բջջային համակարգ
- *in vitro* կաթնասուն կենդանու բջջային համակարգ
- *in vivo* կաթնասուն կենդանու համակարգ (ներառյալ՝ հարակից թունակինետիկական գնահատման տվյալները)
- այլ համակարգեր

2.6.6.5 Քաղցկեղածություն (ներառյալ հարակից թունակինետիկական գնահատման տվյալները)

Հակիրճ հիմնավորումը պետք է բացատրի, թե ինչու են այդ հետազոտությունները

ընտրվել և ներկայացնի բարձր դեղաչափի ընտրության հիմքերը: Առանձին հետազոտությունները պետք է ամփոփվեն հետևյալ հերթականությամբ՝

- Երկարաժամկետ հետազոտություններ (ըստ կենդանիների տեսակի՝ ներառելով միջակայքերի փնտրման ուսումնասիրությունները, որոնք չեն կարող համապատասխանաբար ընդգրկված լինել կրկնվող դեղաչափի թունայնության կամ դեղակինետիկայի բաժիններում)
- Կարճաժամկետ կամ միջին տևողության հետազոտություններ (ներառելով միջակայքերի փնտրման ուսումնասիրությունները, որոնք չեն կարող համապատասխանաբար ընդգրկված լինել կրկնվող դեղաչափի թունայնության կամ դեղակինետիկայի բաժիններում)
- Այլ հետազոտություններ

2.6.6.6 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն (ներառյալ՝ միջակայքերի փնտրման ուսումնասիրությունները և հարակից թունակինետիկական գնահատման տվյալները)

Հետազոտությունները պետք է ամփոփվեն հետևյալ հերթականությամբ՝ ներկայացնելով մեթոդաբանության հակիրճ մանրամասները և ընդգծելով ստացված կարևոր արդյունքները՝

- Պտղաբերություն և վաղ սաղմնային զարգացում
- Սաղմնապտղային զարգացում
- Նախածննդյան և հետծննդյան զարգացում, ներառյալ՝ մայրական ֆունկցիան
- Հետազոտություններ, որոնց ընթացքում երիտասարդ կենդանիները ստանում են որոշակի դեղաչափ և(կամ) հետագայում ենթարկվում են հետազոտման (նման հետազոտությունների առկայության դեպքում):

Եթե հետազոտության նախագծերը փոփոխվում են, ապա պետք է համապատասխանաբար վերաշարադրել հետազոտությունների վերնագրերը:

2.6.6.7 Տեղային տանելիություն

Եթե իրականացվել են տեղային տանելիության հետազոտություններ, ապա դրանք պետք է ամփոփվեն կենդանիների տեսակների, դեղի ներմուծման ուղիների և տևողության հերթականությամբ՝ ներկայացնելով մեթոդաբանության հակիրճ մանրամասները և ընդգծելով ստացված կարևոր արդյունքները:

2.6.6.8 Թունայնության այլ ուսումնասիրություններ (առկայության դեպքում)

Եթե այլ հետազոտություններ են իրականացվել, ապա դրանք նույնպես պետք է ամփոփել: Համապատասխան դեպքերում պետք է ներկայացնել այդ հետազոտությունների իրականացման պատճառաբանությունը:

- Անտիգենայնություն
- Իմունաթունայնություն
- Մեխանիկական հետազոտություններ (եթե ընդգրկված չեն այլ բաժնում)
- Կախյալություն
- Մետաբոլիտների հետազոտություններ

- Կողմնակի խառնուրդների հետազոտություններ
- Այլ հետազոտություններ

2.6.6.9 Քննարկում և եզրահանգումներ

Այս բաժինը հնարավորություն է ընձեռում քննարկել թունայնության գնահատման արդյունքները և վերլուծել ծագած բոլոր հարցերի նշանակալիությունը: Խորհուրդ է տրվում այս տեղեկությունը ամփոփել աղյուսակների կամ պատկերների ձևով:

2.6.6.10 Աղյուսակներ և պատկերներ

Ամփոփագրի համապատասխան մասերում կարելի է ընդգրկել նաև տեքստային աղյուսակներ և պատկերներ: Որպես այլընտրանք, աղյուսակներն ու պատկերները կարող են տեղադրվել նաև ամփոփագրի վերջում:

2.6.7 ԹՈՒՆԱՅՆՈՒԹՅԱՆ ԱՂՅՈՒՍԱԿԱՅԻՆ ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ (ՏԵՍ՝ ՀԱՎԵԼՎԱԾ Ե)

ՀԱՎԵԼՎԱԾ A: ՆԿԱՐԱԳՐՈՂԱԿԱՆ ԱՄՓՈՓԱԳՐԵՐԻ ՀԱՄԱՐ ԱՂՅՈՒՍԱԿՆԵՐԻ ԵՎ ՊԱՏԿԵՐՆԵՐԻ ՕՐԻՆԱԿՆԵՐ

Աղյուսակները և պատկերները հավելված A-ում ներկայացված են սուկ որպես օրինակներ: Հայտատուները պետք է ներկայացնեն աղյուսակները և պատկերները օգտագործելով արտադրանքին համապատասխան ձևաչափ:

Հետազոտության հղումները պետք է ընդգրկել աղյուսակում կամ տեքստում: Աղյուսակները պետք է պարունակեն վիճակագրական տվյալներ՝ ըստ համապատասխանության:

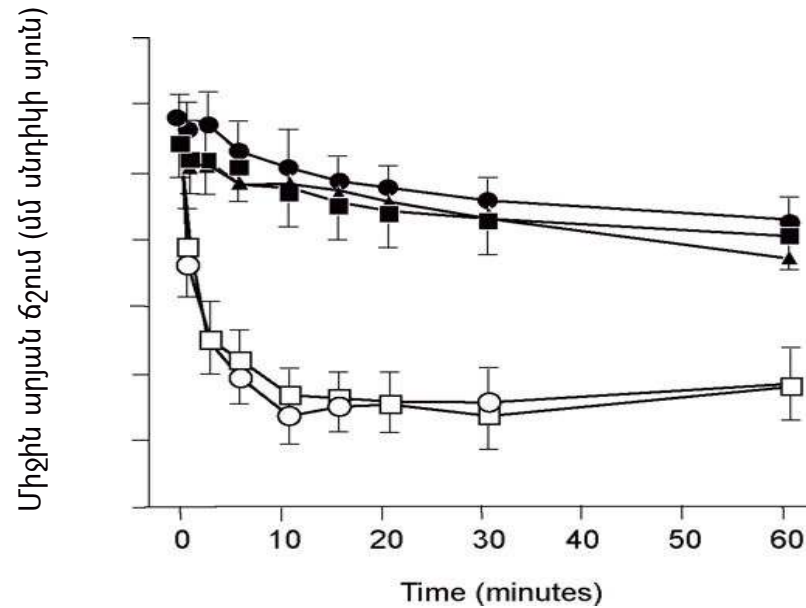
Աղյուսակ X

X-ի և դրա հիմնական մետաբոլիտների և համեմատական դեղերի կապումը մարդկային X₂ և X₃ ընկալիչների կողմից

Բաղադրակազմ	X2 Ki1(nM)	X2 Ki2(nM)	X3 Ki1(nM)	X3 Ki2(nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2.0	181
3	578	14.4	141	10400
4	20	100	10.7	7.9
5	2100	3.1	281	28
6	7.5	8.4	44	2.8
7	3.11	3.76	1.94	1.93

Ki1-ը և Ki2 -ը ցույց են տալիս ընկալիչի համապատասխանաբար բարձր և ցածր խնամակցությունը (Տվյալներ N հետազոտությունից):

Պատկեր X: Սպոնտան գերճնշումով առնետների (SHR)^a արյան ճնշումը X դեղի քրոնիկական դեղաչափեր տալուց հետո



Սպոնտան գերճնշումով առնետների (SHR)^a արյան ճնշումը X դեղի քրոնիկական դեղաչափեր տալուց հետո ^a[հղում].

Ֆիզիոլոգիական լուծույթի 5 բուլետ ն/ե կաթիլաներարկումից հետո հիպոտենզիվ ազդեցությունը համեմատվել է X դեղի 3 մգ/կգ ն/ե կաթիլաներարկումից հետո ազդեցության հետ սպոնտան գերճնշումով առնետների մոտ, որոնք նախապես օրը երկու անգամ ստացել են ֆիզիոլոգիական լուծույթ՝ 1 մլ/կգ ներքին, 7 (m) կամ 14 (p) օր կամ X դեղը՝ 25 մգ/կգ ներքին 7 (l) կամ 14 (n) օր. Ֆիզիոլոգիական լուծույթի դեպքում վիճակագրական հավաստիությունը կազմել է՝ $p < 0.05$, այլ կետերում՝ $p < 0.01$: Արժեքը արտահայտված է միջին \pm միջինից ստանդարտ շեղում(s.e.m):

^a SHR= spontaneous hypertensive rat (n=5 յուրաքանչյուր խմբում)

Աղյուսակ X

Մկների մոտ մոդելից անկախ դեղակինետիկական ցուցանիշները X դեղի միանվագ ներքին ընդունումից հետո՝ 2, 10 և 30 մգ/կգ [հղում]

Ցուցանիշը (միավորներ)	Ցուցանիշի արժեքը					
	Արական			Իգական		
Սեռ						
Դեղաչափ (մգ/կգ)	2	10	30	2	10	30
C _{max} (նգ/մլ)	4.9	20.4	30.7	5.5	12.9	28.6
T _{max} (ժամ)	0.8	0.4	0.3	0.4	0.5	0.3
AUC _{0-t} (նգ.ժամ/մլ)	21.6	80.5	267	33.3	80	298
AUC _{0-inf} (նգ.ժամ/մլ)	28.3	112	297	40.2	90	327

Դեղակինետիկական ցուցանիշները որոշվել են ամեն անգամ 3 կենդանուց վերցված միասնական պլազմայում

Աղյուսակ X:

Ռադիոակտիվ նյութի արտազատումը արու մկանը [¹⁴C]X դեղի միանվագ դեղաչափի ներմուծումից հետո [հղում]

Դեղաչափը (մգ/կգ)/ ուղին		Կիրառված դեղաչափի տոկոսը		
		Մեզ*	Կղանք	
2.8	ն/ե	88.1 ± 7.4	5.5 ± 0.7	93.6 ± 6.9
8.8	ներքին	89.4 ± 4.7	6.9 ± 1.4	95.3 ± 3.4

Արտազատումը որոշվել է դեղաչափավորումից 168 ժամ հետո

Արժեքը արտահայտված է՝ միջին ± ստանդարտ շեղում(S.D.) (n= 5 ներքին ընդունման և 5 ն/ե ներարկման դեպքում)

* - ներառում է ռադիոակտիվությունը լվացած վանդակում (22.1% ներքին ընդունումից հետո և 21.7% ն/ե ներարկումից հետո)

+ - ներառում է ռադիոակտիվությունը կարկասում

Աղյուսակ X: Ռադիոակտիվ նյութի կոնցենտրացիաները արու առնետների հյուսվածքներում [¹⁴C]X դեղի 1.75մգ/կգ դեղաչափով միանվագ ներերակային ներարկումից հետո [հղում]

Հյուսվածքը	Կոնցենտրացիան (նգ համարժեք.* /գ)				
	1 ժ	6 ժամ	24 ժամ	48 ժամ	72 ժամ
Արյուն	105	96.6	2.34	2.34	3.65
Պլազմա	142	175	3.12	2Ո	2Ո
Մակերիկամ	656	49.2	14.3	9.63	2Ո
Ոսկրածուծ	359	31.5	2Ո	2Ո	2Ո
Ուղեղ	116	9.37	2Ո	2Ո	2Ո
Աչքեր	124	28.9	4.69	2Ո	2Ո
Ճարպ	490	44.0	10.2	6.25	5.47
Սիրտ	105	26.6	2Ո	2Ո	2Ո
Երիկամներ	1280	651	21.6	13.3	9.63
Հաստ աղիք	570	2470	39.3	12.0	2Ո
Լյարդ	875	380	133	87.7	64.6
Թոքեր	234	59.1	7.55	2Ո	2Ո

* - X դեղի ազատ հիմքի նգ-ին համարժեք/գ.

N= 5 կենդանի/ժամանակի տվյալ կետում

2Ո – չի որոշվել

Աղյուսակ X: Ռադիոակտիվ նյութի արտազատումը արու առնետներին [¹⁴C]X դեղի միանվագ դեղաչափի ներմուծումից հետո [հղում]

Դեղաչափ (մգ/կգ)/ ուղի		Կիրառված դեղաչափի տոկոսը			
		Մեզ	Կղանք	Լեղի	Ընդամենը
1.75	ն/ե	61.3 ± 9.3	30.3 ± 4.1	-	95.2 ± 5.0
1.75	ներքին	57.4 ± 3.8	37.0 ± 3.4	-	95.2 ± 1.5
2	ներքին	72.3 ± 0.8	26.9 ± 1.9	-	99.5 ± 1.1
20	ներքին	23.5 ± 6.3	0.5 ± 0.2	76.0 ± 5.9	100 ± 0.8
220	ներքին	67.1 ± 9.0	24.8 ± 5.0	-	93.3 ± 6.8

Արտազատումը որոշվել է 168 ժամ անցնելուց հետո առնետների (Wistar) մոտ:
 Արժեքը արտահայտված է միջին ± ստանդարտ շեղում (n=5), - չի որոշվել
 Ընդամենը ներառում է ռադիոակտիվությունը կարկասում և լվացված վանդակում:

Աղյուսակ X: Դեղակինետիկական համեմատական տվյալներ և համակարգային ազդեցությունը մկների, առնետների, շների և պացիենտների մոտ X դեղի ներքին ընդունման արդյունքում [հղում]

Տեսակը (բաղադրակազմը)	դեղաչափ (մգ/կգ/օր)	Համակարգային (պլազմա) ազդեցություն		Հղումներ
		C _{max} (նգ/մլ)	AUC (նգ.ժամ/մլ)#	
Մարդ (դեղահատ)	0.48\$	36.7	557	X
Մուկ (լուծույթ)	8.8	68.9 (1.9)*	72.7 (0.2)*	Y
	21.9	267 (7.3)*	207 (0.5)*	
	43.8	430 (11.7)*	325 (0.7)*	
Առնետ (լուծույթ)	50	479 (13.0)*	1580 (2.8)*	Z
Շներ (լուծույթ)	1.5	5.58 (0.2)*	15.9 (<0.1)*	V
	5	24.8 (0.7)*	69.3 (0.1)*	
	15	184 (5.0)*	511 (0.9)*	

Ներկայացված տվյալները վերաբերում են արուններին ու էգերին և որոշված են օրական կրկնվող ներքին ընդունումից հետո (60 –րդ օրվա վերջում մկների, 14–րդ օրվա վերջում առնետների և մեկ տարի հետո շների հետազոտությունների ժամանակ): Տղամարդու համար տվյալները էքստրապոլյացիայի են ենթարկվել ստանդարտ ռեժիմին հետևած արական և իգական սեռի պացիենտների դեղաչափի նորմալացված տվյալներից:

- AUC₀₋₆ մկան մոտ, AUC_{0-t} առնետի և շան մոտ նորմալացված դեղաչափի դեպքում AUC_{0-t} x 24 տղամարդու մոտ. \$ - հաշվարկված է ընդհանուր օրական դեղաչափից՝ ենթադրելով, որ տղամարդու մարմնի զանգվածը 50կգ է:

* - փակագծում առկա թվերը ներկայացնում են կենդանիների և մարդու վրա ազդեցության հարաբերակցությունը:

Աղյուսակ X: Առնետների մոտ միջբջջային պրոլիֆերատիվ վնասվածքների դեպքերը [հղում]

Դեղաչափի խմբերը

Վնասվածք	Ստուգիչ	3 մգ/կգ	30 մգ/կգ	100 մգ/կգ
Հիպերպլազիա (միայն)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Ադենոմա (միայն)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Ադենոմա + Հիպերպլազիա	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50(%)	x/50 (%)
Ընդամենը*	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)

* Ադենոմա և(կամ) հիպերպլազիա

ՀԱՎԵԼՎԱԾ B: ՆԱԽԱԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԱՂՅՈՒՍԱԿԱՅԻՆ ԱՄՓՈՓԱԳՐԵՐ. ՁԵՎԱՆՄՈՒՇՆԵՐ

2.6.3 Դեղաբանություն

- 2.6.3.1 Դեղաբանություն. համառոտագիր
- 2.6.3.2 Առաջնային դեղադինամիկա**
- 2.6.3.3 Երկրորդային դեղադինամիկա *
- 2.6.3.4 Անվտանգության դեղաբանություն
- 2.6.3.5 Դեղերի փոխազդեցության դեղադինամիկա*

2.6.5 Դեղակինետիկա

- 2.6.5.1 Դեղակինետիկա. համառոտագիր
- 2.6.5.2 Անալիտիկ մեթոդներ և վալիդացման հաշվետվություններ*
- 2.6.5.3 Դեղակինետիկա. Միանվագ դեղաչափից հետո արտորբցիան
- 2.6.5.4 Դեղակինետիկա. Կրկնվող դեղաչափերից հետո արտորբցիան
- 2.6.5.5 Դեղակինետիկա. Բաշխումը օրգաններում
- 2.6.5.6 Դեղակինետիկա. Պլազմայի սպիտակուցի կապում
- 2.6.5.7 Դեղակինետիկա. Հետազոտություն հղի կամ կերակրող կենդանիների վրա
- 2.6.5.8 Դեղակինետիկա. Բաշխման այլ հետազոտություն
- 2.6.5.9 Դեղակինետիկա. Նյութափոխանակություն in vivo
- 2.6.5.10 Դեղակինետիկա. Նյութափոխանակություն in vitro
- 2.6.5.11 Դեղակինետիկա. Հնարավոր նյութափոխանակության ուղիներ
- 2.6.5.12 Դեղակինետիկա. Դեղը մետաբոլիզմի ենթարկող էնզիմների դրդում / ընկճում
- 2.6.5.13 Դեղակինետիկա. Արտազատում
- 2.6.5.14 Դեղակինետիկա. Արտազատում լեղու մեջ
- 2.6.5.15 Դեղակինետիկա. Դեղ-դեղ փոխազդեցություն
- 2.6.5.16 Դեղակինետիկա. Այլ

2.6.7 Թունաբանություն

- 2.6.7.1 Թունաբանություն. համառոտագիր
- 2.6.7.2 Թունակինետիկա. Թունակինետիկական հետազոտությունների համառոտագիր
- 2.6.7.3 Թունակինետիկա. Թունակինետիկական տվյալների համառոտագիր
- 2.6.7.4 Թունաբանություն. Դեղանյութ
- 2.6.7.5 Միանվագ դեղաչափի թունայնություն
- 2.6.7.6 Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն. Ոչ հիմնական հետազոտություններ

* Աղյուսակային ամփոփագրի ներկայացումը կամավոր է: Նախընտրելի է տեքստային աղյուսակները և պատկերները ներառել Նախակլինիկական նկարագրողական ամփոփագրում:

- 2.6.7.7 Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն. հիմնական հետազոտություններ
- 2.6.7.8 Գենաթունայնություն. In vitro
- 2.6.7.9 Գենաթունայնություն. In vivo
- 2.6.7.10 Քաղցկեղածնություն
- 2.6.7.11 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն. Ոչ հիմնական հետազոտություններ
- 2.6.7.12 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն. Ոչ հիմնական հետազոտություններ. Պտղաբերությունը և վաղ սաղմնային զարգացումը իմպլանտացիայից հետո (հիմնական)
- 2.6.7.13 Վերարտադրողական և պտղի զարգացման թունայնություն. Սաղմնապտղային զարգացման վրա ազդեցությունները (հիմնական)
- 2.6.7.14 Վերարտադրողական և պտղի զարգացման թունայնություն. Նախածննդյան և հետծննդյան զարգացման վրա ազդեցությունը, ներառյալ՝ մայրական ֆունկցիան (հիմնական)
- 2.6.7.15 Երիտասարդ կենդանիների վրա հետազոտություններ*
- 2.6.7.16 Տեղային տանելիություն
- 2.6.7.17 Թունայնության այլ հետազոտություններ

* Երիտասարդ կենդանիների վրա հետազոտությունների առկայության դեպքում անհրաժեշտ է դրանք աղյուսակավորել՝ կիրառելով հետազոտության տեսակին համապատասխան ձևաչափ և տեղադրել 2.6.7.15 բաժնում:

2.6.3.1 Դեղաբանություն

Համառոտագիր

Թեստավորման նյութը(1)

<u>Հետազոտության տեսակը</u>	<u>Թեստ համակարգը</u>	<u>Կիրառման մեթոդը</u>	<u>Թեստավորման տարածքը</u>	<u>Հետազոտության համարը(4)</u>	<u>Տեղակայումը Հատոր. Բաժին (3)</u>
-----------------------------	-----------------------	------------------------	----------------------------	--------------------------------	-------------------------------------

Առաջնային դեղադինամիկա
(2)

Երկրորդային
դեղադինամիկա

Անվտանգության
դեղաբանություն

Դեղերի փոխազդեցության
դեղադինամիկա

- Ծանոթագրություն. (1) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN)
 (2) Պեյք է լինի մեկ տող յուրաքանչյուր դեղաբանական հաշվեփութության համար նույն հերթականությամբ
 ինչպես ՀՏՓ-ում է: ՊԼԳ համապատասխանության մասին դրույթ պարունակող հաշվեփութությունների մասին
 պեյք է նշել էջի ծանոթագրությունում:
 (3) Պեյք է նշել ՀՏՓ-ում Տեխնիկական հաշվեփութության տեղը
 (4) կամ հաշվեփութության համարը (բոլոր աղյուսակների վրա)

2.6.3.4 Անվտանգության դեղաբանություն (1)

Թեստավորման նյութը՝ (2)

Հետազոտված օրգան համակար գերը	Կենդանու տեսակը/ ցեղը	Կիրառման մեթոդը	Դեղաչափերը ^a (մգ/կգ)	Սեռը և համարը խմբում	Ուշադրությա ն արժանի արդյունքներ	ՊԼԳ համապատաս խանությունը	Հետազոտության համարը (3)
-------------------------------------	-----------------------------	--------------------	------------------------------------	----------------------------	--	---------------------------------	-----------------------------

Ծանոթագրություն.

- (1) Պեղք է ամփոփել անվտանգության դեղաբանության բոլոր հետազոտությունները
- (2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN)
- (3) կամ հաշվեկրկության համարը (բոլոր աղյուսակների վրա)

a –միանվագ դեղաչափ, եթե այլ բան սահմանված չէ

2.6.5.1 Դեղակինետիկա

Համառոտագիր

Թեստավորման նյութը(1)

<u>Հետազոտության տեսակը</u>	<u>Թեստ համակարգը</u>	<u>Կիրառման մեթոդը</u>	<u>Թեստավորման տարածքը</u>	<u>Հետազոտության համարը</u>	<u>Հատոր.</u>	<u>Տեղակայումը Բաժին (3)</u>
Աբսորբցիա (2)						
Բաշխում						
Նյութափոխանակություն						
Արտազատում						
Դեղերի փոխազդեցության դեղակինետիկա						
Այլ						

Ծանոթագրություն. (1) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN)
 (2) Պեպք է լինի մեկ տող յուրաքանչյուր դեղակինետիկական հաշվետվության համար նույն հերթականությամբ ինչպես ՀՏՓ-ում է: ՊԼԳ համապատասխանության մասին դրույթ պարունակող հաշվետվությունների մասին պեպք է նշել էջի ծանոթագրությունում:
 (3) Պեպք է նշել ՀՏՓ-ում Տեխնիկական հաշվետվության տեղը:

2.6.5.3 Դեղակինետիկա. Միանվագ դեղաչափից հետո արտորբցիան

Թեստավորման նյութը՝ (1)

Կենդանիների տեսակները՝
 Սեռը (Ա/Ի) / կենդանիների թիվը՝
 Կերակրման կարգավիճակը՝
 Միջավայրը/ձևը՝
 Կիրառման մեթոդը՝
 Դեղաչափը (մգ/կգ)՝
 Նմուշը (ամբողջական արյուն, պլազմա, շիճուկ և այլն)՝
 Հայտնաբերված նյութը՝
 Քանակական պարունակության որոշումը (2)՝
 ԴԿ ցուցանիշները՝

	Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝	Հատոր համարը	Բաժին
(4)			

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝(3)

Ծանոթագրություն.

- (1) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN)
- (2) Օրինակ՝¹⁴ C-մակնշված բաղադրակազմով, HPLC, LSC
- (3) Օրինակ՝ համառոտ տեքստային ձևակերպված արդյունքները, կենդանիների տարբերությունները, սեռային տարբերությունները, դեղաչափից կախյալությունը, կամ հատուկ մեկնաբանություններ
- (4) Պեպք է լինի մեկ սյունակ իրականացված յուրաքանչյուր հետազոտության համար: Համեմատության համար պեպք է ներառել մարդկանց վերաբերյալ ներկայացուցչական տեղեկություններ՝ առաջարկվող առավելագույն դեղաչափի դեպքում:

2.6.5.4 Դեղակինետիկա.Կրկնվող դեղաչափերից հետո արտաբերման

Թեստավորման նյութը՝

[Տվյալները արդուսակավորել այնպես, ինչպես նշված է 2.6.5.3-ի ձևանմուշում, առկայության դեպքում]

Ձևանմուշ A

2.6.5.5 Դեղակինետիկա. Բաշխումը օրգաններում

Թեստավորման նյութը՝

**Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր
Հետազոտության համարը**

Բաժին

Կենդանիների տեսակները՝
Սեռը (Ա/Ի) / կենդանիների թիվը՝
Կերակրման կարգավիճակը՝
Միջավայրը/ձևը
Կիրառման մեթոդը՝
Դեղաչափը (մգ/կգ)՝
Ռադիոնուկլիդը՝
Հատուկ ակտիվությունը՝
Նմուշառման ժամանակը՝

Կոնցենտրացիան (միավորը)

Հյուսվածքները/օրգանները

T(1)	T(2)	T(3)	T(4)	T(5)	T _{1/2} ?
------	------	------	------	------	--------------------

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

Այլընտրանքային ձևանմուշ B

2.6.5.5 Դեղակինետիկա. Բաշխումը օրգաններում

Թեստավորման նյութը՝

**Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝
Հետազոտության համարը**

Հատոր

Բաժին

Կենդանիների տեսակները՝
Սեռը (Ա/Ի) / կենդանիների թիվը՝
Կերակրման կարգավիճակը՝
Միջավայրը/ձևը՝
Կիրառման մեթոդը՝
Դեղաչափը (մգ/կգ)՝
Ռադիոնուկլիդը՝
Հատուկ ակտիվությունը՝
Հայտնաբերված նյութը /քանակական
պարունակության որոշումը (միավորը)՝
Նմուշառման ժամանակը՝

Հյուսվածքներ/օրգաններ

C_t		Վերջին ժամանակահատվածը	
կոնց.	Հ/Պ ¹⁾	կոնց.	Հ/Պ ¹⁾
			ժամանակ

AUC

$t_{1/2}$?

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

1) [Հյուսվածք]/[Պլազմա]

2.6.5.6 Դեղակինետիկա. Պլազմայի սպիտակուցների կապումը

Հետազոտման համակարգը՝
Թիրախը, թեստ համակարգը և
մեթոդը

Թեստավորման նյութը՝

Կենդանիների տեսակները

Թեստավորված
կոնցենտրացիան

Կապման
%-ը

Հետազոտության
համարը

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում
Հատոր Բաժին

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

2.6.5.7 Դեղակինետիկա. Հետազոտություն հղի կամ կերակրող կենդանիների վրա (1)

Թեստավորման նյութը՝(2)

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին
Հետազոտության համարը

Փոխադրումը ընկերքով
 Կենդանիների տեսակները՝
 Հղիության օրը /Կենդանիների թիվը՝
 Միջավայրը/ձևը՝
 Կիրառման մեթոդը՝
 Դեղաչափը (մգ/կգ)՝
 Հայտնաբերված նյութը՝
 Քանակական պարունակության որոշումը՝
 Ժամանակը (ժամ)՝
 Կոնցենտրացիան/քանակը (դեղաչափի %-ը)
 Մայր (3)՝
 Ներարգանդային պտուղ (3)՝
 Լրացուցիչ տեղեկություններ

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին
Հետազոտության համարը

Արտագատումը կաթի մեջ
 Կենդանիների տեսակները՝
 Կաթով կերակրման ամսաթիվը / կենդանիների թիվը՝
 Կերակրման կարգավիճակը՝
 Միջավայրը/ձևը՝
 Կիրառման մեթոդը՝
 Դեղաչափը (մգ/կգ)՝
 Հայտնաբերված նյութը՝
 Քանակական պարունակության որոշումը՝
 Ժամանակը (ժամ)՝
 Կոնցենտրացիան՝
 Կաթ՝
 Պլազմա՝
 Կաթ/պլազմա՝
 Նորածիններ՝
 Լրացուցիչ տեղեկություններ

Ծանոթագրություն 2.6.5.7 աղյուսակի համար

- (1) Եթե անգամ փոխվելը ձեռք են բերված վերարտադրողական թունաքանակական հետազոտություններից, ապա դրանք պետք է ներկայացնել այս աղյուսակում
- (2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN).
- (3) Պետք է նկարագրել հյուսվածքի նմուշառումը (օրինակ՝ մայր կենդանու պլազմա, պտղային կոնցենտրացիաներ)

2.6.5.8 Դեղակինետիկա. Բաշխման այլ հետազոտություններ

Թեստավորման նյութը՝

2.6.5.9 Դեղակինետիկա.
Նյութափոխանակություն In vivo

Թեստավորման նյութը՝

Սեռը (Ա/Ի) / կենդանիների թիվը՝
Կերակրման կարգավիճակը՝
Միջավայրը/ձևը՝
Կիրառման մեթոդը՝
Դեղաչափը (մգ/կգ)՝
Ռադիոնուկլիդը՝
Հատուկ ակտիվությունը՝

Տեսակը	Նմուշը	Նմուշառման ժամանակը կամ ժ/շրջանը	Դեղաչափի %-ը նմուշում	Նմուշում նյութի %-ը		Հետազոտության համարը	Տեղակայումը ՀՏՓ -ում՝	
				Մայր դեղ	M1 M2		Հատորը	Բաժին
	Պլազմա							
	Մեզ							
	Լեղի							
	Կղանք							
	Պլազմա							
	Մեզ							
	Լեղի							
	Կղանք							
	Պլազմա							
	Մեզ							
	Լեղի							
	Կղանք							

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

Ծանոթագրություն. Մարդկանց վերաբերող տվյալները պետք է ընդգրկել համեմատության նպատակով, առկայության դեպքում:

2.6.5.10 Դեղակինետիկա. Նյութափոխանակություն In vitro

Թեստավորման նյութը՝
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին
Հետազոտության համարը

Հետազոտության համակարգը՝

Ժամանակը՝ _____
Կոնցենտրացիան՝ _____
Բաղադրակազմերը _____
Մայր դեղ _____
M -1 _____
M -2 _____

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

Ծանոթագրություն. Մարդկանց վերաբերող տվյալները պետք է ընդգրկել համեմատության նպատակով, առկայության դեպքում:

2.6.5.11 Դեղակինետիկա. Հնարավոր նյութափոխանակության ուղիներ

Թեստավորման նյութը՝

(Ցուցադրել հնարավոր մեդաբոլիկ քարտեզը՝ ընդգծելով կենդանիների տեսակները, որոնց մոտ ուսումնասիրվել են նյութափոխանակային ռեակցիաները):

2.6.5.12 Դեղակինետիկա. Դեղը մետաբոլիզմի ենթարկող էնզիմների դրդում/ընկճում

**Թեստավորման նյութը՝
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին
Հետազոտության համարը**

Ծանոթագրություն. միայն նախակլինիկական հետազոտություններ

Հետազոտության տեսակը՝

Մեթոդը՝

Արդյունքները աղյուսակի տեսքով՝

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

2.6.5.13. Դեղակինետիկա. Արտագատում

Թեստավորման նյութը՝ (1)

Կենդանիների տեսակները՝
Սեռը (Ա/Ի) / կենդանիների թիվը՝

Կերակրման կարգավիճակը՝

(3)

Միջավայրը/ձևը՝

Կիրառման մեթոդը՝

Դեղաչափը (մգ/կգ)՝

Հայտնաբերված նյութը՝

Քանակական պարունակության որոշումը՝

Արտագատման ուղին (4)

Մեզ Կղանք Ընդամենը Մեզ Կղանք Ընդամենը Մեզ Կղանք Ընդամենը

Ժամանակը

0 - T ժամ

Հետազոտության համարը

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝(2)

- Ծանոթագրություն՝.
- (1) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN).
 - (2) Օրինակ՝ համառոտ տեքստային ձևակերպված արդյունքները, կենդանիների փարբերությունները, սեռային փարբերությունները, դեղաչափից կախյալությունը կամ հատուկ մեկնաբանություններ:
 - (3) Պեպք է լինի մեկ սյունակ իրականացված յուրաքանչյուր հետազոտության համար: Համեմատության համար պեպք է ներառել մարդկանց վերաբերյալ ներկայացուցչական տեղեկություններ՝ առաջարկվող առավելագույն դեղաչափի դեպքում: Հնարավոր է միավորել արտորոշիչ աղյուսակի հետ՝ առկայության դեպքում:
 - (4) Այլ ուղիներ (օրինակ՝ լեղու միջոցով, շնչուղիներով) պեպք է ավելացնել, եթե իրականացվել է:
-

2.6.5.14 Դեղակինետիկա. Արտազատում լեղու մեջ

Թեստավորման նյութը՝

[Տվյալները կարող են աղյուսակավորվել այնպես, ինչպես նշված է 2.6.5.13-ի ձևանմուշում, առկայության դեպքում]

**2.6.5.15 Դեղակինետիկա. Դեղ-դեղ
փոխազդեցություն**

**Թեստավորման նյութը՝
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին
Հետազոտության համարը**

Հետազոտության տեսակը՝

Մեթոդը՝

Արդյունքները աղյուսակի տեսքով՝

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

2.6.5.16 Դեղակինետիկա. Այլ

**Թեստավորման նյութը՝
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին
Հետազոտության համարը**

**Հետազոտության տեսակը՝
Մեթոդը՝**

Արդյունքները աղյուսակի տեսքով՝

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

2.6.7.1 Թունաբանություն

Համառոտագիր

Թեստավորման նյութ՝ (1)

Հետազոտության տեսակը	Կենդանու տեսակը/ ցեղը	Կիրառման մեթոդը	Դեղաչափավորման տևողությունը	Դեղաչափը (մգ/կգ)^ա	ՊԼԳ համապատասխանությունը	Թեստավորման տարածքը	Հետազոտության համարը	Տեղակայումը Հատոր Բաժին
Միանվագ դեղաչափի թունայնություն	(2)							(3)
Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն								
Գենաթունայնություն								
Քաղցկեղածնություն								
Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն								
Տեղային տանելիություն								
Թունայնության այլ հետազոտություններ								

Ծանոթագրություն.

- (1) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN).
- (2) Պեյք է լինի մեկ տող յուրաքանչյուր թունաբանական հաշվետվության համար՝ նույն հերթականությամբ ինչպես ՀՏՓ-ում է:
- (3) Պեյք է նշել Տեխնիկական հաշվետվության տեղակայումը ՀՏՓ-ում:

ա–եթե այլ բան սահմանված չէ: Կրկնվող դեղաչափի թունայնության համար կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման ամենաբարձր մակարդակը (NOAEL-No Observed Adverse- Effect Level) ընդգծվում է:

2.6.7.2 Թունակինետիկա

Թունակինետիկական հետազոտությունների համառոտագիր (2)

Թեստավորման նյութը՝ (1)

Հետազոտության տեսակը (2)	<u>Թեստ համակարգը</u>	Կիրառման մեթոդը	<u>Դեղաչափը (մգ/կգ)</u>	<u>ՊԼԳ համապատասխանությունը</u>	Հետազոտության համարը	Տեղակայումը <u>Հատոր</u> <u>Բաժին</u> (3)
--------------------------	-----------------------	-----------------	-------------------------	---------------------------------	----------------------	---

Ծանոթագրություններ.

- (1) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN).
- (2) Պետք է լինի մեկ տող յուրաքանչյուր թունաբանական հաշվեփոխության համար՝ նույն հերթականությամբ ինչպես ՀՏՓ-ում է (Բաժին 3. Թունաբանություն):
- (3) Պետք է նշել Տեխնիկական հաշվեփոխության տեղակայումը ՀՏՓ-ում:

2.6.7.3 Թունակինետիկա

Թունակինետիկական տվյալների համառոտագիր

Թեստավորման նյութը՝ (1)

(2)

Ծանոթագրություններ.

(1) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN).

(2) Թունակինետիկական վիճակագրական տվյալների ամփոփագիրը պետք է լինի 1-3 էջի սահմաններում և ներկայացվի այնպիսի ձևաչափով, որը կհեշտացնի տվյալների համեմատությունը կենդանիների տեսակների միջև, ինչպես նաև մարդկանց հետազոտությունների տվյալների հետ:

2.6.7.4 Թունաբանություն

Դեղանյութ

Թեստավորման նյութը՝ (1)

<u>Սերիայի համարը</u>	<u>Մաքրությունը(%)</u>	<u>Կողմնակի խառնուրդները ()</u>	<u>Հետազոտության համարը</u>	<u>Հետազոտության տեսակը</u>
ԱՌԱՋԱՐԿՎՈՂ				
<u>ՍՊԵՑԻՖԻԿԱՑԻԱ</u>				(3)
(2)				

Ծանոթագրություն՝. (1) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN).
 (2) Թունաբանական հետազոտություններում օգտագործված բոլոր սերիաները պետք է թվարկել ըստ մոտավոր ժամանակագրական հերթականության:
 (3) Պետք է առանձնացնել այն թունաբանական հետազոտությունները, որոնց ընթացքում օգտագործվել են բոլոր սերիաները:

2.6.7.5 Միանվագ դեղաչափի թունայնություն(1)

Թեստավորման նյութը՝ (2)

Կենդանու տեսակը/ ցեղը	Կիրառման մեթոդը (միջավայրը/ ձևը)	Դեղաչափը (մգ/կգ)	Սեռը և համարը խմբում	Դիտարկված առավելագույն ոչ լետալ դեղաչափը (մգ/կգ)	Մոտավոր լետալ դեղաչափը (մգ/կգ)	Ուշադրության արժանի արդյունքներ	Հետազոտության համարը
-----------------------	----------------------------------	------------------	----------------------	--	--------------------------------	---------------------------------	----------------------

Ծանոթագրություն. (1) Միանվագ դեղաչափի թունայնության բոլոր հետազոտությունները պետք է ամփոփել նույն հերթականությամբ, ինչպես դրանք ներկայացված են ՀՏՓ-ում: Ծանոթագրությունները պետք է օգտագործել ընդգծելու համար հատուկ բնութագրիչները, ինչպիսիք են՝ անսովոր տևողությունը, ներերակային գործակիցը կամ թեստի սուբյեկտների տարիքը:

(2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN).

2.6.7.6 Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն

Ոչ-հիմնական հետազոտություններ (1)

Թեստավորման նյութը՝ (2)

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
-----------------------	----------------------------------	-----------------------------	--------------------	----------------------	----------------------------	---------------------------------	----------------------

- Ծանոթագրություն. (1) Կրկնվող դեղաչափի թունայնության բոլոր այն հետազոտությունները (ներառյալ՝ միջակայքերի փնտրման թունայնության հետազոտությունները), որոնք տարբերվում են ICH-ի M3 ուղեցույցով սահմանված ՊԼԳ որոշիչ հետազոտություններից պետք է ամփոփել նույն հերթականությամբ, ինչպես դրանք ներկայացված են ՀՏՓ-ում: Ծանոթագրությունները պետք է օգտագործել ընդգծելու համար հատուկ բնութագրիչները, ինչպիսիք են՝ թեստի սուբյեկտների անսովոր տարիքը:
- 2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN).

a - (NOAEL)-Կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակ

2.6.7.7 (1) Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն (2)

Հաշվետվության վերնագիրը՝

Թեստավորման նյութը՝ (3)

Կենդանիների տեսակները/ցեղը՝
 Սկզբնական տարիքը՝
 Առաջին դեղաչափի տրման ամսաթիվը՝
 Հատուկ բնութագրիչները՝
 Կողմնակի ազդեցությունների չհայտնաբերման մակարդակը՝
 Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)՝
 Կենդանիների թիվը՝
 Թունակիներտիկա՝ AUC () (4)
Ուշադրության արժանի արդյունքներ
 Սատկած կամ սատկացրած կենդանիներ
 Մարմնի զանգվածը (%^a)
 Սննդի սպառումը (%^a)
 Ջրի սպառումը ()
 Կլինիկական դիտարկումները
 Ակնազննումը
 Էլեկտրասրտագրությունը

Դեղաչափավորման տևողությունը՝
 Հետդեղաչափավորման տևողությունը՝
 Կիրառման մեթոդը՝
 Միջավայրը/ձևը՝

Հետազոտության համարը
 Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին
 ՊԼԳ համապատասխանությունը՝

0 (Ստուգիչ)

(5)

(5)

(5)

-ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ՝ + Թույլ ++ Միջին +++ Նշանակալի (6),
 (7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a՝ Դեղաչափավորման ժամանակաշրջանի ավարտին: 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)

2.6.7.7 (1) Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն

Հետազոտության համարը (շարունակություն)

Օրական դեղաչափ (մգ/կգ)	<u>0</u> (Ստուգիչ)				
Կենդանիների թիվ	<u>Ա</u> <u>Ի</u>	<u>Ա</u> <u>Ի</u>	<u>Ա</u> <u>Ի</u>	<u>Ա</u> <u>Ի</u>	<u>Ա</u> <u>Ի</u>
Արյունաբանություն					
Շիճուկի բիոքիմիա					
Մեզի անալիզ					
Օրգանի զանգվածներ ^a (%)					
Ընդհանուր ախտաբանություն					
Հյուսվածքաախտաբանություն					
Լրացուցիչ զննում					
Հետդեղաչափավորման գնահատում՝					
Հետազոտվածների թիվը					
(8)					

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Բացարձակ և հարաբերական զանգվածները տարբերակված ստուգիչներից՝ նշված ուղղությամբ: Թիվը ցույց է տալիս տարբերության տոկոսը օրգանի բացարձակ զանգվածից:

Ծանոթագրություն 2.6.7.7 աղյուսակի համար

- (1) Աղյուսակը պետք է համարակալել հետևյալ ձևով՝ 2.6.7.7A, 2.6.7.7B, 2.6.7.7C և այլն:
- (2) Պետք է լինի մեկ աղյուսակ ICH M3 ուղեցույցում նկարագրված կրկնվող դեղաչափի թունայնության յուրաքանչյուր հետազոտության, ինչպես նաև այլ կրկնվող դեղաչափի թունայնության հետազոտությունների համար, որոնք կարող են դիտարկվել էական:
- (3) միջազգային համընդհանուր անվանում (INN):
- (4) AUC, Cmax, Css կամ հետազոտությանը օժանդակող այլ թունակինետիկ վիճակագրական տվյալներ: Եթե տվյալը առանձին հետազոտությունից է, ապա հետազոտության համարը պետք է գրել ծանոթագրությունում:
- (5) ՄԻԱՅՆ ՆՇԱՆԱԿԱԼԻ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ՊԵՏՔ Է ՆԵՐԿԱՅԱՑՆԵԼ: Եթե լրացուցիչ ցուցանիշներ (ծևանմուշում նշվածներից տարբեր) վկայում են նշանակալի փոփոխությունների մասին, ապա դրանք նույնպես պետք է ավելացնել աղյուսակներում: Ընդհանուր առմամբ, պետք է ներկայացնել դեղաչափավորման ժամանակաշրջանի վերջին տվյալները, սակայն, եթե առավել վաղ ժամանակային պահերի ստացվել են լրացուցիչ նշանակալի տվյալներ, ապա դրանք նույնպես պետք է ընդգրկել: Թեստերի կամ արդյունքների մասին լրացուցիչ տեղեկություններ կայացնելու անհրաժեշտության դեպքում պետք է էջի ներքևի մասում տեղադրել համապատասխան ծանոթագրություն:
- (6) Կամ համապատասխանաբար այլ մասշտաբ:
- (7) Պետք է նշել վիճակագրական վերլուծության մեթոդները:
- (8) Անհրաժեշտ է թվարկել դեղին առնչվող բոլոր փոփոխությունները արտացոլող ցուցանիշները: Այս բաժինը կարելի է ջնջել, եթե դեղաչափավորումից հետո հետազոտություններ չեն իրականացվել:
- (9) Վաղ դիտարկված կենդանիների վերաբերյալ տվյալները պետք է ներկայացնել առանձին (առկայության դեպքում):

2.6.7.8 (1) Գենաթունայնություն. in vitro

Ինդուկցիայի թեստ՝
Շտամները՝
Նյութափոխանակության համակարգը՝

Հաշվետվության վերնագիրը՝

Անկախ փորձերի թիվը՝
Ռեպլիկացիայի ենթարկված
կուլտուրաների թիվը՝
Անալիզի ենթարկված
բջջաների/կուլտուրաների թիվը՝

Թեստավորման նյութը՝ (2)

Հետազոտության համարը
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝
Հատոր Բաժին
ՊԼԳ համապատասխանությունը՝

Միջավայրը՝ Թեստավորման նյութի համար.
Թեստավորման ռեժիմը՝
Բջջաթունային ազդեցությունները՝
Գենաթունային ազդեցությունները՝

Դրական ստուգիչի համար.

Մետաբոլիկ
ակտիվացումը Թեստավորման նյութը

Կոնցենտրացիան կամ
դեղաչափի մակարդակը

((3))

Առանց ակտիվացման (4)

Ակտիվացմամբ

- Ծանոթագրություն. (1) Աղյուսակները պետք է համարակալել հետևյալ ձևով՝ 2.6.7.8A, 2.6.7.8B, և այլն: Ռեպլիկացիայի ենթարկված կուլտուրաների քանակական որոշման արդյունքները պետք է ներկայացնել հաջորդող էջերում:
- (2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN):
- (3) Պետք է նշել միավորը:
- (4) Նստվածք նկատելու դեպքում ծանոթագրությունում պետք է նշել այդ մասին:
- (5) Պետք է նշել վիճակագրական վերլուծության մեթոդները:

(5) * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

2.6.7.9 (1) Գենաթունայնություն. in vivo

Ինդուկցիայի թեստ
Կենդանիների տեսակները/ցեղը՝
Տարիքը՝
Հետազոտված բջիջները՝
Անալիզի ենթարկված բջիջների/կենդանիների
թիվը՝
Հատուկ բնութագրիչները՝
Թունային/ Բջջաթունային ազդեցությունները՝
Գենաթունային ազդեցությունները՝
Ազդեցության ապացույցները՝

Հաշվետվության
վերնագիրը՝
Փորձարկման ռեժիմը՝
Նմուշառման ժամանակը՝
Կիրառման մեթոդը՝
Միջավայրը/ձևը՝

Թեստավորման նյութը՝ (2)
Հետազոտության համարը՝
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝
Հատոր Բաժին
ՊԼԳ համապատասխանությունը՝
Դեղաչափավորման ամսաթիվը՝

Թեստավորման նյութը Դեղաչափը (մգ/կգ) Կենդանիների թիվը _____

Ծանոթագրություն. (1) Աղյուսակները պետք է համարակալել հետևյալ ձևով՝ 2.6.7.9A, 2.6.7.9B, և այլն:
(2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN):
(3) Պետք է նշել վիճակագրական վերլուծության մեթոդները:

(3) * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$).

2.6.7.10 (1) Քաղցկեղածնություն

Հաշվետվության վերնագիրը՝

Թեստավորման նյութը՝ (2)

Կենդանիների տեսակները/ցեղը՝
 Սկզբնական տարիքը՝
 Առաջին դեղաչափի տրման
 ամսաթիվը՝
 Բարձր դեղաչափի ընտրության հիմքը՝
 (3)
 Հատուկ բնութագրիչները՝

Դեղաչափավորման
 տևողությունը՝
 Կիրառման մեթոդը՝
 Միջավայրը/ձևը
 Ստուգիչ խմբի թեստավորման
 ռեժիմը՝

Հետազոտության համարը
 Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝
 Հատոր Բաժին
 ՊԼԳ համապատասխանությունը՝

Օրական դեղաչափ (մգ/կգ)

0 (Ստուգիչ)

Սեռը

Թունակինետիկա. AUC () (4)

Կենդանիների թիվը փորձի սկզբում
 Սատկածների կամ սատկացրածների
 թիվը

Տերմինալ սպանդի ենթարկվածների
 թիվը

Ողջ մնացած կենդանիներ (%) (5)

Մարմնի զանգվածը (%^a)

Սննդի սպառումը (%^a)

(6) * -p<0.05 ** - p<0.01

a - 6 ամիսների ընթացքում: 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)

2.6.7.10 (1) Քաղցկեղածնություն

Հետազոտության համարը՝ (Շարունակություն)

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

0 (Ստուգիչ)

Հետազոտվածների թիվը

Նեոպլաստիկ վնասվածքներով

կենդանիների թիվը

(7)

Ուռադրության արժանի

արդյունքներ՝

Ընդհանուր ախտաբանություն

Հյուսվածքաախտաբանություն

Ոչ նեոպլաստիկ վնասվածքներ

- Ոչ ուռադրության արժանի արդյունքներ

* -p<0.05 ** - p<0.01

Ծանոթագրություն 2.6.7.10 աղյուսակի համար

- (1) Աղյուսակը պետք է համարակալել հետևյալ ձևով՝ 2.6.7.10A, 2.6.7.10B, և այլն: Պետք է լինի մեկ աղյուսակ քաղցկեղածնության յուրաքանչյուր հետազոտության համար:
- (2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN):
- (3) ICH-ի S1C ուղեցույցից:
- (4) AUC, Cmax, C_{ss} կամ հետազոտությանը օժանդակող այլ թունակինետիկ վիճակագրական տվյալներ: Եթե տվյալը առանձին հետազոտությունից է, ապա հետազոտության համարը պետք է գրել ծանոթագրությունում:
- (5) Եթե լրացուցիչ ցուցանիշները վկայում են դեղին առնչվող փոփոխությունների մասին, ապա դրանք նույնպես պետք է ընդգրկել աղյուսակներում: Թեստերի կամ արդյունքների մասին լրացուցիչ տեղեկություն ներկայացնելու անհրաժեշտության դեպքում պետք է էջի ներքևի մասում տեղադրել համապատասխան ծանոթագրություն:
- (6) Պետք է նշել վիճակագրական վերլուծության մեթոդները:
- (7) Առաջին հերթին պետք է թվարկել դեղին առնչվող վնասվածքները: Այնուհետ, այլ վնասվածքները պետք է թվարկել ըստ օրգանների/հյուսվածքների՝ այբբենական կարգով:

2.6.7.11 Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Ոչ հիմնական հետազոտություններ (1)

Թեստավորման նյութը՝ (2)

<u>Կենդանիների տեսակները/ցեղը</u>	<u>Կիրառման մեթոդը (միջավայրը/բաղադրակազմը)</u>	<u>Դեղաչափա վորման ժամանակա հատվածը</u>	<u>Դեղաչափը մգ/կգ</u>	<u>Համարը խմբում</u>	<u>Ուշադրության արժանի արդյունքներ</u>	<u>Հետազոտության համարը</u>
-----------------------------------	---	---	-----------------------	----------------------	--	-----------------------------

- Ծանոթագրություն. 1) Վերարտադրողական թունայնության բոլոր հետազոտությունները (ներառյալ՝ միջակայքերի փնտրման բոլոր հարակից հետազոտությունները), որոնք տարբերվում են ICH-ի M3 ուղեցույցով սահմանված ՊԼԳ որոշիչ հետազոտություններից պետք է ամփոփել նույն հերթականությամբ, ինչպես դրանք ներկայացված են ՀՏՓ-ում: Այնուամենայնիվ, գիտահետազոտական ուսումնասիրությունները պետք է ամփոփել օգտագործելով առավել մանրամասնված ձևանմուշ:
- (2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN)

2.6.7.12 (1) Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Հետազոտության վերնագիրը՝

Թեստավորման նյութը՝ (2)

Պտղաբերությունը և վաղ սաղմնային զարգացումը իմպլանտացիայից հետո (3)
ICH 4.1.1-ին համանման նախագիծ?
Կենդանիների տեսակները/ցեղը՝
Սկզբնական տարիքը՝
Առաջին դեղաչափի տրման ամսաթիվը՝
Հատուկ բնութագրիչները՝
Կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակը՝
F0 արուններ՝
F0 էգեր՝
F1 սերունդ՝

Դեղաչափավորման տևողությունը՝ Ա
Չուգավորման օրը՝(8) Ի
Կեսարյան հատման օրը՝
Կիրառման մեթոդը՝
Միջավայրը/ձևը

Հետազոտության համարը
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին
ՊԼԳ համապատասխանությունը՝

Օրական դեղաչափ (մգ/կգ)

0 (Ստուգիչ)

Արուններ

Թունակիներտիկա՝ AUC () (4)
Հետազոտված կենդանիների թիվը
Սատկածների կամ սատկացրածների թիվը
Կլինիկական դիտարկումները
Դիահերձման դիտարկումները
Մարմնի զանգվածը (%^a)
Սննդի սպառումը (%^a)
Օրերի միջին թիվը մինչև զուգավորումը
Չուգավորված արունների թիվը
Ֆերտիլ արունների թիվը

(5)

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ: + Թույլ ++ Միջին +++ Նշանակալի (6)

(7) *- p<0.05 ** - p<0.01

a – Դեղաչափավորումից 4 շաբաթ հետո: 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)

2.6.7.12 (1) Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Հետազոտության համարը (Շարունակություն)

Օրական դեղաչափը(մգ/կգ)

0 (Ստուգիչ)

- Էֆեր Թունակինետիկա. AUC () (4)
- Հետազոտված կենդանիների թիվը
- Սատկածների կամ սատկացրածների թիվը
- Կլինիկական դիտարկումները
- Դիախերձման դիտարկումները
- Մարմնի զանգվածը մինչև զուգավորումը (%)^a
- Մարմնի զանգվածը հղիության ընթացքում (%)^a
- Սննդի սպառումը մինչև զուգավորումը (%)^a
- Սննդի սպառումը հղիության ընթացքում (%)^a
- Էստրոգենային ցիկլերի միջին թիվը /14 օր
- Օրերի միջին թիվը մինչև զուգավորումը
- Սպերմա դրական էֆերի թիվը
- Հղի էֆերի թիվը
- Վիժված կամ ամբողջապես ներծծված պտուղների թիվը
- Դեղին մարմնիկների միջին թիվը
- Իմպլանտացիաների միջին թիվը
- Նախաիմպլանտացիոն կորստի միջին % -ը
- Կենդանի բեղմնավորված ձվաբջջիչների միջին թիվը
- Ներծծվածների միջին թիվը
- Մահացած բեղմնավորված ձվաբջջիչների թիվը
- Հետիմպլանտացիոն կորստի միջին % -ը

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ: + թույլ ++միջին +++ նշանակալի (6)

(7) *- p<0.05 ** - p<0.01

a – Նախազուգավորման կամ հղիանալու ժամանակահատվածի 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)

Ծանոթագրություն 2.6.7.12, 2.6.7.13 և 2.6.7.14 աղյուսակների համար

- (1) Այս տեսակի բազմաթիվ հետազոտությունների առկայության դեպքում աղյուսակները պետք է համարակալել հետևյալ ձևով՝ 2.6.7.12A, 2.6.7.12B, 2.6.7.13A, 2.6.7.13B և այլն:
- (2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN):
- (3) Եթե օգտագործվել է հետազոտության փոփոխված նախագիծ, ապա աղյուսակները պետք է ձևափոխել համապատասխանաբար:
- (4) AUC, Cmax, C_{ss} կամ հետազոտությանը օժանդակող այլ թունակինետիկ վիճակագրական տվյալներ: Եթե տվյալը առանձին հետազոտությունից է, ապա հետազոտության համարը պետք է գրել ծանոթագրությունում:
- (5) ԱՅՍ ՁԵՎԱՆՄՈՒՇՆԵՐՈՒՄ ՑՈՒՑԱԴՐՎԱԾ ԵՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՆԵՐԿԱՅԱՑՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ՏԱՐԲԵՐԱԿՆԵՐԸ: ՏՎՅԱԼՆԵՐԻ ՆԵՐԿԱՅԱՑՈՒՄԸ ՊԵՏՔ Է ԼԻՆԻ ՃԿՈՒՆ ԵՎ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆ՝ ԵԼՆԵԼՈՎ ՕՊՏԻՄԱԼ ՎԻՃԱԿԱԳՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԻՑ ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱԳԾԻՑ:
Եթե լրացուցիչ ցուցանիշները վկայում են դեղին առնչվող փոփոխությունների մասին, ապա դրանք պետք է ավելացնել աղյուսակներում: Թեստերի կամ արդյունքների մասին լրացուցիչ տեղեկություն ներկայացնելու անհրաժեշտության դեպքում պետք է էջի ներքևի մասում տեղադրել համապատասխան ծանոթագրություն:
- (6) կամ այլ սանդղակ ըստ համապատասխանության:
- (7) Պետք է նշել վիճակագրական վերլուծության մեթոդները:
- (8) Զուգավորման օրը պետք է նշել, օրինակ՝ 0 օր կամ 1 օր:

**2.6.7.13 (1) Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն
Սաղմնապտղային զարգացման վրա ազդեցությունները (3)**

**Հետազոտության
վերնագիրը՝**

Թեստավորման նյութը՝(2)

ICH 4.1.3 -ին համանման նախագիծ?
Կենդանիների տեսակները/ ցեղը՝
Սկզբնական տարիքը՝
Առաջին դեղաչափի տրման ամսաթիվը՝
Հատուկ բնութագրիչները՝
Կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակը՝
F0 էգեր՝
F1 սերունդ՝

Դեղաչափավորման
տևողությունը՝
Ջուգավորման օրը՝ (8)

Հետազոտության համարը
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին

Կեսարյան հատման օրը՝
Կիրառման մեթոդը՝
Միջավայրը/ձևը՝

ՊԼԳ համապատասխանությունը

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

0 (Ստուգիչ)

Մայր:

Թունակիներտիկա՝ AUC ()(4)
Հղիների թիվը
Սատկաճների կամ սատկացրածների թիվը
Վիժված կամ ամբողջապես ներծծված պտուղների
թիվը
Կլինիկական դիտարկումները
Դիախերձման դիտարկումները
Մարմնի զանգվածը (%^a)
Սննդի սպառումը (%^a)
Դեղին մարմնիկների միջին թիվը
Իմպլանտացիաների միջին թիվը
Նախահիմնականտացիոն կորստի միջին %-ը

(5)

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ. + թույլ ++միջին +++ նշանակալի (6) G = հղիացման օր
(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - դեղաչափավորման ժամանակահատվածի 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)

**2.6.7.13 (1) Վերարտադրողական և
զարգացման թունայնություն**

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

0 (Ստուգիչ)

**Հետազոտության համարը
(Շարունակություն)**

- Սերունդ՝ Հետազոտվածների թիվը
- Ողջ պտուղների թիվը
- Ներծծվածների միջին թիվը
- Մահացած պտուղների հետ միասին ծագերի թիվը
- Հետիմալանտացիոն կորստի միջին %-ը
- Պտղի մարմնի միջին զանգվածը (գ)
- Պտուղների սեռային հարաբերակցությունը
- Պտղային անոմալիաներ՝
 - Արտաքին
 - Վիսցերալ անոմալիաներ
 - Կմաղքային անոմալիաներ
 - Վնասված պտուղների (ծագեր) ընդհանուր թիվը

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ

* - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

2.6.7.14 (1) Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Նախածննդյան և հետծննդյան զարգացման վրա ազդեցությունները, ներառյալ՝ մայրական ֆունկցիան (3)
ICH 4.1.2-ին համանման նախագիծ?
Զուգավորման օրը՝ (8)
Կենդանիների տեսակները/ցեղը՝
Սկզբնական տարիքը՝
Առաջին դեղաչափի տրման ամսաթիվը՝
Հատուկ բնութագրիչները՝
Կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակը՝
F0 էգեր՝
F1 արուներ՝
F1 էգեր՝

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

F0 էգեր. Թունակիներտիկա՝AUC () (4)
Հղիների թիվը
Սատկած կամ սատկացրած կենդանիների թիվը
Վիժված կամ ամբողջապես ներծծված ձագերի թիվը
Կլինիկական դիտարկումները (5)
Դիահերձման դիտարկումները
Մարմնի զանգվածը հղիության ընթացքում(%^a)
Մարմնի զանգվածը կրծքով կերակրման ընթացքում (%^a)
Սննդի սպառումը հղիության ընթացքում (%^a)
Սննդի սպառումը կրծքով կերակրման ընթացքում (%^a)
Հղիության միջին տևողությունը (օրեր)
Ոչ նորմալ ծննդաբերություն

Հաշվետվության վերնագիրը՝

Դեղաչափավորման տևողությունը
Կիրառման մեթոդը՝
Միջավայրը/ձևը՝
Ընտրված/չընտրված ձագերը՝

Թեստավորման նյութը՝(2)

Հետազոտության համարը
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր Բաժին
ՊԼԳ համապատասխանությունը՝

0 (Ստուգիչ)

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ.
+ թույլ ++միջին +++ նշանակալի (6)
G = հղիացման օր
L = Կրծքով կերակրման օր
(7) * - p<0.05 ** - p<0.01)
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): (Շարունակելի)

2.6.7.14 (1) Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Հեղազոտության համարը (շարունակություն)

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

Օ(Ստուգիչ)

<p><u>F₁ Ձագեր</u> (Մինչև կրծքից կտրելը)</p>	<p>Հետազոտված ձագերի թիվը Իմպլանտացիաների միջին թիվը Ձագերի միջին թիվը Կենդանի ծնված ձագերի միջին թիվը Մահացած ծնվածների հետ միասին ձագերի ընդհանուր թիվը Ծննդաբերելուց հետո մինչև 4 օր ողջ մնացածները Ծննդաբերելուց հետո մինչև կրծքից կտրելը ողջ մնացածները Կորցված ձագերի ընդհանուր թիվը</p> <p>Ձագերի մարմնի զանգվածի փոփոխությունը ^a (գ) Ձագերի սեռային հարաբերակցությունը Ձագերի կլինիկական նշանները Ձագերի դիահերձման դիտարկումները</p>
<p><u>F₁ արուներ</u> (կրծքից կտրելուց հետո)</p>	<p>Կրծքից կտրելուց հետո հետազոտվածների թիվը Սատկածների և սատկացրածների թիվը Կլինիկական դիտարկումները Դիահերձման դիտարկումները Մարմնի զանգվածի փոփոխությունը ^b (գ) Մենդի սպառումը (%^c) Վերջույթների առանձնացումը Զգայական ֆունկցիան Շարժական ակտիվությունը Վարժվելու ունակությունը և հիշողությունը Օրերի միջին թիվը մինչև զուգավորումը Զուգավորված արուների թիվը Ֆերտիլ արուների թիվը</p>

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ.
+ թույլ ++միջին +++ նշանակալի (6)
(7)* - p<0.05 ** - p<0.01
a –ծնվելուց մինչև կրծքից կտրելը
b –կրծքից կտրելուց մինչև զուգավորում
c- կրծքից կտրելուց հետո ընկած
Ժամանակահատվածի 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):

2.6.7.14 (1) Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Հետազոտության համարը (շարունակություն)

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

0 (Ստուգիչ)

F₁ էֆեքտ (կրծքից կտրելուց հետո)
 Կրծքից կտրելուց հետո հետազոտվածների թիվը
 Սատկածների կամ սատկացրածների թիվը
 Կլինիկական դիտարկումները
 Դիախերձման դիտարկումները
 Մարմնի զանգվածի փոփոխությունը մինչև զուգավորումը ^a (գ)
 Մարմնի զանգվածի փոփոխությունը հղիության ընթացքում (գ)
 Սննդի սպառումը մինչև զուգավորումը (%b)
 Սննդի սպառումը հղիության ընթացքում (%b)
 Հեշտոցի բացվածքի միջին տևողությունը (օրեր)
 Զգայական ֆունկցիան
 Շարժական ակտիվությունը
 Վարժվելու ունակությունը և հիշողությունը
 Օրերի միջին թիվը մինչև զուգավորումը
 Սպերմա դրական էֆեքտի թիվը
 Հղի էֆեքտի թիվը
 Դեղին մարմնիկների միջին թիվը
 Իմպլանտացիաների միջին թիվը
 Նախահիմնականտացիոն կորստի միջին %-ը

F₂ ձագեր
 Կենդանի մնացած բեղմնավորված ձվաբջիջների/ձագերի միջին թիվը
 Ներծծված պտուղների միջին թիվը
 Մահացած բեղմնավորված ձվաբջիջների հետ միասին ձագերի թիվը
 Սատկած պտուղների/բեղմնավորված ձվաբջիջների թիվը
 Հետիմպլանտացիոն կորստի միջին % -ը
 Պտղի մարմնի զանգվածը (գ)
 Պտուղների սեռային հարաբերակցությունը (% արու)
 Պտղային անոմալիաներ

-Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ.
 + թույլ ++ միջին +++ նշանակալի (6)
 (7)* - p<0.05 ** - p<0.01
 a - կրծքից կտրելուց մինչև զուգավորում
 b -նախազուգավորման կամ հղիացման 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):

2.6.7.14 (1) Վերարտադրողական և զարգացման թունայնություն

Հետազոտության համարը (շարունակություն)

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)

Օ(Ստուգիչ)

F₁ էգեր (կրծքից կտրելուց հետո հետազոտվածների թիվը
կտրելուց հետո) Սատկաճների և սատկացրաճների թիվը
Կլինիկական դիտարկումները
Դիափերձման դիտարկումները
Մարմնի զանգվածի փոփոխությունը մինչև զուգավորումը^a (գ)
Մարմնի զանգվածի փոփոխությունը հղիության ընթացքում (գ)
Սննդի սպառումը մինչև զուգավորումը (%^b)
Սննդի սպառումը հղիության ընթացքում(%^{ab})
Հեշտոցի բացվածքի միջին տևողությունը (օրեր)
Զգայական ֆունկցիան
Շարժական ակտիվությունը
Վարժվելու ունակությունը և հիշողությունը
Օրերի միջին թիվը մինչև զուգավորումը
Սպերմա դրական էգերի թիվը
Հղի էգերի թիվը
Հղիության միջին տևողությունը
Ոչ նորմալ ծննդաբերություն

Ծանոթագրություն. այլընտրանքային ձևաչափ բնական ծննդաբերության դեպքում

F₂ ձագեր Հետազոտված ձագերի թիվը
Իմպլանտացիաների միջին թիվը
Ձագերի միջին թիվը
Կենդանի ծնված ձագերի միջին թիվը Ձագերի միջին թիվը մահացած ծնվածների հետ միասին
Ծննդաբերելուց հետո մինչև 4 օր ողջ մնացածները
Ծննդաբերելուց հետո մինչև կրծքից կտրելը ողջ մնացածները
Ձագի մարմնի զանգվածի փոփոխությունը^a (գ)
Ձագերի սեռային հարաբերակցությունը
Ձագերի կլինիկական նշանները
Ձագերի դիափերձման դիտարկումները

- Ոչ ուշադրության արժանի արդյունքներ.
+ թույլ ++միջին +++ նշանակալի (6)
(7)* - p<0.05 ** - p<0.01
a - ծնվելուց մինչև զուգավորում
b - նախազուգավորման կամ հղիացման 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):

2.6.7.16 Տեղային տանելիություն (1)

Թեստավորման նյութը (2)

<u>Կենդանիների տեսակները/ցեղը</u>	<u>Կիրառման մեթոդը</u>	<u>Դեղաչափերը (մգ/կգ)</u>	<u>Սեռը և համարը խմբում</u>	<u>Ուշադրության արժանի արդյունքներ</u>	<u>Հետազոտության համարը</u>
-----------------------------------	------------------------	---------------------------	-----------------------------	--	-----------------------------

Ծանոթագրություն. (1) Պետք է ամփոփել տեղային տանելիության բոլոր հետազոտությունները:
(2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN)

2.6.7.17 Թունայնության այլ հետազոտություններ (1)

Թեստավորման նյութը՝(2)

<u>Կենդանիների տեսակները/ցեղը</u>	<u>Կիրառման մեթոդը</u>	<u>Դեղաչափավորման տևողությունը</u>	<u>Դեղաչափերը (մգ/կգ)</u>	<u>Սեռը և համարը խմբում</u>	<u>Ուշադրության արժանի արդյունքներ</u>	<u>Հետազոտության համարը</u>
-----------------------------------	------------------------	------------------------------------	---------------------------	-----------------------------	--	-----------------------------

Ծանոթագրություն. (1) Պեղք է ամփոփել բոլոր լրացուցիչ թունայնության հետազոտությունները:
 (2) Միջազգային համընդհանուր անվանում (INN)

ՀԱՎԵԼՎԱԾ C: ՆԱԽԱԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԱՂՅՈՒՍԱԿԱՅԻՆ ԱՄՓՈՓԱԳՐԵՐ. ՕՐԻՆԱԿՆԵՐ

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.3.1 Դեղաբանություն

Հետազոտության տեսակը	Համառոտագիր		Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium		
	Թեստ համակարգը	Կիրառման մեթոդը	Թեստավորման տարածքը	Հետազոտության համարը	Տեղակայումը Հատոր Բաժին
Առաջնային դեղադինամիկա					
Հակավիրուսային ակտիվություն VZV-մոտ	Մարդու թոքի սաղմնային	In vitro	ՀՏ	95401	1
Հակավիրուսային ակտիվություն VZV- մոտ	Ֆիբրոբլաստներ	In vitro	ՀՏ	95402	1
Հակավիրուսային ակտիվություն HSV-ի մոտ	Կլինիկական իզոլյատներ	In vitro	ՀՏ	95406	1
Հակավիրուսային ակտիվություն CMV-ի մոտ	Մարդու թոքի սաղմնային	In vitro	ՀՏ	95408	1
Հակավիրուսային ակտիվություն VZV-ի մոտ	Ֆիբրոբլաստներ	Զոնդի միջոցով	ՀՏ	95411	1
Հակավիրուսային ակտիվություն SVV- մոտ	Մարդու թոքի սաղմնային ֆիբրոբլաստներ Մկներ՝ ICR Կապիկներ՝ African Green	Նազոգաստրիկ ինտուբացիա	ՀՏ	95420	1
Երկրորդային դեղադինամիկա					
Հակամանրէային ակտիվություն	Գրամ դրական և գրամ բացասական բակտերիա, խմորասնկեր	In vitro	ՀՏ	95602	1
Անվտանգության դեղաբանություն					
Կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա ազդեցություն ^a	Մկներ, առնետներ, ճագարներ և կատուներ	Զոնդի միջոցով	ՀՏ	95703	2
Սիրտանոթային համակարգի վրա ազդեցություն	Շներ	Զոնդի միջոցով, ն/ե	ՀՏ	95706	2
Դեղերի փոխազդեցության դեղադինամիկա					
AZT-ի հակա-ՁԻԱՀ ակտիվության հետ փոխազդեցությունը	Մարդու T լիմֆոցիտներ	In vitro	ՀՏ	95425	2

a – հաշվետվությունը պարունակում է ՊԼԳ համապատասխանության հաստատում
 ՀՏ - Հովանավորի տարածք

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.3.4 Անվտանգության դեղաբանություն

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

<u>Հետազոտված օրգան համակարգերը</u>	<u>Կենդանիների տեսակը/ցեղը</u>	<u>Կիրառման մեթոդը</u>	<u>Դեղաչափ երր^a (մգ/կգ)</u>	<u>Սեռը և համարը խմբում</u>	<u>Ուշադրության արժանի արդյունքներ</u>	<u>ՊԼԳ համապատասխանությունը</u>	<u>Հետազոտության համարը</u>
ԿՆՀ	Մկներ՝ CD-1	Զոնդի միջոցով	0, 10, 50, 250	10 Ա	Հեքսոբարբիտալով անզգայացման թեթև երկարացում (≥ 10 մգ/կգ). Անալգետիկ, ակաշղաձգումային կամ կատալեպտիկ հատկությունների բացակայություն: Կողորինացիայի, ձգվածության կամ սպոնտան շարժման վրա ազդեցության բացակայություն:	Այո	92201
Երիկամային, ստամոքսաղիքային, ԿՆՀ և և հեմոստազ	Մկներ՝ CD-1	Զոնդի միջոցով	0, 10, 50, 250	6 Ա	Մեզի մեջ Na և K արտազատման թեթև աճ (≥ 50 մգ/կգ). Ստամոքսաղիքային փոխադրման ժամանակի, (ակտիվացված ածուխով սնունդ) բքի տրամազծի, արյան կոագուլյացիայի ժամանակի կամ մեզի ծավալի վրա ազդեցության բացակայություն:	Ոչ	92205
Սիրտանոթային	Շներ՝ Mongrel	Ներ երակային	0, 3, 10, 30	3Ա	Դեղաչափով պայմանավորված արյան ճնշման կարճատև բարձրացում, սրտի զարկերի և շնչառության հաճախացում (բոլոր դեղաչափերից): Փոքր ԷՍԳ փոփոխություններ 30մգ/կգ-ի դեպքում: Սրտի թուլության կամ սիստոլիկ ծավալի կամ ընդհանուր պերիֆերիկ դիմադրողականության վրա ազդեցության բացակայություն:	Այո	92210

a –Միանվագ դեղաչափ, եթե այլ բան սահմանված չէ:

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.5.1 Դեղակինետիկա

Հետազոտության տեսակը

Համառոտագիր

Թեստավորման նյութը

Curitol Sodium

Աբսորբցիա

Աբսորբցիա և արտազատում
 Աբսորբցիա և արտազատում
 Աբսորբցիա և արտազատում

Թեստի համակարգերը

Առնետներ
 Շներ
 Կապիկներ

Կիրառման մեթոդը

Ջոնդի միջոցով, ն/ե
 Ջոնդի միջոցով, ն/ե
 Ջոնդի միջոցով, ն/ե

Թեստավորման տարածքը

Հովանավորի տարածք
 Հովանավորի տարածք
 Հովանավորի տարածք

Հետազոտության համարը

93302
 93304
 93306

Տեղակայումը Հատոր Բաժին

1
 1
 1

Բաշխում

Միանվագ դեղաչափի բաշխումը
 հյուսվածքում
 Կրկնվող դեղաչափի բաշխումը
 հյուսվածքում
 Պլազմայի սպիտակուցների կապումը
 Պլազմայի սպիտակուցների կապումը

Առնետներ
 Առնետներ
 Մկներ, առնետներ,
 շներ, կապիկներ,
 մարդիկ, առնետներ,
 շներ

Ջոնդի միջոցով
 Ջոնդի միջոցով
 In vitro
 Դեղահատեր /Ջոնդի
 միջոցով/
 Դեղապատիճ

Հովանավորի տարածք
 Հովանավորի տարածք
 Հովանավորի տարածք
 Հովանավորի տարածք

93307
 93308
 93311
 93312

1
 1
 1
 1

Նյութափոխանակություն

Մետաբոլիտներ արյան, մեզի և
 կղանքի մեջ
 Մետաբոլիտներ արյան, մեզի և
 կղանքի մեջ

Առնետներ
 Շներ

Ջոնդի միջոցով
 Ջոնդի միջոցով

Հովանավորի տարածք
 Հովանավորի տարածք

93402
 93407

1
 1

Արտազատում

Աբսորբցիա և արտազատում
 Աբսորբցիա և արտազատում
 Աբսորբցիա և արտազատում

Առնետներ
 Շներ
 Կապիկներ

Ջոնդի միջոցով, ն/ե
 Ջոնդի միջոցով, ն/ե
 Ջոնդի միջոցով, ն/ե

Հովանավորի տարածք
 Հովանավորի տարածք
 Հովանավորի տարածք

93302
 93304
 93306

1
 1
 1

Դեղերի փոխազդեցության դեղակինետիկա

AZT^a հետ փոխազդեցություն

Առնետներ

Ջոնդի միջոցով

94051

1

a – Հաշվետվությունը պարունակում է ՊԼԳ համապատասխանության հաստատում

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.5.3 Դեղակինետիկա. Միանվագ դեղաչափից հետո արտաբերքիան

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 1, Բաժին Հետազոտության համարը՝ 95104

	<u>Մուկ</u>	<u>Առնետ</u>	<u>Շուն</u>	<u>Կապիկ</u>	<u>Մարդ</u>
	4Ա	3Ա	4էգ	2Ա	6Ա
Կենդանիների տեսակները					
Սեռը (Ա/Ի) / կենդանիների թիվը					
Կերակրման կարգավիճակը	Կերակրված	Չկերակրված	Կերակրված	Չկերակրված	Քաղցած
Միջավայրը/ձևը	Ակացիայի 10% դեղակախույթ	Ակացիայի 10% դեղակախույթ	Դեղապատիճ	Ակացիայի 10% դեղակախույթ	դեղահատեր
Կիրառման մեթոդը	Չնոնի միջոցով	Չնոնի միջոցով	Դեղապատիճ	Չնոնի միջոցով	Ներքին
Դեղաչափը (մգ/կգ)	15	8	5	5	4 մգ
Նմուշը (օր.՝ ամբողջական արյուն, պլազմա, շիճուկ)	Պլազմա	Պլազմա	Պլազմա	Պլազմա	Պլազմա
Հայտնաբերված նյութը	TRA ^a	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
Քանակական պարունակության որոշումը	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
ԴԿ ցուցանիշները					
Tmax (ժամ)	4.0	1.0	3.3	1.0	6.8
Cmax (նգ/մլ կամ նգ-էկվիվալենտ/մլ)	2,260	609	172	72	8.2
AUC (նգ կամ նգ-էկվիվալենտ x ժամ/մլ)	15,201	2,579	1,923	582	135
(հաշվարկելու ժամանակը – ժ)	(0-72)	(0-24)	(0.5-48)	(0-12)	(0-24)
T 1/2 (ժ)	10.6	3.3	9.2	3.2	30.9
(հաշվարկելու ժամանակը – ժ)	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-12)	(24-120)

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

Միանվագ ներքին ընդունման դեղաչափը բավարար արտաբերքվել է մկների, առնետների, շների և կապիկների մոտ:

Պորտալ և ստորին երակներում կոնցենտրացիայի ուսումնասիրությունների համաձայն առնետների մոտ դեղաչափը տալուց 30 րոպե հետո նյութի կոնցենտրացիան պորտալ շրջանառությունում 15-անգամ ավել է եղել համակարգայինի համեմատությամբ: Այս արդյունքները վկայում են առնետների մոտ նյութի ակտիվ մետաբոլիզմի և (կամ) լեղուղիներով արտազատման մասին:

a –Ընդհանուր ռադիոակտիվություն, ¹⁴ C

Ձևանմուշ A

2.6.5.5 Դեղակինետիկա. Բաշխումը օրգաններում

Կենդանու տեսակը՝ առնետ
 Սեռը (Ա/Ի) / Կենդանիների թիվը՝ 3Ա/ ժամանակի յուրաքանչյուր պահին
 Կերակրման կարգավիճակը՝ չկերակրված
 Միջավայրը/ձևը՝ լուծույթ/ջուր
 Կիրառման մեթոդը՝ ներքին, զոնդի միջոցով
 Դեղաչափը (մգ/կգ)՝ 10
 Ռադիոնուկլիդը՝ ¹⁴C
 Հատուկ ակտիվությունը՝ 2x10⁵ Bq/մգ
 Նմուշառման ժամերը՝ 0.25, 0.5, 2, 6, 24, 96 և 192 ժ

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium
 Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 21, Բաժին
 Հետազոտության համարը՝ 95207

Հյուսվածք/օրգաններ	Կոնցենտրացիան(մկգ/մլ)					t1/2
	0.25	0.5	2	6	24	
Արյուն	9.2	3.7	1.8	0.9	0.1	
Պլազմա	16.5	7.1	3.2	1.6	0.2	
Ուղեղ	0.3	0.3	0.2	0.1	2Ո	
Թոք	9.6	14.1	7.3	2.9	0.1	
Լյարդ	73.0	54.5	19.9	12.4	3.2	
Երիկամ	9.6	13.2	4.9	3.8	0.6	
Զվարան	0.3	0.5	0.6	0.5	0.1	
Մկան	1.0	1.2	0.8	0.3	2Ո	

Լրացուցիչ տեղեկություններ՝

Սիրտ, թիմուս, մակերիկամ, փայծաղ, ստամոքս, աղիք հետազոտվել են, սակայն արդյունքներն աղյուսակում չեն ընդգրկվել:

ԶՈ՝ չի որոշվել

Այլընտրանքային ձևանմուշ B

2.6.5.5 Դեղակինետիկա. Բաշխումը օրգաններում

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium
 Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 21, Բաժին
 Հետազոտության համարը՝ 95207

Կենդանու տեսակը՝ առնետ

Սեռը (Ա/Ի) / Կենդանիների թիվը՝ 3Ա/ ժամանակի յուրաքանչյուր պահին

Կերակրման կարգավիճակը՝ կերակրված

Միջակայքը/ձևը՝ լուծույթ/ֆիզիոլոգիական լուծույթ

Կիրառման մեթոդը՝ ներերակային

Դեղաչափը (մգ/կգ)՝ 1

Ռադիոնուկլիդը՝ չպիտակավորված բաղադրակազմ

Հատուկ ակտիվությունը՝ -

Հայտնաբերված նյութը՝ քանակական պարունակության որոշումը՝ անփոփոխ բաղադրակազմ (մկգ/մլ)/HPLC

Նմուշառման ժամանակը՝ 10ր., 1, 4, 8, 24, 48, 96 և 168 ժ

Հյուսվածք/օրգաններ	Կոնցենտրացիան ¹ ժամ		Վերջին ժամանակային պահին				
	կոնց	T/P1)	կոնց	T/P1)	ժամ	AUC	t1/2
Սիրտ	1.4	0.08	0.44	22	48	57.3	37.3
Լյարդ	4.56	6	1.85	92.5	48	290	51.7
Երիկամ	2.8	0.20	1.07	53.5	48	126	36.3
Փայծաղ	6.5	8.6	3.5	175	48	410	46.9

Լրացուցիչ տեղեկություններ

1) [Հյուսվածք]/[Պլազմա]

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.5.6 Դեղակինետիկա.

Պլազմայի սպիտակուցների կապումը

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Հետազոտության համակարգը՝ in vitro

Թիրախը, թեստի համակարգը և մեթոդը՝ պլազմա, ուլտրաֆիլտրում

<u>Տեսակը՝</u>	<u>Թեստավորված կոնցենտրացիան</u>	<u>Կապման %-ը</u>	<u>Հետազոտության համարը՝</u>	<u>Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝</u> Հատոր Բաժին
Առնետ	1 - 100uM	82.1 - 85.4	95301	21
Շուն	1 - 100uM	83.5 - 88.2	95301	21
Մարդ	1 - 100uM	75.2 - 79.4	96-103-03	45

Լրացուցիչ տեղեկություններ

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.5.7 Դեղակինետիկա. Հետազոտություն հղի կամ կերակրող կենդանիների վրա

Թեստավորման նյութ՝ Curitol Sodium
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 22, բաժին
Հետազոտության համարը՝ 95702

Փոխադրումը ընկերքով

Կենդանու տեսակը՝ առնետ

Հղիության օրը / կենդանիների թիվը՝ 14 և 19 օր հղիության / 3 կենդանի ժամանակի յուրաքանչյուր պահին

Միջավայրը/ձևը՝ լուծույթ/ջուր

Կիրառման մեթոդը՝ ներքին, զոնդի միջոցով

Դեղաչափը (մգ/կգ)՝ 5

Հայտնաբերված նյութը՝ ընդհանուր ռադիոակտիվություն, ¹⁴C

Քիմիական պարունակության որոշումը՝ LSC

Ժամ (ժ.)

14 օր/30 ր. 14 օր/24ժ 19 օր/30 ր 19օր/24 ժ

Կոնցենտրացիան/քանակը(դեղաչափի %)

Մայրական պլազմա

12.4 0.32 13.9 0.32

Պլացենտա

3.8 0.14 3.3 0.32

Պտղային ջրեր

0.07 0.04 0.04 0.13

Ներարգանդային պտուղ

0.54 0.03 0.39 0.10

Լրացուցիչ տեղեկություններ

Մայրական արյուն, լյարդ, երիկամ, ձվարան, արգանդ նույնպես հետազոտվել են, սակայն արդյունքներն աղյուսակում չեն ընդգրկվել

Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր . 22 Բաժին
Հետազոտության համարը՝ 95703

Արտազատումը կաթի մեջ

Կենդանու տեսակը՝ առնետ

Կաթով կերակրման ամսաթիվը/ կենդանիների թիվը՝ 7/3 օր

Կերակրման կարգավիճակը՝ կերակրված

Միջավայրը/ձևը՝ լուծույթ/ջուր

Կիրառման մեթոդը՝ ներքին, զոնդի միջոցով

Դեղաչափը (մգ/կգ)՝ 5

Հայտնաբերված նյութը՝ ընդհանուր ռադիոակտիվություն, ¹⁴C

Քանակական պարունակության որոշումը՝ LSC

Ժամ [ժ]

1 2 4 6 8 24

Կոնցենտրացիան՝

Կաթ՝

0.6 0.8 1.0 1.1 1.3 0.4

Պլազմա՝

1.5 1.4 1.2 0.8 0.6 0.1

Կաթ/պլազմա՝

0.40 0.57 0.83 1.4 2.2 4.0

Նորածիններ

Լրացուցիչ տեղեկություններ

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.5.9 Դեղակինետիկա. Նյութափոխանակություն *In vivo*

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Սեռը (Ա/Ի)/կենդանիների թիվը՝ Կերակրման կարգավիճակը՝ կերակրված Միջավայրը/ձևը՝ Կիրառման մեթոդը՝ Դեղաչափը (մգ/կգ)՝ Ռադիոնուկլիդը՝ ¹⁴ C	Առնետներ՝ 4Ա Առնետներ՝ լուծույթ/ջուր Առնետներ՝ զոնդի միջոցով* Առնետներ՝ 5 մգ/կգ	Շներ՝ 3Էգ Շներ՝ Դեղապատիճներ Շներ՝ ներքին, դեղապատիճ* Շներ՝ 5 մգ/կգ	Մարդիկ՝ 8Ա Մարդիկ՝ 75 մգ դեղահատ Մարդիկ՝ ներքին, դեղահատ Մարդիկ՝ 75 մգ
---	--	--	---

Հատուկ ակտիվությունը՝ 2×10^5 Bq/մգ

Տեսակը	Նմուշը	Նմուշառման ժամանակը կամ շրջանը	Դեղաչափի %-ը նմուշում	Նմուշում նյութի %-ը			Հետազոտության համարը	Տեղակայումը ՀՏՓ-ում	
				Մայր	Ա1	Ա2		Հատոր	Բաժին
Առնետներ	Պլազմա	0.5 ժ	-	87.2	6.1	3.4	95076	26	
	Մեզ	0-24 ժ	2.1	0.6	2Ո	0.2			
	Լեղի	0-4 ժ	28.0	15.5	7.2	5.1			
	Կղանք	-	-	-	-	-			
Շներ	Պլազմա	0.5 ժ	-	92.8	2Ո	7.2	95082	26	
	Մեզ	0-24 ժ	6.6	6.4	2Ո	2Ո			
	Լեղի	0-4 ժ	32.0	28.5	2.8	2Ո			
	Կղանք	-	-	-	-	-			
Մարդիկ	Պլազմա	1 ժ	-	87.5	հետքեր	12.5	CD-102	42	
	Մեզ	0-24 ժ	5.5	2.4	2.9	2Ո			
	Լեղի	-	-	-	-	-			
	Կղանք	-	-	-	-	-			

Լրացուցիչ տեղեկություններ.

*-Ներդրվածայնային գործողություն լեղու հավաքման համար:
2Ո՝ չի որոշվել

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.5.13 Դեղակինետիկա. Արտազատում

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Կենդանու տեսակը	<u>Առնետ</u>			<u>Առնետ</u>			<u>Շուն</u>			<u>Շուն</u>		
Սեռը (Ա/Ի) / կենդանիների թիվը	4Ա			4Ա			3Ա			3Ա		
Կերակրման կարգավիճակը	չկերակրված			չկերակրված			չկերակրված			չկերակրված		
Միջավայրը/ձևը	լուծույթ ջուր ներքին			լուծույթ ֆիզիոլոգիական ներերակային			դեղապատիճ ներքին			լուծույթ ֆիզիոլոգիական ներերակային		
Կիրառման մեթոդը	10			5			10			5		
Դեղաչափը (մգ/կգ)	TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a		
Հայտնաբերված նյութը	LSC			LSC			LSC			LSC		
Քանակական պարունակության որոշումը	LSC			LSC			LSC			LSC		
Արտազատման ուղին	<u>Մեզ</u>	<u>Կղանք</u>	<u>Ընդհ</u>	<u>Մեզ</u>	<u>Կղանք</u>	<u>Ընդհ</u>	<u>Մեզ</u>	<u>Կղանք</u>	<u>Ընդհ</u>	<u>Մեզ</u>	<u>Կղանք</u>	<u>Ընդհ</u>
Ժամանակ												
0 - 24 ժ	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0 - 48 ժ	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0 - 72 ժ	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0 - 96 ժ	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102
Հետազոտության համարը՝	95102						95156					
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝	Հատոր 20, Բաժին						Հատոր 20, Բաժին					

Լրացուցիչ տեղեկություններ

a – ընդհանուր ռադիոակտիվություն, վերականգման տոկոսը, ¹⁴C

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.5.14 Դեղակինետիկա. արտազատում լեղու մեջ

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Կենդանու տեսակը
Սեռը (Ա/Ի) / կենդանիների թիվը
Կերակրման կարգավիճակը
Միջավայրը/ձևը

Կիրառման մեթոդը
Դեղաչափը (մգ/կգ)
Հայտնաբերված նյութը
Քանակական պարունակության որոշումը

Առնետ
4Ա
չկերակրված
լուծույթ
ջուր
ներքին
10
TRA^a
LSC

Առնետ
4Ա
չկերակրված
լուծույթ
ֆիզիոլոգիական
ներերակային
5
TRA^a
LSC

Արտազատման ուղին	<u>Լեղի</u>	<u>Մեզ</u>	<u>Ընդամենը</u>	<u>Լեղի</u>	<u>Մեզ</u>	<u>Ընդամենը</u> <u>ը</u>
Ժամանակը						
0-2 ժ	37	-	37	75	-	75
0-4 ժ	50	-	50	82	-	82
0-8 ժ	62	-	62	86	-	86
0-24 ժ	79	9	86	87	11	98
0-48 ժ	83	10	93	88	11	99

Հետազոտության համարը՝ 95106
Տեղակայումը ՀՏՓ-ում՝ Հատոր 20, Բաժին

a - ընդհանուր ռադիոակտիվություն, վերականգման տոկոսը, ¹⁴C

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.1 Թունաբանություն

Հետազոտության տեսակը	Տեսակը և ցեղը	Կիրառման մեթոդը	Համառոտագիր		ՊԼԳ համապատասխանությունը	Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium						
			Դեղաչափավորման տևողությունը	Դեղաչափերը (մգ/կգ ^a)		Թեստավորման տարածքը	Հետազոտ. համարը	Տեղակայումը Հատոր Բաժին				
Միանվագ դեղաչափի թունայնություն	Մկներ՝ CD-1	Զոնդի միջոցով Ներերակային	-	0, 1000, <u>2000</u> , 5000	Այո	Հովանավորի տարածք CRO	96046	1				
			-	0, <u>100</u> , 250, 500	Այո		96047	1				
	Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով Ներերակային	-	0, <u>1000</u> , 2000, 5000	Այո	Հովանավորի տարածք, CRO	96050	1				
			-	0, 100, <u>250</u> , 500	Այո		96051	1				
Կրկնվող դեղաչափի թունայնություն	Մկներ՝ CD-1	Դիետա	3 ամիս	0,62.5, <u>250</u> , 1000, 4000, 7000	Այո	Հովանավորի տարածք	94018	2				
			Առնետներ՝ Wistar	Դիետա	2 ամիս		0, <u>1000</u> , 2000, 4000	Ոչ	Հովանավորի տարածք	94019	3	
			Զոնդի միջոցով	2 ամիս	0, <u>500</u> , 1000, 2000		Ոչ	Հովանավորի տարածք	94007	3		
			Զոնդի միջոցով	3 ամիս	0, <u>200</u> , 600, 1800		Այո	Հովանավորի տարածք	94214	4		
	Շներ՝ Beagle	Դեղապատիճներ Դեղապատիճներ	1 ամիս	0, 10, <u>40</u> , 100	Այո	Հովանավորի տարածք	94020	6				
			9 ամիս	0, <u>5</u> , 20, 50	Այո		Հովանավորի տարածք	96041	7			
			Կապիկներ՝ Cynomolgus	Զոնդի միջոցով	5 օր		0, <u>500</u> , 1000	Ոչ	CRO	94008	8	
	Գենաթունայնություն	S. typhimurium և E. coli	in vitro	-	0, 500, 1000, 2500, 5000 մկգ/թասիկ	Այո	Հովանավորի տարածք	96718	9			
				Մարդու լիմֆոցիտներ	in vitro	-		0, 2.5, 5, 10, 20 և 40 մկգ/մլ	Այո	CRO	97634	9
				Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով	3 օր		0, 1000, 2000	Այո	Հովանավորի տարածք	96037	9

a – եթե այլ բան սահմանված չէ: Միանվագ դեղաչափի և կրկնվող դեղաչափի համար ամենաբարձր կողմնակի ազդեցության չհայտնաբերման մակարդակը ընդգծված է:
CRO-Contract research organization (պայմանագրային հետազոտող կազմակերպություն): Շարունակելի

2.6.7.1 Թունաբանություն

Համառոտագիր (Շարունակություն)

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Հետազոտության տեսակը	Տեսակը և ցեղը	Կիրառման մեթոդը	Դեղաչափավորման տևողությունը	Դեղաչափերը (մգ/կգ)	ՊԼԳ համապատասխանությունը	Թեստավորման տարածքը	Հետազոտության համարը	Տեղակայումը Հատոր Բաժին
Քաղցկեղածնություն	Մկներ՝ CD-1	Դիետա	21 ամիս	0, 0, 25, 100, 400	Այո	CRO	95012	10
	Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով	24 ամիս	0, 0, 25, 100, 400	Այո	ՀՏ	95013	12
Վերարտադրողական թունայնություն	Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով	a	0, 5, 30, 180	Այո	CRO	96208	14
	Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով	Ի. G6 - G15 ^b	0, 10, 100, 1000	Այո	ՀՏ CRO	94211	15
	Ճագարներ՝ NZW	Զոնդի միջոցով	Ի. G6 - G18 ^b	0, 1, 5, 25	Այո	ՀՏ	97028	16
Տեղային տանելիություն	Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով	Ի. G6 - L21 ^b	0, 7.5, 75, 750	Այո	ՀՏ	95201	17
	Ճագարներ՝ NZW	Մաշկային	1 ժամ	0, 15 մգ	Ոչ	ՀՏ	95015	18
Թունայնության այլ հետազոտություններ Անտիգենայնություն	Ծովա խոզուկներ	Ենթամաշկային	Շաբաթը մեկ, 3 շաբաթվա համար	0, 5 մգ	Ոչ	CRO	97012	18
Կողմնակի խառնուրդներ	Առնետներ՝ Wistar	Զոնդի միջոցով	2 շաբաթ	0, 1000, 2000	Այո	ՀՏ	97025	18

a – Արական՝ զուգավորումից 4 շաբաթ առաջ, Իգական՝ զուգավորումից 2 շաբաթ առաջ մինչև հղիության 7րդ օրը

b - G = Gestation Day (Հղիացման օր) L = Lactation Day (Լակտացիայի օր)

ՀՏ - Հովանավորի տարածք

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.2 Թունակինետիկա

Թունակինետիկական հետազոտության համառոտագիր

Թեստավորման նյութը՝
Curitol Sodium

<u>Հետազոտության տեսակը</u>	<u>Թեստ համակարգերը</u>	<u>Կիրառման մեթոդը</u>	<u>Դեղաչափերը (մգ/կգ)</u>	<u>ՊԼԳ համապատասխանությունը</u>	<u>Հետազոտության համարը</u>	<u>Տեղակայումը</u> <u>Հատոր Բաժին</u>
Միջակայքերի փնտրման եռամսյա հետազոտություն	Մկներ	Դիետա	62.5, 250, 1000, 4000, 7000	Այո	94018	2
Թունայնության երկշաբաթյա հետազոտություն	Առնետներ	Զոնդի միջոցով	500, 1000, 2000	Ոչ	94007	3
Թունայնության վեցամսյա հետազոտություն	Առնետներ	Զոնդի միջոցով	100, 300, 900	Այո	95001	5
Թունայնության մեկամսյա հետազոտություն	Շներ	Դեղապատիճներ	10, 40, 100	Այո	94020	6
Թունայնության իննամսյա հետազոտություն	Շներ	Դեղապատիճներ	5, 20, 50	Այո	96041	7
Քաղցկեղաճնության հետազոտություն	Մկներ	Դիետա	25, 100, 400	Այո	95012	10
Քաղցկեղաճնության հետազոտություն	Առնետներ	Զոնդի միջոցով	25, 100, 400	Այո	95013	12
Թունակինետիկական հետազոտություն	Ճագարներ	Զոնդի միջոցով	1, 5, 25	Ոչ	97231	16

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.3 Թունակինետիկա

Թունակինետիկական տվյալների
համառոտագիր

Թեստավորման նյութը՝
Curitol Sodium

Օրական դեղաչափը (մգ/կգ)	AUC (մկգ-ժամ/մլ)				Շներ ^c	Էզ ճագարներ ^b	Մարդիկ ^f
	Մկներ ^a		Առնետներ ^b				
	<u>Ա</u>	<u>Բ</u>	<u>Ա</u>	<u>Բ</u>			
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8			
40					10	273	
50					12		
62.5	35	40					
100	40	48	25 ^d , 20 ^e	27 ^d , 22 ^e	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			
900			200	190			
1000	2,103	1,870	250	240			
2000			327	321			
4000	4,975	3,987					
7000	8,241	7,680					

a – սննդակարգի մեջ

b – զոնդի միջոցով

c – դեղապատիճներ. արուները և էգերը միասին

d – վեցամսյա թունայնության հետազոտություն

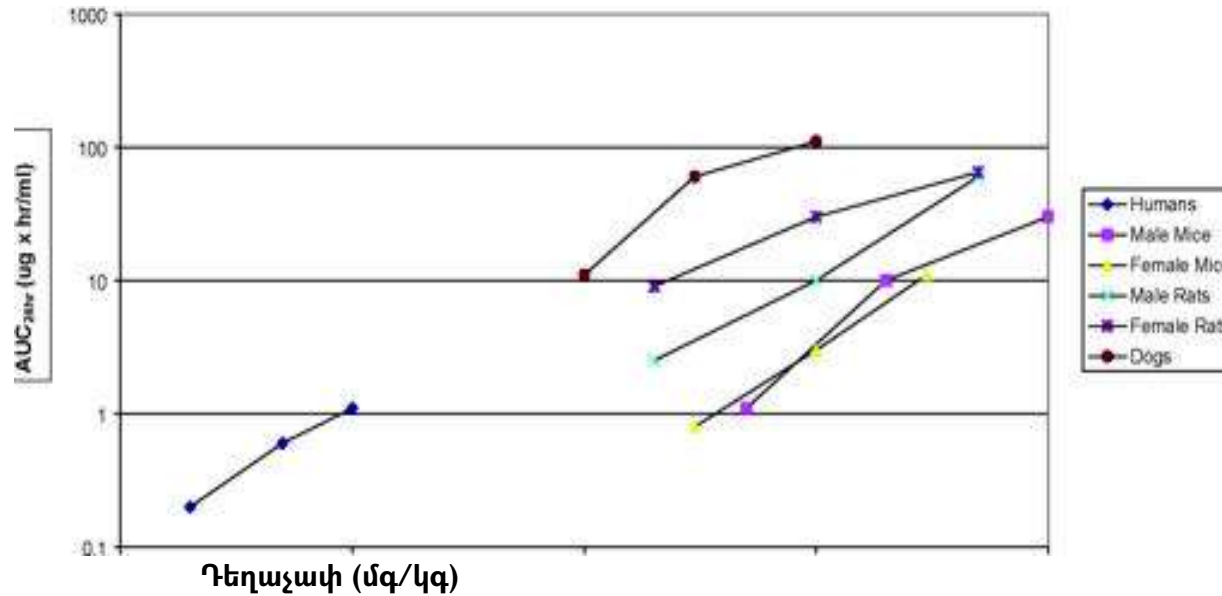
e – քաղցկեղածնության հետազոտություն

f – արձանագրություն 147-007

2.6.7.3 Թունակինետիկա

Թունակինետիկական տվյալների
համառոտագիր

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium



MM-180801-ի AUC_{24ժ} – ի վիճակագրական արժեքները մարդկանց մոտ 1, 2.5 և 5 մգ դեղաչափերով ներքին ընդունումից հետո համեմատած մկների մոտ քաղցկեղաձնության հետազոտության, առնետների մոտ 6-ամսյա և շների մոտ 9-ամսյա թունայնության հետազոտությունների տվյալների հետ:

ՕՐԻՆԱԿ

2.6.7.4 Թունաբանություն

Դեղանյութ

Թեստավորման նյութը՝ Curitol Sodium

Սերիայի համարը	Մաքրությունը (%)	Կողմնակի խառնուրդները ^a			Հետազոտության համարը	Հետազոտության տեսակը
		A	B	C		
ԱՌԱՋԱՐԿՎՈՂ ՄՊԵՑԻՖԻԿԱՑԻԱՆ	≥95	≤0.1	≤0.2	≤0.3		
LN125	98.2	0.1	0.1	0.2	94007 94008 96718	Միջակայքերի փնտրման ներքին ընդունմամբ երկշաբաթյա հետազոտություն առնետների վրա Միջակայքերի փնտրման ներքին ընդունմամբ հնգօրյա հետազոտություն կապիկների վրա Ames-ի թեստ
94NA103	99.1	0.2	0.1	0.2	96046 96050 94214 94020 97634	Միանվագ ներքին ընդունմամբ դեղաչափի հետազոտություն մկների վրա Միանվագ ներքին ընդունմամբ դեղաչափի հետազոտություն առնետների վրա Ներքին ընդունմամբ եռամսյա հետազոտություն առնետների վրա Ներքին ընդունմամբ մեկամսյա հետազոտություն շների վրա Մարդու լիմֆոցիտների քիմիական անալիզ in vitro
95NA215	97.3	0.1	0.3	0.1	96047 96051 96037 94211 97028	Միանվագ ներերակային դեղաչափի հետազոտություն մկների վրա Միանվագ ներերակային դեղաչափի հետազոտություն առնետների վրա Միկրոնուկլեոս թեստ առնետների վրա Սաղմնապտղային զարգացման հետազոտություն առնետների վրա Սաղմնապտղային զարգացման հետազոտություն ճագարների վրա
95NB003	94.6	0.2	0.3	0.4	94019 97012	Երկշաբաթյա ախորժակի հետազոտություն առնետների վրա Անտիգենայնության հետազոտություն գերմանամկների վրա
96NB101	99.0	0.4	0.1	0.0	94018 95001 95002 95012 95013 96208 95015	Միջակայքերի փնտրման եռամսյա սննդակարգային հետազոտություն մկների վրա Վեցամսյա ներքին ընդունմամբ հետազոտություն առնետների վրա Մեկ տարի ներքին ընդունմամբ հետազոտություն շների վրա Քաղցկեղածնության սննդակարգային հետազոտություն մկների վրա Քաղցկեղածնության ներքին ընդունմամբ հետազոտություն առնետների վրա Պտղաբերության և վաղ սաղմնային զարգացման հետազոտություն առնետների վրա Մաշկային գրգռվածության հետազոտություն ճագարների վրա

a – Տոկոսային սահման