

Приложение № 4 към чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "в"

Модул 3: Химико-фармацевтична и биологична документация за лекарствени продукти, съдържащи химични и/или биологични активни вещества

I. Общото съдържание на модул 3 е, както следва:

3.1. Съдържание на модул 3

3.2. Данни

3.2.S. Активно вещество

3.2.S.1. Обща информация

3.2.S.1.1. Номенклатура

3.2.S.1.2. Структура

3.2.S.1.3. Общи свойства

3.2.S.2. Производство

3.2.S.2.1. Производител(и)

3.2.S.2.2. Описание на производствения процес и контрола по време на производството

3.2.S.2.3. Контрол на материалите

3.2.S.2.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти

3.2.S.2.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес

3.2.S.2.6. Разработване на производствения процес

3.2.S.3. Охарактеризиране

3.2.S.3.1. Структура и други характеристики

3.2.S.3.2. Примеси

3.2.S.4. Контрол на активното вещество

3.2.S.4.1. Спецификация

3.2.S.4.2. Аналитични методики

3.2.S.4.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.S.4.4. Анализ на партиди

3.2.S.4.5. Обосноваване на спецификацията

3.2.S.5. Стандартни вещества или сравнителни материали

3.2.S.6. Система опаковка-затваряне

3.2.S.7. Стабилност

3.2.S.7.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

3.2.S.7.2. Протокол за изпитване за стабилност след разрешаване за употреба/регистрация и задължения, свързани със стабилността

3.2.S.7.3. Данни за стабилност

3.2.P. Лекарствен продукт

3.2.P.1. Описание и състав на лекарствения продукт

3.2.P.2. Фармацевтично разработване

3.2.P.2.1. Съставки на лекарствения продукт

3.2.P.2.1.1. Активно вещество

3.2.P.2.1.2. Помощни вещества

3.2.P.2.2. Лекарствен продукт

3.2.P.2.2.1. Разработване на лекарствения продукт

3.2.P.2.2.2. Излишъци

3.2.P.2.2.3. Физикохимични и биологични свойства

3.2.P.2.3. Разработване на производствения процес

3.2.P.2.4. Система опаковка-затваряне

3.2.P.2.5. Микробиологични особености

- 3.2.P.2.6. Съвместимост
- 3.2.P.3. Производство
 - 3.2.P.3.1. Производител(и)
 - 3.2.P.3.2. Производствена рецепта
 - 3.2.P.3.3. Описание на производствения процес и контрола по време на производството
 - 3.2.P.3.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти
 - 3.2.P.3.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес
- 3.2.P.4. Контрол на помощните вещества
 - 3.2.P.4.1. Спецификации
 - 3.2.P.4.2. Аналитични методики
 - 3.2.P.4.3. Валидиране на аналитичните методики
 - 3.2.P.4.4. Обосноваване на спецификациите
 - 3.2.P.4.5. Помощни вещества от човешки или животински произход
 - 3.2.P.4.6. Нови помощни вещества
- 3.2.P.5. Контрол на лекарствения продукт
 - 3.2.P.5.1. Спецификация(и)
 - 3.2.P.5.2. Аналитични методики
 - 3.2.P.5.3. Валидиране на аналитичните методики
 - 3.2.P.5.4. Анализ на партиди
 - 3.2.P.5.5. Охарактеризиране на примеси
 - 3.2.P.5.6. Обосноваване на спецификациите
- 3.2.P.6. Стандартни вещества или сравнителни материали
- 3.2.P.7. Система опаковка-затваряне
- 3.2.P.8. Стабилност
 - 3.2.P.8.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение
 - 3.2.P.8.2. Протокол за изпитване за стабилност след разрешаването за употреба/регистрацията и задължения във връзка със стабилността
 - 3.2.P.8.3. Данни за стабилност

3.2.A. Приложения

- 3.2.A.1. Помещения и оборудване
- 3.2.A.2. Оценка на безопасността във връзка със странични агенти
- 3.2.A.3. Помощни вещества

3.2.R. Регионална информация

- 3.2.R.1. Схема за валидиране на производствения процес на лекарствения продукт
- 3.2.R.2. Медицински изделия (представляващи част от крайния продукт)
- 3.2.R.3. Сертификат(и) за съответствие

3.2.R.4. Лекарствени продукти, които съдържат или в чийто процес на производство се използват материали от животински и/или човешки произход

3.3. Библиография

II. Основни принципи и изисквания

1. Представените химични, фармацевтични и биологични данни за активните вещества и за крайния лекарствен продукт трябва да обхващат цялата съществена информация относно разработването, производствения процес, охарактеризирането и свойствата, действията и изискванията за контрол на качеството и за стабилността, както и описание на състава и формата на предлагане на крайния лекарствен продукт.

2. Информацията се представя в две основни части: част 3.2.S - за активните вещества, и част 3.2.P - за крайния лекарствен продукт. Когато лекарственият продукт съдържа повече от едно активно вещество, в част 3.2.S се представя пълна информация за всяко активно вещество поотделно.

3. В този модул се представя подробна информация за изходните материали и суровините, използвани по време на производството на активните вещества, и за помощните вещества, включени в производствената рецепта на крайния лекарствен продукт.

4. Всички процедури и методи, използвани за производството и контрола на активните вещества и крайния лекарствен продукт, се описват достатъчно подробно, така че да могат да бъдат възпроизведени при контролните изпитвания, провеждани по искане на Изпълнителната агенция по лекарствата. Всички методики за изпитване трябва да съответстват на актуалното състояние на научния прогрес и трябва да са валидирани. Представят се и резултатите от проучванията във връзка с валидирането. При методики за изпитване, включени в Европейската фармакопея, описанието на методиката се замества с точното ѝ посочване в съответната монография или обща глава на фармакопеята, ако там методиката е описана достатъчно подробно.

5. Монографиите на Европейската фармакопея се прилагат за всички вещества, препарати и лекарствени форми, които са включени в нея. За другите вещества всяка държава членка може да изисква спазване на националната си фармакопея.

Когато даден материал, включен в Европейската фармакопея или във фармакопея на държава членка, е произведен по начин, вследствие на който е възможно да съдържа примеси, които не се контролират в монографията на фармакопеята, тези примеси и максималните им допустими граници трябва да се обявят и трябва да се опише подходяща методика за изпитването им. В случаите, когато спецификация, съдържаща се в монография на Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава членка, може да се окаже недостатъчна за осигуряване на качеството на веществото, Изпълнителната агенция по лекарствата може да изиска от притежателя на разрешението за употреба по-подходящи спецификации.

При аналитични методики, включени в Европейската фармакопея, описанието във всеки раздел може да бъде заменено с точното им посочване в съответната монография(и) или обща(и) глава(и) на фармакопеята, ако там методиките са описани достатъчно подробно.

6. В случай че изходен материал, суровина, активно вещество или помощно вещество не са описани нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопея на държава членка, би могло да се приеме съответствие с монография от фармакопеята на трета държава. В такива случаи заявителят представя копие от монографията, придружено с превод, ако е необходим, и валидиране на аналитичните методики, съдържащи се в монографията.

7. Когато за активно вещество, изходен материал, суровина или помощно вещество има актуален Сертификат за съответствие на монография на Европейската фармакопея, издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата, заявителят трябва да го представи в съответния раздел на този модул на досието. Тези сертификати заместват данните в съответните раздели на модул 3 от досието, ако производителят на съответния материал писмено е уверил заявителя, че производственият процес не е променен след издаване на сертификата за съответствие. В случай че сертификатът за съответствие съдържа твърде малко информация (напр. за стабилността), може да е необходимо в досието да бъде представена допълнителна информация. Когато се използва сертификат за съответствие за стерилно активно вещество, в досието трябва да бъдат включени данни за процеса за стерилизация, използван при производството му, и съответното валидиране на процеса.

8. За добре определено активно вещество подробното описание на производствения процес, описанието на контрола на качеството по време на производство и валидирането на процесите могат да бъдат представени в Изпълнителната агенция по лекарствата директно от производителя на активното вещество в отделен документ (основно досие на активното вещество, ASMF). В такъв случай производителят трябва да предостави на заявителя на лекарствения продукт всички данни, които може да са необходими на последния, за да поеме отговорността за лекарствения продукт. В раздел 3.2.S на досието заявителят трябва да представи

копие от най-новата версия на отворената част на основното досие на активното вещество, като тя трябва да е идентична с тази, представена в Изпълнителната агенция по лекарствата от производителя на активното вещество. Производителят трябва да е потвърдил писмено на заявителя, че гарантира постоянство на качеството на партидите и няма да променя производствения процес и спецификациите, без да уведоми заявителя. За промяна се представя заявление в Изпълнителната агенция по лекарствата, заедно със съответните документи и данни.

9. В случай че се използват материали, произхождащи от преживни животни, на всеки етап от производствения процес заявителят трябва да докаже съответствието на използваните материали с актуалното "Ръководство относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарна медицина", публикувано от Европейската комисия в "Официален вестник" на Европейския съюз. Доказването на съответствие с гореспоменатото ръководство може да се извърши или като се представи (за предпочитане) съответният Сертификат за съответствие на монография на Европейската фармакопея относно спонгиформните енцефалопатии, издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата, или като се представят научни данни за потвърждаване на съответствието.

10. За странични агенти се представя информация, в която се оценява рискът по отношение на потенциално замърсяване със странични агенти (вируси или други) съгласно съответните ръководства и съответните общи глави и обща монография на Европейската фармакопея.

11. Цялата специална апаратура и оборудване, които могат да се използват на който и да е етап от производствения процес и при контрола на лекарствения продукт, се описват достатъчно подробно.

12. В случай че лекарственият продукт съдържа медицински изделия, ако е приложимо, се представя SE маркировката, изискваща се за медицинските изделия съгласно законодателството на Европейската общност.

13. До името на всеки раздел на част 3.2.S се посочват името на активното вещество, за което се отнася съответният раздел, и неговият производител. До името на всеки раздел на част 3.2.P се посочват името на лекарствения продукт, за който се отнася разделът, и съответната лекарствена форма. До името на раздел 3.2.A.1 в скоби се посочват името на продукта и производителят, за които се отнасят данните. Раздел 3.2.A.1 се изисква само за биологични продукти. До името на раздел 3.2.A.2 се посочват името на продукта, лекарствената форма и производителят.

В модул 3 на досието специално внимание се отделя на следните елементи:

3.2.S. Активно вещество

3.2.S.1. Обща информация

3.2.S.1.1. Номенклатура

Информацията относно номенклатурата на активното вещество включва препоръчаното международно непатентно име; фармакопейно име (в Европейската фармакопея или, ако в нея няма - в друга фармакопея), химично име/имена; фирмен или лабораторен код; други непатентни имена; регистрационен номер съгласно Chemical Abstract service (CAS №).

3.2.S.1.2. Структура

Представят се съответната структурна формула, включително относителна и абсолютна стереохимична формула, молекулна формула и относителна молекулна маса.

3.2.S.1.3. Общи свойства

Трябва да бъдат посочени физикохимичните и другите свойства на активното вещество, напр. външен вид, цвят, физично състояние, полиморфизъм, разтворимост, профили на разтваряне, рН и рКа, точки на топене и/или кипене, хигроскопичност и др., включително биологичната активност при биологични лекарствени продукти.

3.2.S.2. Производство

Описанието на производствения процес на активното вещество представя задължението, което поема заявителят по отношение на производството на активното вещество. За да се опишат адекватно производственият процес и неговият контрол, следва да се представи подходяща информация съгласно ръководствата, публикувани от Европейската агенция по лекарствата. В случай, че наличието на потенциално патогенни странични агенти е неизбежно, съответният материал се използва само ако по-нататъшната обработка в производствения процес осигурява елиминирането и/или инактивирането им, което трябва да е валидирано.

3.2.S.2.1. Производител(и)

Представят се имената, адресите и отговорностите на всеки производител, включително на подизпълнителите, както и на всяко място на производство или място, на което се извършват производство и изпитвания.

3.2.S.2.2. Описание на производствения процес и контрола по време на производството

3.2.S.2.3. Контрол на материалите

Всички материали, необходими за производството на активното вещество (напр. суровини, изходни материали, разтворители, реактиви, катализатори), трябва да са изброени, като е посочено мястото на всеки материал в производствения процес и е представена информация относно качеството и контрола на тези материали. Трябва да бъде представена информация, показваща, че материалите отговарят на стандарти, съответстващи на предназначението им.

За биологични лекарствени продукти се прилагат следните допълнителни изисквания:

Описват се и се документират произходът и историята на изходните материали.

Заявителят следва да покаже, че активното вещество отговаря на актуалното "ръководство относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти", публикувано от Европейската комисия в "Официален вестник" на Европейския съюз.

Когато се използват клетъчни банки, трябва да бъде показано, че характеристиките на клетките са останали непроменени след броя субкултивирания, използвани за производството, както и при по-голям от използвания брой субкултивирания.

Посевните материали, клетъчните банки, сборните плазма или серум и другите материали от биологичен произход, а доколкото е възможно, и материалите, от които те се получават, трябва да се изпитват за странични агенти.

Ако наличието на потенциално патогенни странични агенти не може да бъде предотвратено, съответният материал може да се използва само ако по-нататъшната обработка осигурява елиминирането и/или инактивирането им, което трябва да е валидирано.

Винаги когато е възможно, производството на ваксини се основава на система от посевни серии и на установени клетъчни банки. За бактериалните и вирусните ваксини характеристиките на инфекциозния агент трябва да се доказват на посевния материал. При живите ваксини освен това трябва да се докаже стабилността на атенюирането на посевния материал; ако това доказателство не е достатъчно, атенюирането трябва да се доказва и на етапа на производство.

За лекарствените продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма, произходът, критериите и процедурите за събиране, транспортиране и съхранение на изходния материал трябва да бъдат описани и документирани в съответствие с изискванията, описани в приложение № 4.1.

Трябва да бъдат описани производствените помещения и оборудване.

3.2.S.2.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти

Трябва да се представят изпитванията със съответните критерии за приемане (с обосновка, включително експериментални данни), които се провеждат на всеки критичен етап на

производствения процес, за да се осигури контрол на процеса. Представя се информацията относно качеството и контрола на междинните продукти.

3.2.S.2.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес

Включва се информацията от изпитванията за валидиране и/или оценка на процеса. Задължително се включват данните от изпитванията за валидиране и/или оценка на асептичното производство и стерилизацията.

Данните от валидирането и оценката на отстраняването и/или инактивирането на вируси се представят в приложение 3.2.A.2 на модул 3.

3.2.S.2.6. Разработване на производствения процес

Представя се описание и обсъждане на значителните промени на производствения процес и/или на мястото на производство на активното вещество, направени по време на разработването (т.е. отнасящи се до активното вещество, използвано за производство на партидите за неклиничните и клиничните изпитвания, при увеличаване капацитета на процесите, за производство на пилотните и, ако има такива, на партидите с предлаганата производствена големина).

3.2.S.3. Охарактеризиране

3.2.S.3.1. Структура и други характеристики

Представят се данни за структурата и други характеристики на активното вещество.

Трябва да бъде представено потвърждение на структурата на активното вещество въз основа напр. на пътя на синтез и физикохимични и/или имунохимични и/или биологични методи.

3.2.S.3.2. Примеси

Примесите трябва да бъдат обявени, идентифицирани и квалифицирани съгласно изискванията на съответните монографии и общи глави на Европейската фармакопея. Описват се потенциалните примеси, произлизащи от начина на синтез, и потенциалните примеси, които могат да се получат при производството, пречистването и съхранението, включително разпадните продукти, както и аналитичните методики за изпитването им.

3.2.S.4. Контрол на активното вещество

3.2.S.4.1. Спецификация

Представя се спецификацията на заявителя за рутинен контрол на активното вещество.

3.2.S.4.2. Аналитични методики

Представят се аналитичните методики на заявителя за изпитване на активното вещество.

3.2.S.4.3. Валидиране на аналитичните методики

Представя се информацията за валидирането на аналитичните методики за изпитване на активното вещество, включително експериментални данни.

3.2.S.4.4. Анализ на партиди

Представят се резултатите от контрола, проведен върху отделни партиди, и описание на съответните партиди (дата и място на производство, големина на партидите и предназначението им, включително за предклинични и клинични изпитвания).

3.2.S.4.5. Обосноваване на спецификацията

Обосновава се изборът на спецификацията на активното вещество.

3.2.S.5. Стандартни вещества или сравнителни материали

Сравнителните препарати и стандартните вещества се посочват и описват подробно. Където е приложимо, се използват химичните и биологичните сравнителни материали на Европейската фармакопея.

3.2.S.6. Система опаковка-затваряне

Представя се описание на системата от опаковката и нейното затваряне, както и техните спецификации.

3.2.S.7. Стабилност

3.2.S.7.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

Трябва да се обобщят видовете проведени изпитвания, използваните протоколи и резултатите от изпитванията. В заключението се посочват условията за съхранение, както и срокът, след който е необходимо повторно изпитване, или срокът на годност, обосновани с резултатите от изпитванията за стабилност.

3.2.S.7.2. Протокол за изпитване за стабилност след разрешаването за употреба/регистрацията и задължения, свързани със стабилността

3.2.S.7.3. Данни за стабилност

В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информация за аналитичните методики, използвани за получаване на данните, както и валидирането на тези методики.

3.2.P. Лекарствен продукт

3.2.P.1. Описание и състав на лекарствения продукт

Представя се описание на крайния лекарствен продукт и неговия състав. Информацията включва описание на лекарствената форма и състава с всички съставки на крайния лекарствен продукт, тяхното количество за единица, както и функциите на съставките:

а) активните вещества;

б) съставките на помощните вещества, независимо от тяхното естество и използваното количество, включително оцветителите, консервантите, адювантите, стабилизаторите, съгъстителите, емулгаторите, подобряващите вкуса и аромата вещества и др.;

в) съставките от външното покритие на лекарствени продукти, предназначени да бъдат погълнати или приложени по друг начин на пациента (твърди, меки и ректални капсули, обвити и филмирани таблетки и др.);

г) освен тези данни се представят и съответни данни за вида на опаковката и където е необходимо, начинът на нейното затваряне, заедно с данни за изделията, с които лекарственият продукт ще се използва или прилага и които ще се доставят с лекарствения продукт.

Съставките на лекарствените продукти се обявяват по следния начин:

а) веществата, включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени там, в националната фармакопея на някоя от държавите членки - чрез заглавието на въпросната фармакопейна монография с посочване на фармакопеята;

б) останалите вещества - чрез международното непатентно име (INN), препоръчано от Световната здравна организация, или ако няма такова - точното научно обозначение; веществата, които нямат международно непатентно име или точно научно обозначение, се описват чрез посочване как и от какво са произведени, допълнено, ако е необходимо, с други важни подробности;

в) оцветителите - чрез "Е" кода за съответното вещество, посочен в приложение № 7 на Наредба № 8 от 2002 г. за изискванията към използване на добавки в храните (ДВ, бр. 44 от 2002 г.).

В зависимост от лекарствената форма количеството на всяко активно вещество в крайния лекарствен продукт се посочва чрез масата или броя единици биологична активност, изразени за дозова единица или за единица маса или обем.

Активните вещества, които са включени под формата на съединения или производни, се изразяват количествено чрез масата на съответното съединение или производно (напр. сол, естер), и ако е уместно - чрез масата на активната(ите) част(и) на молекулата (напр. база, киселина).

За лекарствени продукти, съдържащи активно вещество, което за първи път е предмет на заявление за разрешаване за употреба на територията на която и да е от държавите членки, количественото съдържание на активното вещество, ако то е сол или хидрат, трябва да бъде изразявано чрез масата на активната(ите) част(и) на молекулата. За едно и също активно

вещество количественото му съдържание във всички лекарствени продукти, получаващи впоследствие разрешение за употреба в някоя от държавите членки, трябва да бъде изразено по същия начин както при първия разрешен продукт.

Единиците за биологична активност се използват за вещества, които не могат да бъдат химично дефинирани. Когато Световната здравна организация е определила международна единица за биологична активност, се използва тази единица. Когато не е определена международна единица за биологична активност, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да дават еднозначна информация за активността на веществата, като ако е приложимо, се използват единиците на Европейската фармакопея.

3.2.P.2. Фармацевтично разработване

Този раздел трябва да съдържа информация относно изследванията за разработване, проведени, за да се установи, че съставът, лекарствената форма, производствената рецепта, производственият процес, системата от опаковката и нейното затваряне, микробиологичните характеристики и указанията за употреба са подходящи за планираното приложение, посочено в документацията към заявлението за разрешаване за употреба.

Изследванията, описани в настоящата глава, се различават от рутинните контролни изпитвания, които се извършват съгласно спецификациите. Определят се и се описват критичните параметри на производствената рецепта и особеностите на производствения процес, които може да повлияят на възпроизводимостта на партидите, действието на лекарствения продукт и неговото качество. Когато е подходящо, се дават препратки към допълнителни подкрепящи данни в съответните части от модул 4 (доклади от неклинични изпитвания) и модул 5 (доклади от клинични изпитвания) на документацията към заявлението за разрешаване за употреба.

3.2.P.2.1. Съставки на лекарствения продукт

3.2.P.2.1.1. Активно вещество

Представя се документация за съвместимостта на активното вещество с помощните вещества, както и основните физикохимични характеристики на активното вещество (напр. съдържание на вода, разтворимост, разпределяне по големина на частиците, полиморфизъм и др.), които са от значение за действието на крайния лекарствен продукт, а ако продуктът съдържа няколко активни вещества - и съвместимостта между различните активни вещества.

3.2.P.2.1.2. Помощни вещества

Обосновава се изборът на помощните вещества, особено по отношение на концентрацията им и характеристиките, които могат да окажат влияние върху действието на лекарствения продукт в съответствие с изпълняваните от тях функции.

3.2.P.2.2. Лекарствен продукт

3.2.P.2.2.1. Разработване на лекарствения продукт

Описва се разработването на крайния продукт, като се вземат предвид предложените пъти на въвеждане и употребата.

3.2.P.2.2.2. Излишъци

Обосновават се всички излишъци в производствената(ите) рецепта(и).

3.2.P.2.2.3. Физикохимични и биологични свойства

Разглеждат се всички физикохимични и биологични параметри, които имат отношение към действието на крайния продукт.

3.2.P.2.3. Разработване на производствения процес

Обсъжда се изборът и оптимизирането на производствения процес, както и различията между производствения(ите) процес(и), които са използвани за производството на партидите за основните клинични изпитвания, и процеса, който се използва за производството на предлагания краен лекарствен продукт.

3.2.P.2.4. Система опаковка-затваряне

Представя се информация за пригодността на системата от опаковката и нейното затваряне по отношение на съхранението, транспортирането и употребата на лекарствения продукт. Взема се предвид и възможното взаимодействие между лекарствения продукт и опаковката.

3.2.P.2.5. Микробиологични особености

Микробиологичните параметри на лекарствена форма при нестерилни и стерилни продукти трябва да са в съответствие с Европейската фармакопея и да са документирани съгласно нейните предписания.

Трябва да бъдат разгледани микробиологичните особености на лекарствената форма и изборът и ефикасността на консервиращата система при продукти, съдържащи антимикробни консерванти. При стерилни продукти трябва да се обсъди пригодността на системата от опаковката и нейното затваряне да предотвратява микробно замърсяване.

3.2.P.2.6. Съвместимост

Представя се информация за съвместимостта на крайния лекарствен продукт с разтворителя (ите), разредителя(ите) или дозиращите изделия, подкрепяща информацията за продукта.

3.2.P.3. Производство

3.2.P.3.1. Производител(и)

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всички места на производство или места, на които се извършват производство и изпитвания.

3.2.P.3.2. Производствена рецепта

Представя се производствената рецепта, съдържаща списък на всички съставки, които се използват в производствения процес на лекарствената форма, техните количества за партида, включително излишъците, и препратка към стандартите за тяхното качество.

3.2.P.3.3. Описание на производствения процес и контрола по време на производството

Описанието на начина на производство трябва да е представено така, че да дава в достатъчна степен информация за естеството на операциите и да включва най-малко следното:

а) посочват се различните етапи от производството, включително контролът на процеса и съответните критерии за приемане, така че да може да се направи оценка дали използваните за производството на лекарствената форма процеси биха могли да доведат до неблагоприятна промяна в съставките на продукта;

б) при непрекъснат производствен процес се представя пълна информация относно прилаганите мерки за осигуряване на хомогенността на крайния лекарствен продукт;

в) за стерилните лекарствени продукти - подробни данни относно процеса на стерилизация и/или използваните асептични процедури.

3.2.P.3.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти

Включват се данни за контролните изпитвания на продукта, които се провеждат на междинен етап от производствения процес, за да се осигури постоянство при производството.

Тези изпитвания са необходими за проверка на съответствието на лекарствения продукт с производствената рецепта, в случай че заявителят по изключение предлага аналитичен метод за изпитване на крайния лекарствен продукт, който не включва количествено определяне на всички активни вещества (или на всички съставки на помощните вещества, които подлежат на същите изисквания като активните вещества). Същото се отнася за случаите, в които контролът на качеството на крайния лекарствен продукт включва по необходимост контролните изпитвания по време на производството, особено когато лекарственият продукт е дефиниран главно чрез начина си на производство.

3.2.P.3.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес

Представят се описание и резултати от експерименталните изследвания за валидиране на критичните етапи и критичните изпитвания в процеса на производство, особено когато се използва нестандартен метод на производство.

3.2.P.4. Контрол на помощните вещества

Изброяват се всички материали, необходими за производството на помощните вещества, като се посочва мястото на всеки материал в производствения процес. Представя се информация относно качеството и контрола на тези материали.

Представя се информация, която да показва, че материалите отговарят на подходящи стандарти с оглед на предназначението им.

Оцветителите при всички случаи трябва да отговарят на изискванията на Наредба № 8 от 2002 г. за изискванията към използване на добавки в храните.

3.2.P.4.1. Спецификации

За всяко помощно вещество се представят подробни спецификации.

3.2.P.4.2. Аналитични методики

Аналитичните методики се описват.

3.2.P.4.3. Валидиране на аналитичните методики

Представя се информация за валидирането на аналитичните методики, използвани за изпитване на помощните вещества, включително експериментални данни.

3.2.P.4.4. Обосноваване на спецификациите

3.2.P.4.5. Помощни вещества с човешки или животински произход

Трябва да бъде представена информация относно странични агенти (подробна информация се представя в приложение 3.2.A.2 на модул 3)

По отношение на специалните мерки за предотвратяване предаването на животински спонгиформни енцефалопатии заявителят трябва да представи доказателства, включително и за помощните вещества, че лекарственият продукт е произведен в съответствие с актуалното "Ръководство относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти", публикувано от Европейската комисия в "Официален вестник" на Европейския съюз.

Доказването на съответствие с горепосоченото ръководство може да се постигне или чрез представяне на Сертификат за съответствие на монографията на Европейската фармакопея относно спонгиформните енцефалопатии (за предпочитане), или чрез представяне на научни данни в потвърждение на съответствието.

3.2.P.4.6. Нови помощни вещества

За всяко помощно вещество, което се използва за пръв път в лекарствен продукт или чрез нов път на въвеждане, се представя документация, която съдържа подробната химична, фармацевтична и биологична информация за веществото, включително подробни данни за производството, охарактеризирането и контрола с препратки към съответните данни за безопасност (неклинични и клинични). Тази документация се изготвя, като се спазва форматът, описан в част 3.2.S за активното вещество.

Подробната информация се представя в приложение 3.2.A.3 на модул 3.

Информацията за новото помощно вещество може да се представи като самостоятелен документ. Когато заявителят е различен от производителя на съответното ново помощно вещество, този документ следва да бъде предоставен на заявителя за представяне на компетентния орган (Изпълнителната агенция по лекарствата).

Включват се препратки към модул 4 от досието, където се представя допълнителна информация относно изпитванията за токсичност, проведени с новото помощно вещество.

Данните от клиничните изпитвания се представят в модул 5.

3.2.P.5. Контрол на лекарствения продукт

За контрола на крайния лекарствен продукт партида от лекарствен продукт е количеството, състоящо се от всички единици на лекарствената форма, които са произведени от едно и също изходно количество материал и са били подложени на една и съща серия от производствени и/или стерилизационни операции, или в случаите на непрекъснат производствен процес - всички единици, произведени за определен период от време.

Максималното допустимо отклонение от съдържанието на активното вещество в крайния лекарствен продукт трябва да не превишава ± 5 процента по време на производството, ако няма достатъчно основание за по-голямо отклонение.

В изброените по-долу раздели се представя подробна информация за спецификациите (за освобождаване и за срока на годност), обосноваване на избора им, методите за анализ и тяхното валидиране.

3.2.P.5.1. Спецификация(и)

Представят се спецификациите при освобождаване и за срока на годност на лекарствения продукт.

3.2.P.5.2. Аналитични методики

3.2.P.5.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.P.5.4. Анализ на партиди

Представят се резултатите от анализ на партиди и описание на съответните партиди.

3.2.P.5.5. Охарактеризиране на примеси

3.2.P.5.6. Обосноваване на спецификациите

3.2.P.6. Стандартни вещества или сравнителни материали

Препаратите за сравнение и стандартите, които се използват за изпитване на крайния лекарствен продукт, се посочват и се описват подробно, ако не са описани в раздел 3.2.S.5.

3.2.P.7. Система опаковка-затваряне

Описва се системата от опаковка и нейното затваряне, включително идентичността на всеки материал за изработване на първичната опаковка, и се представят спецификациите им. Спецификациите трябва да включват описание, идентификация и критични размери, където е уместно. Където е подходящо, се включват нефармакопейни методи със съответното валидиране.

За компонентите на вторичната опаковка, които не изпълняват определени функции, се представя само кратко описание. За компонентите на вторичната опаковка, които изпълняват определени функции, се представя допълнителна информация.

3.2.P.8. Стабилност

3.2.P.8.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

Обобщават се видовете проведени изпитвания, използваните протоколи и резултатите от изпитванията. Заключението трябва да съдържа предложение за срок на годност и условия за съхранение, включително на насипния продукт, след отваряне, след разтваряне/разреждане/супендиране (където е приложимо), обосновано с резултати от изпитванията за стабилност.

3.2.P.8.2. Протокол за изпитване за стабилност след разрешаване за употреба/регистрация и задължения във връзка със стабилността

3.2.P.8.3. Данни за стабилност

В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информацията относно аналитичните методики, използвани за получаване на данните, и валидирането на тези методики; при ваксини, когато е необходимо, се представят данни за кумулативната им стабилност, т.е. данни за стабилност на партиди краен продукт, при производството на които са използвани изходни материали, активни вещества и междинни продукти, които на всеки етап са съхранявани за максималния предложен срок.

3.2.A. Приложения

3.2.A.1. Помещения и оборудване

Това приложение се представя само при биологични лекарствени продукти и съдържа:

а) диаграма, представяща производствената последователност, включително движението на суровините, персонала, отпадъците и междинните продукти към и от производствените зони. Следва да бъде представена информация и за зоните и помещенията в съседство с производствените, които може да са от значение за осигуряване качеството на продукта;

б) информация за всички други продукти (одобриени или в процес на разработване), които се произвеждат или обработват в същите зони и помещения като продукта, за който се отнася заявлението за разрешаване за употреба;

в) обобщено описание на оборудването, влизащо в контакт с продукта, и неговата употреба (дали се използва и за други цели или единствено за този продукт); информация за подготовката, почистването, стерилизацията и съхранението на посоченото оборудване и материали;

г) информация за процедурите (напр. почистване и планиране на производствения график) и конструктивните характеристики на помещенията и съоръженията (напр. класификация на зоните) за предотвратяване на замърсяване и кръстосано замърсяване на зоните и оборудването, където се извършват действия за приготвяне на клетъчни банки и производство на продукт.

3.2.A.2. Оценка на безопасността във връзка със странични агенти

В този раздел се представя информация и оценка на риска по отношение на потенциално замърсяване със странични агенти.

3.2.A.3. Помощни вещества

3.2.R. Регионална информация

3.2.R.1. Схема за валидиране на производствения процес на лекарствения продукт

3.2.R.2. Медицински изделия (представляващи част от лекарствения продукт)

3.2.R.3. Сертификат(и) за съответствие на монографии на Европейската фармакопея - за химична чистота и микробиологично качество, за стерилни активни вещества, за растителни вещества и препарати, TSE и комбинирани сертификати за съответствие, в зависимост от случая.

3.2.R.4. Лекарствени продукти, които съдържат или в чийто процес на производство се използват материали от животински и/или човешки произход

За всички заявления трябва да се попълни таблица А - "Материали от животински произход, попадащи в обхвата на ръководството относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти".

Трябва да бъдат приложени наличните TSE-сертификати за съответствие.

За материали от животински произход, които не попадат в обхвата на ръководството относно свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти, се попълва таблица В - "Други материали от животински произход".

В случай, че лекарственият продукт съдържа или при производството му се използват материали от човешки произход, се попълва таблица С - "Албумин и други материали, получени от човешки тъкани".

3.3. Библиография

Представя се основната цитирана литература.

Таблица А: Материали от животински произход, попадащи в обхвата на ръководството за свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти (1) за хуманната и ветеринарната медицина

Лекарствен продукт: (Свободно избрано
име/INN)

Заявител:

Дата на попълване на таблицата:

Име на материала:

Име и адрес на производителя (2)

Вид животни и тъкан, от които се получава
материалът

Страна на произход на животните, от които е
получен материалът

Има ли TSE-сертификат за съответствие (3)
за материала от животински произход? (№ и
дата на сертификата, прилага се копие от
него)

Употре- като активно вещество

ба на като помощно вещество
ма-

териала като реагент/съставка на хра-

нителна среда, които се използват
при рутинното производство

като реагент/съставка на хранителна
среда, които се използват за
получаване на нови първични
клетъчни банки (4)

като реагент/съставка на хранителна
среда, които се използват за
получаване на работни клетъчни
банки

изходен материал, използван при
производството на активни
вещества

изходен материал, използван при
производството на помощно
вещество

друга (да се опише)

(*1) Актуалната към момента на подаване на заявлението версия на ръководството.

(*2) Трябва да се отбележи производителят, а не доставчикът на материала от животински произход. За еднакъв материал, произведен от различни производители, за всеки производител се използва отделна колона.

(*3) Производителите на материали от животински произход могат да представят досие в Европейската фармакопея, за да получат Сертификат за съответствие на монографията "Продукти с риск за предаване на животински спонгиформни енцефалопатии".

(*4) Материалите от преживни животни, използвани при получаването на съществуващи първични клетъчни банки, трябва да се включат в таблица В.

Таблица В: Други материали от животински произход (1)

Лекарствен продукт: (Свободно избрано
име/INN)

Заявител:

Дата на попълване на таблицата:

Име на материала:

Име и адрес на производителя

Вид животни и тъкан, от които се получава
материалът

Страна на произход на животните, от които е
получен материалът

Употре- като активно вещество

ба на като реагент/съставка на
ма-

териала хранителна среда, използва-

ни при рутинното производство

като реагент/съставка на хранителна
среда, използвани за получаване на
първични клетъчни банки (2)

като реагент/съставка на хранителна
среда, използвани за получаване на
работни клетъчни банки

изходен материал, използван при
производството на активни
вещества

като помощно вещество

изходен материал, използван при
производството на помощно
вещество

друга (да се опише)

(*1) Материали, които не попадат в обхвата на актуалното ръководство за свеждане до минимум на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти.

(*2) В тази таблица трябва да се включат и материалите от преживни животни, използвани при получаване на съществуващи първични клетъчни банки.

Таблица С: Албумин и други материали, получени от човешки тъкани

Лекарствен продукт: (Свободно избрано
име/INN)

Заявител:

Дата на попълване на таблицата:

Име на материала:

Доставчик

Тъкан, от която се получава материалът

Страна(и), в която е извършено взимането на
донорския материал

Има ли материалът разрешение за употреба?

Ако има, се отбелязва държавата
членка и № на разрешението за употреба

Употре- като активни вещества

ба на като помощно вещество
ма-

териала като реагент/съставка на
хранителна среда

друга (да се опише)