

Ересектерде, жасөспірімдер мен балаларда бронх демікпесін және ересектерде өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын емдеу үшін қолданылатын ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарға қатысты клиникалық құжаттаманы дайындау (клиникалық зерттеулер жүргізу, терапиялық баламалықты растау) жөніндегі нұсқаулық туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия алқасының 2020 жылғы 14 қаңтардағы № 1 ұсынымы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы 2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына және 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 3-бабының 3-тармағына сәйкес, сондай-ақ ересектерде, жасөспірімдер мен балаларда бронх демікпесін және ересектерде өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын емдеу үшін қолданылатын ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарға қатысты клиникалық құжаттаманы дайындауға (клиникалық зерттеулер жүргізуге, терапиялық баламалықты растауға) бірыңғай тәсілдерді белгілеу мақсатында

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттерге осы Ұсыным Еуразиялық экономикалық одақтың ресми сайтында жарияланған күннен бастап 6 ай өткен соң ересектерде, жасөспірімдер мен балаларда бронх демікпесін және ересектерде өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын емдеу үшін қолданылатын ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарға қатысты клиникалық құжаттаманы дайындау (клиникалық зерттеулер жүргізу, терапиялық баламалықты растау) кезінде қосымшаға сәйкес Нұсқаулықты қолдануды ұсынады.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасының Төрағасы*

Т. Саркисян

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2020 жылғы 14 қаңтардағы
№ 1 ұсынымына
ҚОСЫМША

Ересектерде, жасөспірімдер мен балаларда бронх демікпесін және ересектерде өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын емдеу үшін қолданылатын ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарға қатысты клиникалық құжаттаманы дайындау (клиникалық зерттеулер жүргізу, терапиялық баламалықты растау) жөніндегі

НҰСҚАУЛЫҚ

I. Жалпы ережелер

1. Осы Нұсқаулықта ересектерде, жасөспірімдер мен балаларда бронх демікпесін және ересектерде өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын емдеу үшін қолданылатын, бір әрекет етуші затты немесе комбинацияланған дәрілік препараттарды қамтитын ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың клиникалық құжаттамасын дайындау бойынша жалпы мәселелер қаралады.

2. Осы Нұсқаулықтың мақсаты аурудың ағымын бақылау және бронх демікпесімен және (немесе) өкпенің созылмалы обструкциялық ауруымен ауыратын ересек пациенттерді, сондай-ақ бронх демікпесімен ауыратын балалар мен жасөспірімдерді емдеу үшін қолданылатын ингаляцияға арналған дәрілік препараттардың (бұдан әрі-ингаляцияға арналған дәрілік препараттар) терапевтикалық баламалығына клиникалық зерттеулер жүргізу және оны растау тәсілдерін сипаттау болып табылады.

3. Осы Нұсқаулықта ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың ингаляциялық құрылғысының сипаттамаларына сүйене отырып, клиникалық құжаттаманы дайындау бойынша мәліметтер келтіріледі.

4. Ингаляцияларға арналған дәрілік препаратқа клиникалық құжаттаманы дайындаудың өзге де мәселелері осы Нұсқаулықта қаралмайды.

5. Ингаляцияларға арналған дәрілік препаратты клиникалық әзірлеуге әсер ететін маңызды аспект *in vitro* бағаланған сипаттамаларды (оның ішінде ингаляцияларға арналған дәрілік препарат бөлшектерінің ағымына қарай таралу ерекшеліктерін) білу болып табылады.

6. Осы Нұсқаулық ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарға қатысты қолданылады, олар енгізу құрылғысына қарай мынадай топтарға сыныпталуы мүмкін:

а) қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторлар:

тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін аэрозолды дозалағыш ингаляторлар (стандартты аэрозолды дозалағыш ингаляторлар);

тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін аэрозолды дозалағыш ингаляторлар;

спейсерлары немесе ұстап тұратын камералары бар аэрозолды дозалағыш ингаляторлар;

аэрозолды емес дозалағыш ингаляторлар;

б) қысымсыз жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторлар:

дозалағыш құрылғысы бар ұнтақты ингаляторлар;

алдын ала мөлшерленген ұнтақты ингаляторлар;

в) мөлшерленбеген ингаляторлар (ингаляцияларға арналған ерітінділер мен суспензиялар).

II. Анықтамалар

7. Осы Нұсқаулықтың мақсаттары үшін мынаны білдіретін ұғымдар пайдаланылады

:

"тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін ингаляторлар" – дем жұту арқылы белсенді күйге келтірілетін дозалағыш ингаляторлар, оларда дәрілік препараттың дозасын шығару үшін пациент белгілі бір ең төмен мәнге (белсенді болу нүктесіне) жететін инспираторлық ағын жасауға тиіс;

"сезімталдықты талдау" – клиникалық зерттеу негізінде тиімді емдеу мен одан гөрі тиімділігі аздау емдеудің немесе тиімсіз емдеудің арасында күтілетін айырмашылықты анықтау мүмкіндігін бағалау әдісі;

"жеткізілген доза" – пациент ингаляциялық құрылғының мүштігінен шығарылатын дозамен алатын дәрілік препараттың әрекет етуші затының мөлшері;

"бір реткі дозаны зерделеу" – клиникалық зерттеуде дәрілік препараттың бір реткі дозасының әрекет етуін зерделеу;

"кнемометрия" – жіліншік сүйектерінің өсу жылдамдығын өлшеу;

"өкпеде таралу" – тыныс алу жолдарына түсетін (ауыз қуысы мен жұтқыншақты қоспағанда) әрекет етуші заттың мөлшері;

"дозаның желілігі" – дәрілік препарат әрекетінің дозаға тәуелді екенін таныстыру, ол түрдің функциясын $fx=ax+b$ сипаттайды, мұнда a мен b – сан коэффициенттері;

"ең жоғары жауап (алғашқы секундта үдемелі дем шығару көлемі (ҮДК₁) үшін)" – үдемелі дем шығару көлемінің бастапқы мәндерінен кемінде 12 немесе 15 %-ға ұлғаюы (зертеу мақсаттарына қарай);

"әрекет етудің басталуы (алғашқы секундта үдемелі дем шығару көлемі (ҮДК₁) үшін)" – үдемелі дем шығару көлемінің белгілі бір уақыт аралығынан кейін мынадай түрлердің біреуінде, абсолютті немесе салыстырмалы бірліктерде ұлғаюы:

пациентте ҮДК₁-дің бастапқы деңгейден 200 мл-ға ұлғаюы;

ингаляция кезінен бастап ҮДК₁ көрсеткішінің ингаляцияға ең жоғары жауабының 50%-ына дейінгі уақыт;

ҮДК₁ көрсеткішінің берілген уақыт (ҮДК₁-нің бастапқы деңгейінен 5 немесе 10 минут) ішінде қол жеткізілетін ең жоғары жауабының пайызы (егер пациентте ҮДК₁-дің ең көп өсімі кемінде 15%-ды құраған жағдайда);

"салыстырмалы белсенділік" – зерттелетін дәрілік препараттың референтті дәрілік препаратқа қатысты зерттелетін дәрілік препараттың дозасы ретінде айқындалатын белсенділігі, ол референтті дәрілік препараттың бір реттік дозасы сияқты биологиялық жауапты (әртүрлі дозалар үшін салыстырмалы нәтижелер) шығарады;

"әсердің ұзақтығы" – ҮДК₁ (немесе өзге өлшенетін көрсеткіш) ең жоғары қол жеткізілген әсердің 80 – 90 %-ынан кем емес бастапқы күйге қайтатын уақыты;

"терапиялық баламалық" – зерттелетін дәрілік препарат пен референтті дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі бейінінде клиникалық елеулі айырмашылықтардың болмауы.

Осы Нұсқаулықта пайдаланылатын өзге де ұғымдар Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 85 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігіне зерттеулер жүргізу қағидаларында айқындалған және Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттар мен мұрындық дәрілік препараттардың сапасы жөніндегі нұсқаулықта (Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 7 қыркүйектегі № 17 ұсынымына қосымша) мағыналарда қолданылады.

III. Ингаляциялық құрылғылар мен зерттеу түрлерін бағалауға қатысты жалпы мәселелер

8. Қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторлар мен қысымсыз жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторлардың, ұнтақты ингаляторлар мен небулайзерлердің ағымға қарай өкпеде таралудың (депозицияның) (deposition) әртүрлі моделдері бар. Пациенттердің осы құрылғыларды пайдалануда артықшылық беруі бір-бірінен ерекшеленеді. Осы бөлімде оларды *in vitro* бағалауға және клиникалық құжаттамаға қойылатын жалпы талаптар келтірілген.

1. Аэрозолды дозалағыш ингаляторлар

Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін аэрозолды дозалағыш ингаляторлар, (стандартты аэрозолды дозалағыш ингаляторлар)

9. Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторлар (рMDI) әртүрлі пропелленттер мен басқа да қосалқы заттарды қамтиды және әртүрлі жеткізу жүйелерін пайдалануы мүмкін, бұл әртүрлі клиникалық нәтижелерге алып келуі мүмкін. Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін стандартты дозалағыш ингалятор ингаляторды іске қоса отырып дем жұтуды үйлестіруді талап етеді; тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін құрылғы және қысыммен жұмыс істейтін тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін дозалағыш ингаляторлары бар спейсерлерді пайдалану мұндай синхрондауға қажеттілікті азайтады. Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторлардың барлығы ингаляция кезінде пациенттің спейсерлерді қолдануына мүмкіндік беруге тиіс. Егер ингаляцияларға арналған дәрілік препарат балаларға арналған болса, онда фармацевтикалық әзірлеу кезінде осы препаратпен бірге спейсерді қолдану мүмкіндігін көздеу қажет. Нақты спейсерді белгілі бір әрекет етуші затты немесе комбинацияланған әрекет етуші заттарды қамтитын қысыммен жұмыс істейтін тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін дозалағыш ингалятормен пайдалану туралы тиісті деректер ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына енгізіледі.

Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін дозалағыш ингаляторлар

10. Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін ингалятордың (ВОІ) жұмыс істеуі үшін дем жұтудың белгілі бір ең төмен жоғары жылдамдығы талап етіледі. Егер пациент дем жұтудың ең төмен жоғары жылдамдығына қол жеткізе алмаса, ингаляторды қолдану тиімсіз болады. Осылайша, клиникалық бағдарлама тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін ингаляторды іске қосуға қажетті дем жұтудың ең төмен жоғары жылдамдығы туралы тиісті деректерді (бұл деректерді плацебо бар ингаляциялық құрылғыны пайдалану арқылы алуға болады) және осындай дем жұтуды орындай алатын жағдайдағы пациенттердің топтарын және өздерінде проблемалар болуы мүмкін пациенттердің (мысалы, тыныс алу жолдарының ауыр обструкциясы бар пациенттер, бронх демікпесі ұстамасы бар пациенттер, жас балалар және т.б.) топтарын сипаттауды қамтиды.

Пациенттердің тура келетін тобын тиісті түрде зерттеп-тексеру және дәрілік препаратты тек көрсетілімдер бойынша тиісті пациенттер топтарының пайдалануы үшін нақты айқындау керек. Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілетін ингалятор үшін салыстырылатын дәрілік препарат ретінде тиісті тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятор пайдаланылуы мүмкін.

11. Егер ингаляторлардың 2 іске қосу тәсілі (белсенді күйге келтіру тәсілі): қолмен басқару және тыныс алуды белсенді күйге келтіру тәсілі бар болса, онда медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта (қосымша парақта) осы ингаляторларды қолданатын пациенттер үшін түсініктеме, сондай-ақ тиімсіз орындалған ингаляцияларды және ингаляторды іске қосудың бір тәсілінен екіншісіне ауысу мүмкін болатын жағдайларды анықтау тәсілдері туралы ақпарат келтірілуге тиіс. Ингаляторды іске қосудың екі тәсілін де ингаляцияның әрбір әдісін негіздеу үшін жекелеген клиникалық деректерге қажеттіліктің бар-жоғын анықтау үшін осы Нұсқаулықтың IV бөлімінде көзделген параметрлерді пайдалана отырып салыстыру керек.

Спейсерлер және ұстап тұрушы камералар

12. Тиімді спейсерлер тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятор арқылы ингаляцияны жеңілдетеді және ауыз қуысы мен жұтқыншақта шөгіп қалатын, кейіннен жұтылатын әрекет етуші заттың мөлшерін азайтады. Барлық пациенттерге, әсіресе дем жұтуды және қысыммен жұмыс істейтін тыныс алумен белсенді күйге келтірілетін дозалағыш ингаляторды үйлестіруде қиналатын пациенттерге (мысалы, балалар мен қарт адамдарға), сондай-ақ ингаляциялық глюкокортикостероидтар алатын пациенттерге спейсерді пайдалану ұсынылады.

13. Спейсерлер әдетте дәрілік препараттың өкпеге таралуын арттырады. Алайда нақты спейсер әртүрлі әрекет етуші заттармен әртүрлі пайдаланылуы мүмкін, және тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін нақты

дозалағыш ингалятордағы нақты әрекет етуші зат техникалық сипаттамалары бойынша ерекшеленетін спейсерлер арқылы жұту кезінде әртүрлі таралу нұсқаларына ие болуы мүмкін. Егер басқа спейсер немесе тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін басқа дозалағыш ингалятор дәл сол спейсермен пайдаланылатын болса, әрекет етуші заттың тыныс алу жолдарында таралуы және пациенттің дәрілік затты енгізуге клиникалық жауабы баламалы деп саналмайды. Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторды әзірлеу әрдайым ең болмағанда белгілі бір әрекет етуші затты қамтитын, тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін нақты дозалағыш ингаляторомен бірге пайдалану үшін 1 нақты спейсерді тестілеуді қамтиды. Бұл спейсер пациенттердің нысаналы тобына тура келуге тиіс.

14. Спейсердің функционалдық сипаттамалары ұстап тұру камерасының көлемі мен материалына, камераның ішкі бетінің электростатикалық қасиеттеріне және құрылғыны қолдану тәсіліне байланысты болады. *In vitro* тестілеуді спейсерді дайындау және клиникалық қолдануға арналған құрылғыны баптау кезінде жүргізу керек (бұл дәрілік препарат әсерінің іске асырылуына ықпал етуі мүмкін). Мысалы, егер спейсер өндірушінің немесе ұстап тұру камерасының (holding chambers) нұсқаулықтары қолдану кезіндегі тазарту режимі (апта сайын тазарту) туралы ақпаратты қамтитын болса, спейсерді немесе ұстап тұру камерасын тазалағанға дейін және одан кейін респирабельді фракцияны айқындауды жүргізу керек. Респирабельді фракцияны айқындауды пациенттің спейсерді немесе ұстап тұру камерасын пайдалануын имитациялау мақсатында түрлендіруге жол беріледі (мысалы, құрылғыны іске қосу және дем жұту, қалыпты тыныс алу арасындағы тыныс алуды уақытша кідірту).

15. Әзірлеу бағдарламасында 1 немесе бірнеше ерекшеленетін спейсер комбинациясында тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторомен енгізетін дәрілік препарат туралы барлық деректер алынғанда, тиімділік туралы қорытынды тек нақты, зерттелген жағдайлар (тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін нақты дозалағыш ингаляторлар және спейсер (спейсерлер) үшін ғана жасалуы мүмкін.

16. Егер дәрілік препарат спейсермен немесе спейсерсіз қолданылатын болса, онда мұны *in vitro* зерттеулерінің немесе *in vitro* зерттеулері мен клиникалық зерттеулердің тиісті деректерімен растау керек. Егер бұл деректер осы Нұсқаулықтың IV бөлімінде көзделген критерийлерге сәйкес келмесе, спейсердің тиімділік мен қауіпсіздікке әсерін зерттеу үшін пациенттердің тиісті топтарын (мысалы, балалар, ингаляциялық глюкокортикостероидтар алатын пациенттер) қамтитын клиникалық деректер қажет болады.

17. Егер референтті дәрілік препаратқа арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында келтірілген белгілі бір спейсерді пайдалану бойынша нақты ұсынымдар жоқ болса, спейсермен және спейсерсіз пайдаланылатын ингаляцияларға

арналған зерттелетін дәрілік препарат спейсермен және спейсерсіз пайдаланылатын ингаляцияларға арналған референтті дәрілік препаратпен салыстырылатын болуға тиіс. Егер референтті дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында нақты спейсер аталған болса, онда референтті дәрілік препаратты дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында көрсетілген тәсілмен осындай спейсермен бірге пайдалану керек.

18. Егер спейсер кейіннен баламалы спейсермен ауыстырылуы мүмкін болса, *in vitro* зерттеулерінің немесе *in vitro* зерттеулері мен клиникалық зерттеулердің тиісті деректерін ұсынған жөн. Бұл жағдайда қалыпты тыныс алу және тыныс алуды кідірту уақыты сияқты клиникалық маңызды факторларды ескерместен тек қана фармакопоялық әдістемелерді пайдалану қолайлы болып табылмайды. Егер *in vitro* салыстырмалы зерттеуі кезінде пайдаланылған валидтелген әдіс баламалықты растамаса, клиникалық зерттеу бағдарламасы қажет болуы мүмкін. Клиникалық бағдарлама фармакокинетикалық немесе фармакодинамикалық деректер негізінде баламалықты зерттеу жолымен жүйелік қауіпсіздікті бағалауды да қамтиды. Қауіпсіздікті бағалау мақсатында фармакодинамикалық баламалықты зерттеу шеңберінде ұсынылатын ең үлкен дозаны зерттеу керек.

19. Тиісті түрде зерттелген спейсер туралы ақпаратты дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта және қаптамада көрсету керек.

20. Егер тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін (кәдімгі) қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторды балалар үшін пайдалану мүмкін болса, оны әзірлеу процесінде ингаляторды дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында, медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықта (қосымша парақ), сондай-ақ ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың қаптамасында (бұдан әрі – препарат туралы ақпаратта) көрсетілетін белгілі бір конструкциядағы спейсермен (спейсерлермен) бірге пайдалануды көздеу керек. Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятор үшін белгілі бір конструкциядағы спейсер пайдаланылады. Егер тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятор тек қана тек қана балаларға қатысты қолдануға арналған (және ересектерге қатысты пайдалануға арналмаған) болса, ол бет маскасымен және онсыз қолданылатын спейсермен жабдықталуға тиіс. Мұндай спейсер балалардың тиісті жас топтарының пайдалануына жарамды болуға тиіс.

2. Қысымсыз жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторлар

21. Қысымсыз жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторлар басу арқылы белсенді күйге келтірілетін және бір немесе бірнеше рет басу кезінде 1 дозаның түсуін қамтамасыз ететін су ерітіндісі, суспензия немесе эмульсия бар резервуарды білдіретін портативті дозалағыш құрылғылар болып табылады. Қысымсыз жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторларда ағынның жылдамдығы төмен, сондықтан ингаляциялық маневр

қысыммен жұмыс істейтін (спейсерді пайдаланбай) тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін дозалағыш ингаляторларға және ұнтақты ингаляторларға қарағанда көп уақыт алады.

22. Әрекет етуші заттың жеткілікті мөлшерін алу үшін пациент аэрозольдің белгілі бір көлемін деммен жұту керек. Барлық пациенттер, әсіресе ингаляциялық мүмкіндіктері шектеулі адамдар (мысалы, балалар) үшін қажетті клиникалық әсер алуға қажетті көлем пациенттің ингаляциялық қабілеттерінен аспайтынын растау керек.

3. Ингаляцияларға арналған ерітінділер мен суспензиялар

23. Пациенттердің белгілі бір топтары (мысалы, нәрестелер, жас балалар, ауыр науқастар, қарттар және мүгедектер) үшін небулайзер жүйесі арқылы дәрілік заттарды ингаляциялау бронх демікпесі мен өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын емдеудің нұсқасы болып табылады. Қазіргі таңда пациент ингаляцияға арналған әрекет етуші заттары бар ерітінділер мен суспензиялардан бөлек сатып ала алатын ағымдық, ультрадыбыстық, дірілді-торлы небулайзерлік жүйелер қолжетімді.

24. Әдеттегі клиникалық қолдану шеңберінде ингаляцияларға арналған дәрілік препараттар осындай дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде қолданылатын стандартталған жүйеден ерекшеленуі мүмкін кез келген қолжетімді небулайзерлік жүйені пайдалана отырып түсуі мүмкін. Өртүрлі небулайзерлік жүйелер арасында аэрозольдің жеткізілетін көлеміндегі айырмашылықтар айтарлықтай болып табылады. Небулайзерлік жүйе пайдаланылатын ингаляциялар үшін әзірленген дәрілік препарат нарықтағы қолжетімді небулайзерлік жүйе және стандартталған небулайзерлік жүйе арқылы ингаляцияның белгіленген сипаттамаларына ие болуға тиіс. Дәрілік препарат ингаляциясының сипаттамаларын анықтаған кезде ағымдық, ультрадыбыстық және дірілді-торлы небулайзерлерге арналған репрезентативті небулайзерлік жүйелерді зерттеу керек. Пайдаланылған небулайзерлік жүйе әзірлеу бағдарламасында:

- а) небулайзердің түрі;
- б) тасымалдаушы газды таңдау;
- в) тасымалдаушы газдың қысымы;
- г) тасымалдаушы газ ағынының жылдамдығы;
- д) небулайзерді толтырудың номиналды көлемі;
- е) ингаляция (бүрку) уақыты;
- ж) ерітіндінің қалдық көлемі;
- з) жиынтыққа кіретін аксессуарлар көрсетіле отырып сипатталады.

25. Ингаляцияларға арналған дәрілік препаратты әзірлеу бағдарламасы барысында зерттелетін небулайзерлік жүйе (жүйелер) дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта (қосымша парақта) сипатталады. Ингаляцияларға арналған дәрілік препарат туралы ақпаратқа:

әзірлеу бағдарламасында зерделенбеген небулайзерлік жүйелерді пайдалану кезінде өкпеде ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың өкпеге түсуіне және таралуына қатысты ақпараттың жоқтығы туралы;

баламалы (тексерілмеген) небулайзерлік жүйені пайдалану өкпеде әрекет етуші заттың таралуының өзгеруіне әкеп соғуы мүмкін, бұл өз кезегінде ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігінің өзгеруіне және емдеу үшін таңдалған дозаны өзгерту қажеттігіне әкеп соғуы мүмкін екендігі туралы ескертулер енгізіледі.

Егер ингаляцияларға арналған зерттелетін дәрілік препарат небулайзерлік жүйелердің бірнеше түрі пайдаланыла отырып бағаланған болса, онда жүргізілген зерттеулердің нәтижелері бойынша мұндай препарат туралы ақпаратта небулайзерлік жүйелердің қандай да бір түрінің басқа небулайзерлік жүйелерді қолдану кезіндегі тиімділікпен салыстырғанда емдеу тиімділігіне теріс әсер ететін-етпейтінін көрсету керек.

Егер ингаляцияларға арналған ерітінді нысанындағы дәрілік препараттың референтті дәрілік препарат сияқты сапалық және сандық құрамы бар болса, бұл препаратқа клиникалық зерттеулер жүргізуге қажеттілік болмайды.

26. Егер баламалығын растау мақсатында басқа зерттеу түрлерін пайдалануды негіздеу көзделмеген болса, небулайзер көмегімен қолданылатын ингаляцияларға арналған суспензиялардың терапиялық баламалығы *in vivo* зерттеулерін жүргізу жолымен расталады.

4. Ұнтақты ингаляторлар

27. Резервуары және дозалағыш механизмі бар ұнтақты ингаляторларды (DPI) және алдын ала бөлінген дозасы бар ұнтақты ингаляторларды зерттеу тарату параметрлерінің тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятормен және тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысымсыз жұмыс істейтін дозалағыш ингалятормен салыстырғанда ауа ағынына тәуелділігінің жоғары деңгейін көрсетеді. Сондықтан ұнтақты ингалятор арналатын пациенттер топтарына қатысты ағын жылдамдығының сипаттамасын ұсыну керек.

28. Ұнтақты ингаляторлардың барлық түрлерінің тіркеу дерекнамасына *in vitro* деректерінің жеткілікті саны, оның ішінде клиникалық маңызды қысым ауытқулары мен ауа ағынының шектеулері шегінде дәрілік препараттың өкпеге таралу сипаттамасын сипаттау енгізіледі.

29. Егер зерттелетін ұнтақты ингалятор үшін ағынның жылдамдығына жоғары тәуелділік белгіленген болса (дәрілік препараттың тиімділігі пайдалану кезіндегі ағынның жылдамдығына елеулі дәрежеде тәуелді болады), бұл ретте референтті дәрілік препарат үшін ағынның жылдамдығына төмен тәуелділік белгіленген болса (дәрілік

препаратты пайдалану кезіндегі ағынның жылдамдығы оның тиімділігіне елеулі әсер етпейді), онда дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында және медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта "Қолдануға көрсетілімдер" деген бөлімде нысаналы топ ретінде тек зерттелген пациенттердің топтары көрсетіледі. Пациенттердің зерттелген топтарынан ерекшеленетін пациенттердің басқа топтарына экстраполяцияға жол берілмейді.

30. Ұнтақты ингаляторлардың барлық түрлері үшін өздеріне қатысты осындай ингаляторды пайдалануға болатын пациенттер тобы (яғни дәрілік препаратты қолдану үшін дем жұтудың жеткілікті ең төмен жоғары жылдамдығын генерациялай алатын пациенттер) нақты айқындалуға тиіс.

31. Клиникалық зерттеулер жүргізу кезінде ағым жылдамдығына тәуелділігі жоғары болатыны белгіленген ұнтақты ингаляторларды референтті дәрілік препарат ретінде пайдалану, егер дем жұту кезінде ұнтақты ингаляторлар ағымының таралуы мен жылдамдығының сипаттамасы стандартталмаған болса, клиникалық зерттеу нәтижелері бойынша зерделенетін дәрілік препараттардың терапиялық баламалығы туралы қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді. Сондықтан ұнтақты ингаляторлардың осындай түрлерінің баламалығы референтті дәрілік препаратқа арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасында көрсетілген пациенттер тобының қатысуымен бірқатар инспираторлық көрсеткіштер бойынша (соның ішінде қысымның түсуінің ағым жылдамдығына тәуелділігі бойынша) белгіленеді.

5. Дәрілік заттың бірнеше дозасын зерттеу

32. Дозаның желілігін ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттар үшін барлық ұсынылған дозада *in vitro* зерттеу керек.

33. Егер дозаның желілігі белгілі бір әрекет етуші заттың әртүрлі дозаларын *in vitro* зерттеу кезінде расталған болса, онда осы әрекет етуші заттың тек 1 дозалануымен клиникалық терапиялық баламалықты белгілеу жеткілікті. Әдетте, зерттеудің сезімталдығын арттыру үшін қолда бар дозалар желісінің ең төменгі дозалануын зерттеу орынды болады. Егер дәрілік заттың барлық ұсынылған дозаларының желілігі тестіленетін дәрілік препарат үшін белгіленіп, бірақ ол референтті дәрілік препаратта жоқ болса, онда бұл 2 дәрілік препарат терапиялық баламалы деп саналмайды. Бұл жағдайда зерттелетін дәрілік препаратты дозалардың желілік еместігі тұрғысынан референтті дәрілік препаратпен сәйкес келетіндей етіп түрлендіру керек (сонда оны терапиялық баламалы деп санауға болады) немесе зерттелетін дәрілік препараттың референтті дәрілік препаратқа терапиялық баламалығын зерттелетін дәрілік препараттың 1 дозасынан артық ретке арнап (ең нашар сценарий жағдайында – қандай дозаның желілігі тұрғысынан референтті дәрілік препараттың дозасымен сәйкес келмейтініне қарай дәрілік препараттың барлық дозалары үшін) белгілеу керек.

Егер дәрілік препараттың қосымша дозасын әзірленіп жатқан болса, онда ол үшін " пайда – тәуекелдің" қолайлы арақатынасын растау керек.

Референтті дәрілік препаратты таңдауды негіздеу керек. Референтті ретінде түпнұсқа дәрілік препарат (егер бұл препарат қолда бар болса) таңдалады.

6. Жаңа пропелленттер мен қосалқы заттар

34. Егер жаңа пропеллент, қосалқы зат немесе қосалқы заттардың комбинациясы енгізілетін болса, онда стандартты токсикологиялық және клиникаға дейінгі зерттеу бағдарламаларына қосымша олардың клиникалық тиімділік пен қауіпсіздікке ықтимал әсері зерттеледі. Қауіпсіздік туралы кеңейтілген деректер қажет болуы мүмкін. Жергілікті төзімділікті бағалау және бронхтың тітіркенуінің немесе бронхтың парадоксальды түйілуінің артуына дәлелдемелер іздеу керек. Жаңа пропеллент немесе қосалқы зат мукоцилиарлық клиренске тигізе алатын кез келген әсерді бағалау қажет болуы мүмкін.

IV. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың фармацевтикалық қасиеттері және зерттеулердің клиникалық бағдарламасын орындау қажеттігі

1. Жаңа әрекет етуші зат

35. Жаңа әрекет етуші затты қамтитын дәрілік препараттар осы жаңа әрекет етуші зат ингаляцияланатын құрылғының түріне қарамастан толық әзірлеу бағдарламасынан өтеді.

2. Белгілі әрекет етуші зат

36. Қайта өндірілген ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың терапиялық баламалығы жеделдетілген сараптама шеңберінде расталады. Егер дәрілік препарат (референтті дәрілік препаратпен салыстырғанда) мына критерийлерді:

а) дәрілік препарат сол белсенді затты (сол тұдыз, эфирді, гидратты немесе ерітіндіні және т.б.) қамтиды;

б) дәрілік нысаны бірдей болады (мысалы, тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятор, тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысымсыз дозалағыш ингалятор, ұнтақты ингалятор және т.б.);

в) қатты күйдегі әрекет етуші зат үшін (ұнтақ, суспензия) үшін кристалды құрылымдағы және (немесе) полиморфты нысандағы кез келген айырмашылықтар дәрілік препараттың еру сипаттамаларына және функционалдық сипаттамаларына немесе аэрозоль бөлшектерінің таралуына әсер етпеуге тиіс;

г) қосалқы заттардағы кез келген сапалық және (немесе) сандық айырмашылықтар дәрілік препараттың тиімділігін (мысалы, жеткізілген дозаның біртектілігі және т.б.),

аэрозоль бөлшектерінің қасиеттерін (ағынның гигроскопиялығы, динамикасы мен геометриясы) айқындайтын сипаттамасына әсер етпеуге тиіс және (немесе) пациентке ингаляцияның әсер етуі бойынша ұқсас болуға тиіс (пациенттің ауыз қуысындағы (жұтқыншақ пен көмей) субъективті сезіміне әсер ететін ауыз қуысында (жұтқыншақ пен көмей) аэрозоль бөлшектерінің мөлшерін бөлу немесе "салқындатушы фреон" әсері);

д) қосалқы заттардағы кез келген сапалық және (немесе) сандық айырмашылықтар дәрілік препараттың қауіпсіздік бейінін өзгертпейді;

е) әрекет етуші заттың қажетті мөлшерін өкпеге жеткізуге мүмкіндік беретін дозалағыш құрылғы арқылы ингаляция көлемі референтті дәрілік препаратқа арналған дозалағыш құрылғы арқылы ингаляция көлемімен салыстырылатын болуға тиіс ($\pm 15\%$ шегінде ерекшелік);

ж) зерттелетін және референтті дәрілік препараттар үшін әрекет етуші заттың қажетті мөлшерін босату мақсатында ингаляциялық дозалағыш құрылғыны қолдану әдістері ұқсас болуға тиіс;

з) ингаляциялық құрылғы ауа ағынына бірдей қарсылықты қамтамасыз етуге тиіс ($\pm 15\%$ шегінде ерекшелік);

и) әрекет етуші заттың жеткізілген дозасының мөлшері бірдей болуы тиіс ($\pm 15\%$ шегінде ерекшелік) деген критерийлерді қанағаттандыратын болса, кейбір жағдайларда стандартты әдістердің (мысалы, көп сатылы каскадты импактор (импинжер)) көмегімен алынған *in vitro* салыстырмалы деректерін ғана пайдалануды қолайлы деп санауға болады.

37. Көп сатылы импакторды (импинжерді) қолдана отырып валидтелген әдіспен жекелеген сатылар (каскадтар) үшін бөлшектердің мөлшері бойынша таралуы туралы деректердің толық көлемін алуды қамтамасыз ету керек. Егер өзгеше негізделмеген болса, аэрозоль ағыны жылдамдығының ағын жылдамдықтарының диапазонына тәуелділігінің *in vitro* салыстырмалы деректері алынуға тиіс. Бұл диапазонды пациенттердің нысаналы тобына қатысты негіздеу керек. Пациенттердің осы тобындағы аэрозоль ағынының жылдамдығы көрсеткішінің таралу сипаттамасына бағалау жүргізу керек (ең аз мән (мысалы, 10-перцентиль), медиана және ең жоғары мән (мысалы, 90-перцентиль)).

38. Дәрілік заттың тиімділігі мен қауіпсіздігі өкпеге жеткен әрекет етуші заттың мөлшеріне және таралу сипатына байланысты. Бұдан басқа, дәрілік заттың қауіпсіздігіне асқазан-ішек жолынан жүйелі сіңірілу (жұтылған фракция) жылдамдығы мен дәрежесі де әсер етеді. Сондықтан *in vitro* салыстыру дәрілік заттың *in vivo* тиімділігі мен қауіпсіздігіне байланысты жұқа дисперсті бөлшектердің массасын және импактордың (импинжердің) жоғарғы сатыларын көрсететін импактор (импинжер) сатылары үшін (егер өзгеше негізделмеген болса) орындалады.

39. Ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттарды салыстыруды импактордың (импинджердің) сатылары немесе сатылардың негізделген тобы бойынша жүргізген жөн. Кем дегенде 4 саты бағаланады. Негіздеме әрекет етуші заттың өкпеде таралуының болжамды деңгейлеріне негізделеді. Зерттелетін дәрілік препараттың кемінде 3 тізбекті сынамасын және референтті дәрілік препараттың 3 тізбекті сынамасын тестілеу керек. *In vitro* зерттеу кезінде зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың импактор (импинджер) сатылары бойынша барынша жол берілетін айырмашылықтарын көрсету және негіздеу керек (айырмашылықтардың стандартты қолайлылық деңгейі $\pm 15\%$ айырмашылық болып табылады).

40. Импактор сатысы немесе сатылардың негізделген тобы үшін байқалатын *in vitro* айырмашылықтар үшін 90 пайыздық сенім интервалдары есептеледі.

41. Импактордың сатысы немесе сатылардың негізделген тобы үшін байқау жасалатын *in vitro* айырмашылықтар үшін 90 пайыздық сенім интервалдары есептеледі.

41. Зерттеу нәтижелері бойынша ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың баламалығы туралы қорытынды тек, егер бұл нәтижелер күнібұрын бекітілген зерттеу хаттамасында көрсетілген және негізделген барынша жол берілетін айырмашылықтардың шегінен шықпаған жағдайда ғана қабылданады. Егер ингаляцияларға арналған зерттелетін дәрілік препарат осы бөлімде көрсетілген *in vitro* баламалығының барлық критерийіне жауап бермесе, баламалылықты растау үшін *In vivo* шарттарында зерттеулер жүргізіледі.

V. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарды клиникалық әзірлеу

1. Өкпеге таралу

42. Өкпеге таралуын зерттеу ингаляцияланған әрекет етуші заттың таралу дәрежесі мен сипатын зерделейді.

43. Қосалқы заттар, құрылғылар немесе ингаляцияларға арналған дәрілік препараттар аэрозолының әртүрлі сипаттамалары ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың өкпеге таралуына, тиімділігі мен қауіпсіздігіне елеулі ықпал етуі мүмкін. Егер *in vitro* деректерінің негізінде зерттелетін дәрілік препараттың ингаляцияларға арналған референтті дәрілік препаратқа баламалылығы расталмаған жағдайда, оның баламалы тиімділігін растау тәсілдерінің бірі өкпеге таралуын салыстыру болуы мүмкін.

44. Өкпеге таралуын зерттеу ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың *in vitro* деректері негізінде айқындалатын клиникалық маңызды дозасын пайдалана отырып, қосарлы айқаспалы тұйық зерттеулер түрінде жүргізіледі. Бұл зерттеулер пациенттердің нысаналы тобында жүргізіледі.

45. Өкпеге таралу фармакокинетикалық немесе көзбен шолынатын зерттеулер жүргізу арқылы зерттелуі мүмкін.

46. Фармакокинетикалық зерттеулер жүргізу кезінде ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың қан плазмасындағы немесе несептегі концентрациясын талдау жолымен оның таралуы туралы жанама деректер алынғанына қарамастан, мұндай зерттеулер фармакокинетикалық зерттеулердің:

- а) орындалуы оңай;
- б) қауіпсіз болуына (зерттеу субъектілерінің сәулеленуі болмайтыны себепті);
- в) радиоактивті таңбаны түсіру процесінде дәрілік препараттың құрамы мен дәрілік нысанының өзгеру тәуекелін болдырмауға мүмкіндік беретініне;
- г) "доза – жауап" желілік тәуелділігінің болуын жеңіл растауға мүмкіндік беретініне байланысты барынша абзалырақ болып табылады.

47. Фармакокинетикалық зерттеулер ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың (осы препараттың қауіпсіздігін бағалау үшін) жалпы жүйелік әсер етуін бағалайды, бұл ретте әрекет етуші заттың өкпеде сіңірілуі (өкпеге таралуы мен тиімділігін бағалау үшін) әрекет етуші заттың асқазан-ішек жолында сіңірілуінен бөліп алынуға тиіс. Фармакокинетикалық зерттеулер мукоцилиарлық клиренс жолымен бөлінетін әрекет етуші заттың ескеруі мүмкін.

48. Фармакокинетикалық зерттеулердің кемшіліктері арасынан:

ингаляциядан кейін әрекет етуші заттың өкпенің әртүрлі аймақтарында таралуын саралап зерделеудің мүмкін еместігін;

жекелеген жағдайларда әрекет етуші заттың плазмалық (зэр) концентрациясын бағалаудың мүмкін еместігін;

егер әрекет етуші заттың плазмалық (зэр) концентрациялары олардың сандық анықталуының төменгі шегіне жақын болған жағдайда, нәтижелердің жоғары вариабельділігін атап өту қажет.

49. Кейбір жағдайларда фармакокинетикалық зерттеулермен және әрекет етуші заттың қауіпсіздігі туралы деректермен расталған баламалы өкпеге таралу (мысалы, фармакологиялық қауіпсіздікті зерделеу шеңберіндегі фармакокинетикалық зерттеу нәтижелері) ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың (егер бұл өзін-өзі ақтайтын болса) терапиялық баламалығының жеткілікті негіздемесі ретінде қаралуы мүмкін. Терапиялық баламалық тиісті фармакодинамикалық және (немесе) клиникалық зерттеулер жүргізудің көмегімен дәлелденеді.

50. Көзбен шолынатын зерттеулер жүргізу жолымен белгіленген баламалы өкпеге таралу дәрілік препараттардың тиімділігін зерделеу шеңберінде терапиялық баламалықты бағалауға қажетті растау деректері ретінде қаралуы мүмкін.

51. Егер баламалы өкпеге таралу көзбен шолынатын зерттеулер жүргізу кезінде расталған жағдайда, терапиялық тиімділікті бағалау үшін тиісті фармакокинетикалық зерттеулер немесе тиісті клиникалық зерттеулер жүргізу керек.

52. Егер терапиялық тиімділікті бағалау үшін фармакокинетикалық зерттеулердің орнына көзбен шолынатын зерттеулер жүргізілсе, онда өтініш беруші осы зерттеулердің жүргізілуін негіздеуі керек.

53. Ересектерде өкпеге таралуға (мүмкіндігінше) зерттеу және жаңа дәрілік препаратты референтті дәрілік препаратпен салыстыратын әрекет етуші заттың сипаттамаларына *in vitro* зерттеу терапиялық зерттеулер жүргізгенге дейін бағалау керек.

54. Балаларда өкпеге таралуға зерттеу жүргізу қолайлы емес. Тиімділіктің клиникалық зерттеулерін суррогат ауыстыру ретінде жүргізілетін фармакокинетикалық зерттеулер ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың тиімділігін жанама түрде ғана сипаттайды, олар бала организміне фармакологиялық жүктемені арттырады және терапиялық баламалықты бағалау бойынша фармакодинамикалық және (немесе) клиникалық зерттеулерден жеткілікті артықшылықтары болмайды. Балалардың қатысуымен көзбен шолынатын зерттеулер де жүргізілмейді.

Фармакокинетикалық зерттеулер

55. Өкпеге таралуды бағалауға арналған фармакокинетикалық зерттеу әрекет етуші заттың асқазан-ішек жолынан сіңірілуін болдырмауға (мысалы, белсендірілген көмірмен блокада жасау) мүмкіндік береді.

56. Фармакокинетикалық зерттеу тек өкпеге таралуды айқындау үшін ғана емес, сонымен қатар ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың әрекет етуші затының жүйелік қауіпсіздігін зерттеу үшін де пайдаланылуы мүмкін. Жүйелік қауіпсіздікті зерделеу кезінде пациенттердің нысаналы тобындағы әрекет етуші заттың жалпы жүйелік экспозициясын өлшеу керек, осыған байланысты зерттеу өкпеден және асқазан-ішек жолынан сіңірілген дәрілік препараттың әрекет етуші затының мөлшерін айқындауды көздейді.

57. Асқазан-ішекте сіңірілуі болмашы заттар үшін өкпеге таралуды зерделеуге арналған фармакокинетикалық зерттеу терапиялық баламалықты бағалау үшін жеткілікті болуы мүмкін.

58. Ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттың биобаламалығын бағалау үшін:

- а) ең жоғары плазмалық концентрацияны (C_{max});
- б) фармакокинетикалық қисық сызық астындағы ауданды (AUC);
- в) ең жоғары концентрацияға жету уақытын (T_{max}) салыстыру керек.

59. Ингаляцияларға арналған 2 дәрілік препараттың баламалы өкпеге таралуы және баламалы жүйелік қауіпсіздігі, егер әрбір параметр үшін 90-пайыздық сенім интервалы 0,8000-нан 1,2500-ке дейінгі диапазонның шегінде болған жағдайда расталады. Кейбір жағдайларда, мысалы, терапиялық терезесі тар белсенді заттар үшін 90 пайыздық сенім интервалы жүйелік қауіпсіздікті бағалау кезінде анағұрлым қатаң шектеулерді талап

етуі мүмкін. Ауытқушылығы жоғары дәрілік препараттар үшін Стах-ке қолайлы диапазонды 0,7500-ден 1,3300-ге дейін кеңейтуге жол беріледі.

60. Егер фармакокинетикалық зерттеулер балаларда жүргізілетін болса, онда ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың әрекет етуші затының жүйелік қауіпсіздігін бағалау үшін әрекет етуші заттың концентрациясын қан плазмасында өлшейді.

Көзбен шолынатын зерттеулер

61. Өкпенің әртүрлі аймақтарында ингаляцияларға арналған 2 дәрілік препараттың өкпеде таралуын саны жөнінен айқындау өкпенің әртүрлі сегменттерінде радиоактивтілікті өлшеу жолымен жүзеге асырылуы мүмкін. Екі өлшемді сцинтиграфиялық әдістерді пайдалануға болады. Дәрілік препараттың жалпы өкпеке таралуын және өкпенің орталық, орта және шеткергі аймағында, сондай-ақ ауыз-жұтқыншақта, мүштікте, актуаторда (іске қосу механизмінде) және дем шығару сүзгісінде үлестік таралуын өлшейді. Ингаляцияларға арналған 2 дәрілік препараттың баламалы өкпеге таралуы, егер өкпенің әрбір саласындағы радиоактивтіліктің 90 пайыздық сенім интервалы 0,8000-нан 1,2500-ге дейінгі диапазон шегінде болған жағдайда расталуы мүмкін. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың радиоизотоптық белгісі әрекет етуші заттың өкпе тіндерінде таралу сипаттамасына болмашы әсер ететініне кепілдік берілуге тиіс.

2. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарды фармакодинамикалық зерттеулер.

Терапиялық баламалықты растаудың жалпы мәселелері

62. Терапиялық баламалық тіркеу кезінде мәлімделген ингаляцияларға арналған жаңа дәрілік препараттың ингаляцияларға арналған тиісті референтті дәрілік препаратпен салыстырылған кездегі баламалы тиімділігі және қауіпсіздігі ретінде айқындалады. Егер зерттелетін дәрілік препараттың баламалығын осы Нұсқаулықтың IV бөлімінің 2-кіші бөлімінде көрсетілген критерийлерге сәйкес *in vitro* зерттеулерінде анықтау мүмкін болмаған және баламалық осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 1-кіші бөлімінде сипатталған өкпеге таралу және жүйелік қауіпсіздікті бағалау зерттеулерінде біржақты анықталмаған жағдайда, терапиялық баламалықты дизайны статистикалық валидтелген клиникалық зерттеу жүргізу шеңберінде ингаляцияларға арналған зерттелетін дәрілік препаратты ингаляцияларға арналған референттік дәрілік препаратпен салыстыру арқылы растау керек.

63. Әртүрлі ингаляциялық құрылғылар үшін қолданылатын ингаляцияның әртүрлі тәсілдерін пайдаланған кезде терапиялық баламалықты бағалау кезінде ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың бірдей ингаляциялық құрылғылар қолданыла отырып ингаляциялануы ұсынылады (мысалы, ингаляцияларға

арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттар тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятордың немесе ұнтақты ингалятордың көмегімен енгізіледі).

64. Егер клиникалық зерттеулер жүргізу қажет болған және ингаляцияларға арналған референтті дәрілік препарат бронх демікпесін де, өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын да қамтитын тіркелген көрсетілімге ие болған жағдайда, пациенттердің тек бір тобында ғана терапиялық баламалыққа зерттеулер жүргізу қажет болуы мүмкін. Мұндай зерттеулерді, әдетте, бронх демікпесімен ауыратын пациенттерде жүргізу жеңілірек. Егер қайта өндірілген дәрілік препараттың 1 клиникалық көрсеткіш (бронх демікпесі) бойынша ингаляцияларға арналған референтті дәрілік препаратқа (оның тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты) терапиялық баламалығы анықталған жағдайда, осы нәтижелерді референтті дәрілік препаратты қолданудың барлық көрсеткішіне экстраполяциялау және қайта өндірілген дәрілік препаратты пациенттердің барлық тобында қолдану үшін *in vitro* зерттеулерінің ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың ағын жылдамдығы мен қысым ауытқуы диапазонында бөлшектердің мөлшері бойынша салыстырмалы таралуын растайтын (осы Нұсқаулықтың IV бөлімінің 2-кіші бөлімі) салыстырмалы деректерін ұсыну керек.

Бронх демікпесімен ауыратын пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеулер жүргізу

65. Фармакодинамикалық зерттеулердің екі типі зерттеу: бронх-дилатацияны зерттеу (тыныс алу жолдарының функциясын жақсартуды бағалау) және бронх-протективті зерттеулер (ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың әрекет етуші затының бронхтардың гиперреактивтілігіне әсерін зерттеу) нәтижелерін бағалау үшін қолайлы баламалықты алуды қамтамасыз етеді. Салыстырмалы тиімділікке қойылатын талаптарды орындау үшін бронх-дилатацияны немесе бронх-протективті зерттеуді немесе екі зерттеуді де жүргізуге болады. Оның типіне қарамастан, зерттеуді тыныс алу жолдары функциясының қайтымдылығы сақталған бронх демікпесімен ауыратын пациенттердің қатысуымен жүргізген жөн.

66. Ересектерде тыныс алу жолдары функциясының қайтымдылығы тиісті қысқа уақыт әрекет ететін b2-агонисті (SABA) ингаляциялағаннан кейін 15 минуттан соң UDK_1 -нің $\geq 12\%$ -ға және ≥ 200 мл-ге ұлғайғанын (жақсарғанын) растай отырып, UDK_1 -ні өлшеумен бағаланады.

67. 6 және одан үлкен жастағы балаларда тыныс алу жолдары функциясының қайтымдылығы тиісті қысқа уақыт әрекет ететін b2-агонисті ингаляциялағаннан кейін 15 минуттан соң UDK_1 -нің $\geq 12\%$ -ға жақсарғанын растай отырып, UDK_1 -ні өлшеу арқылы бағаланады.

68. 5 және одан кіші жастағы балаларда спирометрия баланың 3 жастан үлкен болу шартымен орындалуы мүмкін, бірақ фармакодинамикалық көрсеткіштерді бақылау үшін ең жақсы көрсеткіштер (ҮДК₁-мен салыстырғанда) ҮДК_{0,5} немесе ҮДК_{0,75} көрсеткіші болып табылады (ҮДК_{0,5} немесе ҮДК_{0,75} көрсеткіштерін қолдануды негіздеу үшін әрбір жас тобы үшін ғылыми деректерге, әсіресе зерттелетін көрсеткіштер үшін қолайлылық критерийлерін таңдау, осы көрсеткіштерді тіркеу тәсілдері және нәтижелердің қайта жаңғыртылуы туралы шолуды келтірген жөн). Кіші жастағы балалардағы бронх демікпесінің диагностикасы қиын және симптомдар мен физикалық тексеріп-қарау деректерін клиникалық бағалауға негізделеді. Жүргізілген клиникалық зерттеу салыстырылатын 2 дәрілік препараттың арасындағы клиникалық маңызды айырмашылықтарды анықтауға мүмкіндік беретін жеткілікті сезімталдыққа ие болуға тиіс. Сондықтан зерттеуге емдеуге клиникалық маңызды жауабын тіркеуге болатын пациенттерді қосу керек.

69. Ингаляцияларға арналған зерттелетін дәрілік препарат белсенділігінің ингаляцияларға арналған референттік дәрілік препараттың белсенділігіне қатынасы ретінде анықталатын салыстырмалы белсенділік ингаляцияларға арналған зерттелетін және референттік дәрілік препараттар үшін "доза – жауап" тәуелділігі қисық сызығының қорытынды бағасын алу тәсілдерінің бірі болып табылады.

70. Сонымен қатар фармакодинамикалық түпкілікті нүктеде салыстырылатын ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың әрқайсысының кемінде 2 дозасының баламалығын растауға байланысты тәсіл пайдаланылуы мүмкін.

71. Осы Нұсқаулықтың 69 – 70-тармақтарында көрсетілген тәсілдердің әрқайсысы үшін зерттеуде қажетті талдамалық сезімталдықтың болуы ең төменгі шарт болып табылады. Зерттеудің талдамалық сезімталдығын дәлелдеу үшін ең кемінде ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың 2 нөлдік емес дозасын зерделеу және дозаның жоғары деңгейіне жауаптың шамасы дозаның төмен деңгейіне жауаптың шамасынан асып түсетінін растау керек. Бұл ретте, егер өзге тәсіл негізделмеген болса, ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың 1 дозасынан астамын зерттеу керек.

72. "Доза – жауап" тәуелділігі қисық сызығының тік учаскесінде ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың дозасын зерделеу керек. Егер "доза – жауап" тәуелділігінің қисық сызығында ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың тым төмен дозасы таңдалса, онда дәрілік препараттардың баламалығын растау сенімді болып табылмайды, өйткені бұл доза қосалқы терапевиялық болуы мүмкін. Егер зерттеу жүргізу кезінде "доза – жауап" тәуелділік қисық сызығының жоғарғы бөлігінде доза таңдап алынса, онда ол үшін алынған әсерлер неғұрлым үлкен дозаларды пайдалану кезінде де байқалатын болады, сондықтан мұндай дозалар арасындағы айырмашылықты анықтау мүмкін болмайды

және мұндай дозада ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың көрсетілген баламалығы да сенімді болмайды.

73. Ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттар қауіпсіздігінің баламалығын пациент организмнің жүрек-қантамырлық, биохимиялық және физиологиялық параметрлеріне сәйкес келетін фармакокинетикалық деректер, сондай-ақ жағымсыз құбылыстар мониторингі негізінде баламалықты зерделеу арқылы растау керек.

74. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың әрекет етуші затының қауіпсіздігін фармакодинамикалық параметрлердің көмегімен бағалау кезінде пациенттерге ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың ең жоғары ұсынылатын дозасын енгізу керек. Сонымен бірге тиімділікті зерттеулерде де (зерттелетін дозаға қарамастан) қауіпсіздікті бағалауды көздеген жөн. Қауіпсіздікті зерттеудің ұзақтығы ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың зерттелетін әрекет етуші затының терапиялық сыныбына байланысты болады.

75. Егер мына критерийлер толық орындалса, ингаляцияларға арналған 2 дәрілік препарат баламалы болып танылады:

а) ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың салыстырмалы тиімділігі үшін: дәрілік препараттарды салыстыру 2 тәсілмен орындалуға тиіс:

салыстырмалы белсенділікті есептеу;

әрбір зерттелген дозада ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың клиникалық түпкілікті нүктеге әсер етуін бағалау.

Терапиялық баламалықты бағалау туралы есепте екі тәсілмен алынған нәтижелерді ұсыну керек. Осы тәсілдердің әрқайсысы үшін ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттарды салыстырудың байқалатын сенім интервалдары баламалықтың шекті шекараларында болуға тиіс (бұл олардың баламалығы туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді). Осы әдістердің әрқайсысы үшін таңдалған баламалық шекараларын алдын ала белгілеу және зерттеу хаттамасында тиісті түрде негіздеу керек. Бұл ретте салыстырмалы белсенділік үшін терапиялық баламалықтың шекарасы кемінде 0,67-ден 1,50-ге дейінгі интервал шегінде болады;

б) ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың салыстырмалы қауіпсіздігі үшін: жүйелік экспозиция үшін ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың баламалығын осы дәрілік заттардың қауіпсіздігін фармакокинетикалық зерттеулердің көмегімен (мүмкіндігінше) растау керек (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 1-кіші бөлімі). Олай болмаған жағдайда ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың тиісті фармакодинамикалық ауыспалы қауіпсіздікке қатысты баламалығы расталады. Ингаляцияларға арналған зерттелетін дәрілік препараттың организмнің өмірлік маңызды функцияларын, биохимиялық көрсеткіштерді және жағымсыз құбылыстардың туындау жиілігін өзгерту тұрғысынан ингаляцияларға арналған референтті дәрілік препаратқа қарағанда онша қауіпсіз емес екендігінің ешқандай белгілері болмауға тиіс.

Бронх-дилатациялық зерттеулер (тыныс алу жолдарының функцияларын жақсарту зерттеулері)

76. Баламалы терапиялық тиімділік тиісті бірінші және екінші түпкілікті нүктелердің көмегімен ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың бронхдилатациялық (бронх-литикалық) әсерін өлшеу жолымен зерттелуі мүмкін. Терапевтік тиімділікті зерттеудің ұзақтығы және бірінші және екінші түпкілікті нүктелерді таңдау ингаляцияларға арналған зерттелетін дәрілік препараттың терапиялық сыныбына тәуелді болады. Зерттеудің сезімталдығы зерттеуге ауруды оңтайлы немесе толық бақылауға мүмкіндік бермейтін ем алатын, тұрақты өтіп жатқан бронх демікпесі бар пациенттерді қосу арқылы арттырылуы мүмкін.

77. Емдеудің бронх демікпесінің барысын оңтайлы бақылауға қабілетті болмауы сыртқы тыныс алу функциясын бағалаумен, түнгі симптомдар мен оянууды, күнделікті қызметті және (немесе) пациенттің бастапқы күйінде қысқа уақыт әрекет ететін β_2 -агонистерге тәуліктік қажеттілігін (қосу кезеңінде айқындалатын) қоса алғанда, симптомдардың айқын көрінуін бағалаумен расталуға тиіс. Зерттеу дизайны дәрілік препараттың кем дегенде 2 дозасын қолдануды қамтуға тиіс. Егер жеке негіздеме ұсынылмаса, зерттелетін дәрілік препараттарды қосарланған бүркемелеу арқылы клиникалық зерттеудің қосарланған тұйық дизайнын пайдалану керек.

Бронх-протективті зерттеулер

(бронхтардың гиперреактивтілігіне әсерін зерттеу)

78. Бронх арандатушылықтан қорғау үшін ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың бронхтардың гиперреактивтілігіне (бронх-протективті белсенділік) ықпал етуін:

а) тікелей арандататын (мысалы, метахолиннің, гистаминнің, ацетилхолиннің көмегімен);

б) тікелей емес арандататын (мысалы, аденозинмонофосфаттың (АМФ) немесе маннитолдың көмегімен) бронх-протективті зерттеулердің біреуін жүргізу көмегімен бағалауға болады.

79. Бронх-протективті зерттеулер барлық зерттеу рәсімдерін (мысалы, арандату әдісін, аэрозольдарды генерациялау әдісін, небулайзер аэрозолының тіркелетін шығыс параметрлерін, ингаляция рәсімінің әдістемесін және т.б. таңдау) және пациенттерді іріктеуді (мысалы, пациенттердің физикалық белсенділігін стандарттау, белсенділіктің тәуліктік өзгерістерін болдырмау, емдеуден кейін PC20 UDK_1 -нің кем дегенде 4 есе артуын тіркеу және т.б.) стандарттаудың жоғары дәрежесін талап етеді. Зерттелетін дәрілік препараттардың әрқайсысының кемінде 2 дозасын қамтитын зерттелетін дәрілік препараттарды қосарланған бүркемелеу арқылы клиникалық зерттеудің қосарланған

тұйық дизайнын пайдалану керек. Арандатушы концентрация (PC20 ҮДК₁) немесе арандатушы агенттің арандатушы дозасы (PD20 ҮДК₁) бірінші түпкілікті айнымалы болып табылады, ол ҮДК₁-нің 20 пайыздық құлдырауын тудырады және ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың күтілетін ең жоғары әсерінің басталу сәтінде өлшенуге тиіс.

3. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың әрекет етуші затының фармакотерапиялық тобына қарай терапиялық баламалықты зерттеу

Бронх-дилататорлар

80. Ингаляциялық бронх-дилататорлар 3 топқа бөлінеді:

- а) адренорецепторлардың қысқа уақыт әрекет ететін b₂-агонистері (SABA);
- б) адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін b₂-агонистері (LABA);
- в) антихолинэргиялық препараттар.

81. Бронх-дилататорларды клиникалық зерттеулер айқаспалы дизайнға ие болуы мүмкін. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарды қолдану арасындағы тиісті жуу кезеңін клиникалық зерттеулер хаттамасында анықтаған және негіздеген жөн.

82. Тасымалдың ықтимал әсерлерін бағалау мақсатында ингаляцияларға арналған дәрілік препаратты әрбір қолданар алдында бастапқы өлшеулерді құжаттау керек.

Қысқа уақыт әрекет ететін b₂-агонисты адренорецепторов

83. Адренорецепторлардың қысқа уақыт әрекет ететін b₂-агонистері тиімділігінің баламалығын бағалау кезінде зерттеулердің қолайлы түрлері бір реткі дозасы бар бронх-дилатациялық зерттеулер немесе бронх-арандатушылық зерттеулер болып табылады.

84. Ересектерде бронх-дилатациялық модельдегі бастапқы айнымалылар ҮДК₁ AUC (дәрілік препараттың бір рет ингаляциясынан кейін әрекет етуші заттың әрекет ету ұзақтығының кемінде 80% ішінде бронх-дилатацияны өлшеу) және ҮДК₁-нің өзгеруі (тиісті уақыт сәтінде) болып табылады. Бронх-арандатушылық зерттеуінде бастапқы айнымалы PC20 ҮДК₁ немесе PD20 ҮДК₁ болып табылады (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөлімі).

85. 6 және одан үлкен жастағы балаларда бронх-дилатациялық модельдегі бастапқы айнымалылар спирометриялық көрсеткіштер: уақыттың тиісті сәтінде (сәттерінде) өлшенген ҮДК₁-нің өзгеруі не ҮДК₁-нің өкпенің функционалдық өмірлік сыйымдылығына (ҮДК₁/ӨФӨС) арақатынасының көрсеткіші және (немесе)

бронходилатация бойынша дәрілік препараттың бір рет ингаляциясынан кейін әрекет ету ұзақтығының кемінде 80%-ы ішінде өлшенген YDK_1 AUC көрсеткіші болып табылады.

86. Мектеп жасына дейінгі балаларда спирометрия баланың жасы 3-тен 6 жасқа дейін болған жағдайда мүмкін болады, бұл ретте YDK_1 -нің орнына $YDK_{0,5}$ -ті немесе $YDK_{0,75}$ -ті бағалаған жөн (оларды әрбір жас тобында қолдануды негіздеу үшін зерттелетін көрсеткіштер үшін қолайлылық критерийлерін, осы көрсеткіштерді тіркеу тәсілдерін және зерттеу нәтижелерінің жаңғыртылуын негіздейтін әдебиеттерге шолу жасау қажет). 2 жастан 6 жасқа дейінгі балаларда плетизмографиямен де, клиникалық симптомдарды бағалау шкалалары бойынша баллдық бағалаумен ұштастырылған басқа валидтелген әдістермен де өлшенген тыныс алу жолдарының нақты қарсылығын (sRaw) қолдануға болады. Ең жоғары дем шығару жылдамдығын тек тиімділіктің қайталама айнымалысы ретінде өлшеу және тіркеу керек.

87. 6 және одан үлкен жастағы балалардың қатысуымен бронх-протективті зерттеулерде метахолинмен немесе дене жүктемесімен арандатушылық сынама пайдаланылуы мүмкін. Мектеп жасына дейінгі балаларда суық құрғақ ауамен арандатушылық сынама немесе эукапникалық гипержелдету қолданылуы мүмкін. Бастапқы айнымалы PC20 YDK_1 метахолин немесе PD20 YDK_1 метахолин немесе тыныс алу жолдарының үлестік қарсылығы көрсеткішінің (плетизмография кезінде өлшенеді) бастапқы деңгейінен пайыздық өзгеріс болады; басқа валидтелген түпкілікті нүктелер де пайдаланылуы мүмкін.

88. Ересектерде адренорецепторлардың қысқа уақыт әрекет ететін b2-агонистерінің қауіпсіздігі фармакокинетикалық деректерге (мүмкіндігінше) негізделген баламалықтың көмегімен зерттелуге тиіс және бір дозаны енгізгеннен кейін (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 1-кіші бөлімі) ингаляцияларға арналған дәрілік препаратқа және организмнің биологиялық сұйықтықтарындағы әрекет етуші затты айқындау әдістемесінің сапасына тәуелді болады.

89. Егер ингаляцияларға арналған дәрілік препарат қауіпсіздігінің балама деңгейі фармакокинетикалық зерттеу негізінде растала алмайтын болса, қауіпсіздік туралы деректер фармакодинамикалық зерттеуден ұсынылуға тиіс. Бұл жағдайда қауіпсіздік бейіні ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың ең жоғары ұсынылатын дозасын енгізгеннен кейін зерттелуге тиіс. Жағымсыз құбылыстарды тіркеу және кез келген парадоксалды бронх түйілуді бағалау, сондай-ақ өмірлік маңызды көрсеткіштерді жазу, QTc аралығын өлшейтін электр-кардиограмма және зертханалық көрсеткіштерді айқындау (қан плазмасындағы сарысулық калий мен глюкозаны өлшеуді қоса алғанда) талап етіледі.

90. Балаларда адренорецепторлардың қысқа уақыт әрекет ететін b2-агонистерінің қауіпсіздігі фармакокинетикалық немесе фармакодинамикалық зерттеулердің

көмегімен зерттелуге тиіс. Фармакодинамикалық зерттеулер ересек пациенттердегі зерттеулер сияқты тәртіппен ең үлкен ұсынылған дозаны тағайындағаннан кейін жүргізіледі.

Адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін b2-агонистері

91. Адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін b2-агонистері тиімділігінің баламалығын бағалау үшін зерттеу түрлерін таңдау осы Нұсқаулықтың 83-тармағына сәйкес адренорецепторлардың қысқа уақыт әрекет ететін b2-агонистерімен бірдей болып табылады. Алайда зерттеуді жоспарлау кезінде адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін b2-агонистерінің әрекет етуінің басталуы (клиникалық маңызды әсерге қол жеткізу), ең жоғары жауабы және әрекет етуінің ұзаққа созылуы назарға алынуға тиіс.

92. Ересектерде бронх-дилатациялық модельдегі бастапқы айнымалылар YDK_1 AUC (бір рет ингаляциядан кейін әрекет ету ұзақтығының кемінде 80% ішінде бронх-дилатацияны өлшеу) және YDK_1 -нің өзгеруі (тиісті уақыт сәтінде) болып табылады; бронх-арандатушылық зерттеуінде бастапқы айнымалы PC20 YDK_1 немесе PD20 YDK_1 болып табылады.

93. Балаларда бронх-дилатациялық зерттеулер үшін де, бронх-протективтік зерттеулер үшін де бастапқы айнымалылар 6 және одан үлкен жастағы балалардың қатысуымен бронх-дилатациялық зерттеулердегі бастапқы айнымалыны қоспағанда, адренорецепторлардың қысқа уақыт әрекет ететін b2-агонистері үшін сияқтымен бірдей болып табылады, мұнда YDK_1 AUC (бір рет ингаляциядан кейін әрекет ету ұзақтығының кемінде 80%-ы ішінде бронх-дилатацияны өлшеу (бұл ретте байқау кезеңін кез келген қысқарту егжей-тегжейлі түрде негіздеуге жатады) таңдаудың неғұрлым қолайлы бастапқы айнымалысы болып табылады. Дозалардың диапазонын ингаляцияларға арналған дәрілік препаратты бір рет қолданатын зерттеулерде зерделеу керек. "Доза – жауап" тәуелділігін растай алу үшін төмен және жоғары дозаларға бағалау жүргізу керек.

94. Ересектерде адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін b2-агонистерінің қауіпсіздігі ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың бір дозасын енгізгеннен кейін фармакокинетикалық деректерге (мүмкіндігінше және дәрілік препаратқа және айқындау әдістемесінің сапасына тәуелді болады) негізделген баламалықтың көмегімен зерттелуге тиіс (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 1-кіші бөлімі). Егер қауіпсіздіктің баламалы деңгейін фармакокинетикалық зерттеу негізінде растау мүмкін болмаса, қауіпсіздік туралы деректер фармакодинамикалық зерттеуден ұсынылуға тиіс. Қауіпсіздік бейіні ең үлкен ұсынылған дозаны енгізгеннен кейін зерттелуге тиіс. Жағымсыз құбылыстарды тіркеу және парадоксальді бронх түйілуін бағалау, сондай-ақ

өмірлік маңызды көрсеткіштерді жазу, QT (QTc) түзетілген аралығын өлшей отырып электр-кардиограмма және зертханалық көрсеткіштерді айқындау (қан плазмасындағы сарысулық калий мен глюкозаны өлшеуді қоса алғанда) талап етіледі.

95. Балаларда адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін b2-агонистерінің қауіпсіздігі фармакокинетикалық немесе фармакодинамикалық зерттеулердің көмегімен зерттелуге тиіс. Фармакодинамикалық зерттеулер ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың ең үлкен ұсынылған дозасын тағайындағаннан кейін жүргізіледі.

Антихолинергиялық препараттар

96. Қысқа уақыт әрекет ететін және ұзақ уақыт әрекет ететін антихолинергиялық препараттардың терапиялық баламалығын зерттеу үшін адренорецепторлардың қысқа уақыт әрекет ететін b2-агонистері және адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін b2-агонистері сияқты зерттеулер жүргізіледі. Зерттеулерді жоспарлау кезінде b2-агонистік препараттар мен антихолинергиялық препараттар арасындағы олардың әрекет етуінің басталуымен және әсерінің ұзақтығымен байланысты айырмашылықтарды ескеру қажет. Кез-келген бронх-арандатушылық зерттеуінде арандатушы агент холинергиялық рецепторлардың агонисті болуға тиіс. Антихолинергиялық препараттардың қауіпсіздігі қауіпсіздікті бағалаудың стандартты әдістерін пайдалана отырып зерделенуге тиіс.

Ингаляциялық глюкокортикостероидтар

97. Ингаляциялық глюкокортикостероидтардың баламалы тиімділігін растау қиын. Баламалы тиімділікті табысты зерттеу ең болмағанда ингаляцияларға арналған референтті дәрілік препараттың 2 дозасымен салыстырғанда ингаляцияларға арналған зерттелетін дәрілік препараттың 2 дозасы үшін "доза – жауап" тәуелділігін растауды талап етеді. Ингаляцияларға арналған зерттелетін дәрілік препараттың дозалары "доза – жауап" тәуелділігі қисық сызығының тік учаскесінде зерттелуге тиіс, бұл ретте таңдалған дозалар қисық сызықтың осы учаскесіне сәйкес келетініне дәлелдемелер ұсынылуға тиіс. Жекелеген жағдайларда қисық сызықтың тік учаскесіндегі дозаға қол жеткізу үшін артық көп рет бүркуді қолдану (ингаляторды іске қосу) талап етіледі. Бұл дәрілік препараттың пациентке жол берілмейтін әсер етуіне (мысалы, пациентке ұнтақты ингалятордан қосалқы ұнтақ заттың жоғары жүктемесіне) әкеп соғуы мүмкін. Мұндай жағдайларда тек жоғары дозаланған ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарды ғана қолдану өзін-өзі ақтауы мүмкін, ал дәрілік препараттарды дозалаудың қалған желілері үшін *in vitro* зерттеулерінде (осы Нұсқаулықтың III бөлімінің 5-кіші бөліміне сәйкес) салыстырмалылық расталуға тиіс.

98. Қазіргі таңда ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттарды салыстыру үшін параллельді топтарда рандомизацияланған қосарланған

тұйық зерттеу дизайны кеңінен қолданылады. Егер таңдалған зерттеу дизайны көрсетілген дизайннан ерекшеленетін болса, өтініш беруші оның себептерін негіздеуге тиіс.

99. Қосарланған тұйық, рандомизацияланған, айқаспалы зерттеу балама дизайн болып табылады, оның дизайны пациенттердің аз тобының қатысуымен зерттеу жүргізу мүмкіндігіне байланысты әлеуетті артықшылыққа ие. Алайда емдеу кезеңдері арасында пациенттерде кортикостероидтар әсерінің тең көшірілмеуі мен екі емдеу кезеңінің басында пациенттердің бастапқы жай-күйіндегі ықтимал айырмашылықтардың жоғары тәуекелін ескеру керек. Клиникалық зерттеу хаттамасында қандай да бір көшіру әсерінің зерттеу нәтижелеріне ықпалын бақылау мақсатында кезеңдер арасындағы тиісті жуу кезеңін айқындау және негіздеу керек. Зерттеудің осы типін қолдануды осындай зерттеулердің бұрын жарияланған нәтижелеріне сілтеме жасай отырып негіздеу және растау керек.

100. Ингаляциялық глюкокортикостероидтардың терапиялық баламалығын зерттеу кезінде қаралуы мүмкін 2 түрлі фармакодинамикалық модель (бронх-дилатация моделі (тыныс алу жолдарының жақсаруын бағалау) және бронх-протективті модель) бар.

101. Бронх-дилатация моделінде (тыныс алу жолдары функциясының жақсаруын бағалау) жиналған пациенттерде ингаляциялық кортикостероидтың 2 дозасын (дозалануын) енгізуге жауап ретінде өкпе функциясын жақсартудың айқын ажыратылатын резерві болуға және аурудың клиникалық көріністері болуға тиіс. Зерттеуге кіретін пациенттер тобы ингаляциялық глюкокортикостероидтарға клиникалық жауапты тіркеуге мүмкіндік беруге және деректердің өзгергіштігін азайту және зерттеу қуатын арттыру үшін барынша біртекті болуға тиіс. Зерттеудің мақсаттары "доза – жауаптың" елеулі тәуелділігін анықтау және зерттелетін дәрілік препараттардың арасында сенім интервалы мейлінше тар өкпе функциясына ықпал ету бойынша айырмашылықтың бағасын алу болып табылады.

Ересектерде ингаляциялық глюкокортикостероид тиімділігінің бастапқы айнымалысы үй жағдайында өкпе функциясын өлшеу (дұрысы, ұдайы (мүмкіндігінше күн сайын) өлшенетін $УДК_1$) болуға тиіс. Дем шығарудың ең жоғары жылдамдығы күн сайын үй жағдайында тиімділіктің қайталама айнымалысы ретінде өлшеніп, тіркелуге тиіс. Егер үй жағдайында $УДК_1$ -ні ұдайы өлшеу мүмкін болмаса, онда ең жоғары дем шығару жылдамдығын күн сайын үй жағдайында таңертең өлшеу және тіркеу тиімділіктің бастапқы айнымалысы ретінде қабылдануға тиіс. $УДК_1$ -ні кем дегенде 2 аптада 1 рет клиникалық жағдайларда өлшеу әрқашан тиімділіктің қайталама айнымалысы ретінде енгізілуге тиіс.

6 және одан үлкен жастағы балаларда да тиімділіктің бастапқы айнымалысы өкпе функциясын өлшеу болуға тиіс. Тиімділіктің негізгі таңдалған бастапқы айнымалысы $УДК_1$ -ні өлшеу және оны үй жағдайында, мүмкіндігінше, ата-анасының (ата-анасының

біреуінің) немесе күтуші адамның бақылауымен күнделікті жазып отыру болып табылады. Егер YDK_1 -ні үй жағдайында ұдайы өлшеу мүмкін болмаса, онда ең жоғары дем шығару жылдамдығын үй жағдайында күн сайын таңертең өлшеу және жазу – тиімділіктің бастапқы айнымалысы ретінде, YDK_1 -ні кемінде 2 аптада 1 рет клиникалық жағдайларда өлшеу тиімділіктің қайталама айнымалысы ретінде қабылдануы мүмкін. Егер ең жоғары дем шығару жылдамдығы тиімділіктің бастапқы айнымалысы болмаса, бұл параметр күн сайын үй жағдайында өлшеніп, тиімділіктің қайталама айнымалысы ретінде жазылуға тиіс. YDK_1 -ні кемінде 2 аптада 1 рет клиникалық жағдайларда өлшеу тиімділіктің қандай бастапқы айнымалысы (YDK_1 немесе дем шығарудың ең жоғары жылдамдығы) пайдаланылып жатқанына қарамастан, тиімділіктің қайталама айнымалысы ретінде енгізілуге тиіс. Ең жоғары дем шығару жылдамдығын тиімділіктің бастапқы айнымалысы ретінде пайдалануды арнайы негіздеу керек.

Мектеп жасына дейінгі балаларда спирометрия жүргізу балалардың жасы 3-тен 6 жасқа дейін болған жағдайда мүмкін болады, бұл ретте YDK_1 -нің орнына $YDK_{0,5}$ -ті немесе $YDK_{0,75}$ -ті (клиникалық зерттеу хаттамасында әрбір жас тобында $YDK_{0,5}$ немесе $YDK_{0,75}$ көрсеткіштерін қолдануды негіздеу үшін зерттелетін көрсеткіштер үшін қолайлылық критерийлерін таңдау, осы көрсеткіштерді тіркеу тәсілдері және алынған нәтижелердің қайта жаңғыртылуын қамтамасыз ету жөніндегі ғылыми деректерге шолу жасау керек) бағалаған абзалырақ. 2 жастан 6 жасқа дейінгі балаларда клиникалық симптомдарды бағалау шкалалары бойынша баллдық бағалаумен ұштастыра отырып басқа валидтелген әдістер плетизмографиясының көмегімен өлшенген тыныс алу жолдарының үлестік қарсылығын (sRaw) пайдалануға болады. Тиімділік айнымалыларын таңдау негіздемесін ұсыну қажет.

Мүмкіндігінше электрондық күнделіктерді пайдалану керек (ересектерде де, балаларда да). Емдеу кезеңінің ұзақтығы кемінде 8-12 аптаны құрауға тиіс, емдеудің одан гөрі қысқарақ кез келген кезеңін негіздеу керек. Пациенттердің зерттелетін тобы тіркелген соң дәрілік препаратты қолдану жоспарланып отырған пациенттер тобына қатысты репрезентативті болуға тиіс.

102. Бронх-протективті модель аз зерттелген, балама модель болып табылады, онда созылмалы енгізуден кейін ингаляциялық глюкокортикостероидтар салыстырылады.

Ересектерде тиімділіктің бастапқы айнымалысы ингаляциялық глюкокортикостероидтың арандатушылық концентрациясында немесе арандатушылық дозасында байқалатын өзгеріс болып табылады, мысалы, аденозин монофосфат (АМФ) туғызатын YDK_1 -нің (PC20 YDK_1 АМФ немесе PD20 YDK_1 АМФ) 20% нашарлауы. Зерттеу дизайнының арандату дозасына сезімталдығын растау керек. Зерттеу дизайны ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың кемінде

2 дозасын (дозаларын) қолдануды көздеуге тиіс. Ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың әрбір дозасы, егер өзгеше негізделмеген болса, кемінде 4 апта бойы ингаляциялануға тиіс.

6 және одан үлкен жастағы балаларда тыныс алу жолдарының гиперреактивтілігінің өзгеруін бағалау үшін метахолинмен арандату сынамасы пайдаланылуы мүмкін; бұл ретте PC20 ҮДК₁-нің немесе PD20 ҮДК₁-нің өзгеруі тиімділіктің бастапқы айнымалысы болып табылады (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөлімі). Мектеп жасына дейінгі балаларда суық құрғақ ауамен арандату сынамасы немесе эукапникалық (қандағы көмірқышқыл газының қалыпты мөлшері жағдайында) гипержелдету жүргізілуі мүмкін. sRaw бастапқы деңгейінен салыстырмалы өзгеріс (плетизмография кезінде өлшенген) тиімділіктің бастапқы айнымалысы болып табылады. Басқа валидтелген түпкілікті нүктелер де пайдаланылуы мүмкін.

Зерттелетін пациенттер тобы кейіннен ингаляцияларға арналған дәрілік препаратты қолдану болжанатын пациенттердің тобына қатысты репрезентативті болуға тиіс, бұл ретте ол міндетті түрде өзіне ауырлығы орташа бронх демікпесімен ауыратын және бронхтардың белгілі гиперреактивтілігі бар пациенттерді қамтуға тиіс. Зерттеудің осы типін қолдануды, оның ішінде осындай зерттеулердің бұрын жарияланған деректеріне сілтеме жасай отырып негіздеу керек.

Тиімділіктің қандай бастапқы айнымалысы таңдалғанына қарамастан, ол валидтелуге және осы айнымалының ингаляциялық глюкокортикостероидтардың дозалары арасындағы айырмашылықтарды анықтауға мүмкіндік беретін сезімталдығына негізделуге тиіс.

103. Ересектер арналған, сондай-ақ балаларға арналған екі модельде де симптомдарды баллдық бағалау, симптомсыз күндердің үлесі, қысқа уақыт әрекет ететін b2-агонистерді пайдаланудың және асқынулардың жиілігі қайталама түпкілікті нүктелер ретінде тіркелуге тиіс.

104. Қарастырылуы мүмкін тиімділіктің басқа айнымалыларында қақырықтағы шығарылатын азот тотығы мен эозинофилдердің деңгейіне зерттеу жүргізу, өмір сапасының валидтелген сұрау жүргізуді қолдану және пациенттер хабарлаған нәтижелердің валидтелген көрсеткіштері қамтылады.

105. Баламалы қауіпсіздікті растау керек. Терапиялық тиімділік зерттеулерін жүргізу шеңберіндегі қауіпсіздік мониторингі жергілікті жағымсыз құбылыстарды, парадоксальді бронх түйілуінің кез келген дәлелдемелерін жазуды және жүйелік әсерлерді бағалауды қамтиды.

106. Жүйелік қауіпсіздікті ересектердегі фармакокинетикалық баламалықтың көмегімен растау керек (егер бұл мүмкін болса және дәрілік препараттың сипаттамасы мен талдау сапасы мүмкіндік берсе). Егер жүйелік қауіпсіздікті осылайша бағалау мүмкін болмаса, фармакокинетикалық параметрлермен байланысты

фармакодинамикалық параметрлерді өлшеудің көмегімен дәрілік препаратты ұдайы ұзақ уақыт бойы аз дозалау режимін бағалаумен бірге ингаляциялық глюкокортикостероидтардың ұсынылатын ең үлкен жалпы тәуліктік дозасын ингаляциялаудан кейін жүйелі қауіпсіздікке бағалау жүргізу керек.

107. Ересектердегі ингаляциялық глюкокортикостероидтардың жүйелік әсерлерін фармакодинамикалық бағалау кезінде гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безінің жүйесіне ықпалына бағалау жүргізу қажет. Гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безі жүйесін бағалаудың абзал тұтылатын фармакодинамикалық әдісі қан плазмасындағы кортизолдың тәуліктік концентрациясының өзгеруін оның AUC-ын (тиімділіктің бастапқы айнымалысы ретінде) және C_{max}-ын өлшеу жолымен бастапқы деңгейге қатысты қайтадан бағалау болып табылады. Мұндай зерттеуді жүргізген кезде емдеудің ұзақтығын зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың ингаляциялық глюкокортикостероидтарының әлеуетті жүйелік әсерлерін бағалау және салыстыру мақсатында тепе-тең жағдайға қол жеткізуді негіздеу және қамтамасыз ету керек. Зерттеу бронх демікпесімен ауыратын пациенттердің қатысуымен жүргізіледі. Барлық өлшеу бақыланатын және толық тестіленген жағдайда жүргізіледі. Бұл шартты өлшеу күндері орындау үшін пациенттер стационарда болуға тиіс.

108. Бронх демікпесімен ауыратын ересектерде немесе ересек пациенттердің өзге тобында (бұл жағдайда суррогат тобы болып табылатын) алынған қауіпсіздік туралы деректер балаларға экстраполяцияланбайды. Балалардағы жүйелік қауіпсіздікке бағалау жүргізу қажет болатын жағдайлар осы Нұсқаулықтың VIII бөлімінде сипатталған.

109. Жүйелік қауіпсіздікті, егер бұл мүмкін болса және өзін-өзі ақтаса, 2 түрлі, бірақ релевантты тестілерді пайдалана отырып, фармакодинамикалық эквиваленттілік көмегімен немесе фармакокинетикалық баламалықтың көмегімен растау керек..

110. Фармакокинетикалық деректерді пайдалану мүмкіндігі дәрілік препараттың ерекшеліктеріне және биологиялық сұйықтықтардағы әрекет етуші заттың концентрациясын талдауды орындау сапасына байланысты болады. Фармакокинетикалық деректерді балалардағы гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безінің жүйесіне қатысты референтті дәрілік препараттың жүйелік әсерлері туралы жарияланатын ақпараттың жеткілікті көлемі болғанда ғана пайдалану керек. Егер фармакокинетикалық деректерді пайдалану жан-жақты негізделген болса, олар балалардағы ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың баламалы жүйелік қауіпсіздігін бағалау үшін жеткілікті болуы мүмкін. Сөйтіп, балалардағы жүйелік қауіпсіздік мынадай талаптардың кем дегенде біреуін орындау:

а) қауіпсіздіктің 2 фармакодинамикалық бағалауын жүргізу – гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безінің жүйесіне ингаляциялық глюкокортикостероидтардың жүйелік әсерлерін бағалау және өсуге ықпал етуді бағалау (суррогаттық маркерді пайдалана отырып), немесе

б) егер бұл мүмкін болса және негіздеуге келсе, фармакокинетикалық бағалау жүргізу арқылы расталады.

111. Қазіргі таңда балалардағы ингаляциялық глюкокортикостероидтардың жүйелік әсерлерін фармакодинамикалық бағалау деп ингаляциялық глюкокортикостероидтардың гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безі жүйесіне әсерін және өсу үшін суррогат маркері ретінде жіліншік сүйектерінің өсу жылдамдығын (кнемометрия) бағалау түсініледі.

112. Балаларда гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безі жүйесінің функциясына мынадай зерттеулер:

AUC (бастапқы айнымалы ретінде) және Стах көмегімен өлшенетін бастапқы деңгейге қатысты 12 сағаттық кезең ішінде қан плазмасындағы кортизол концентрациясының өзгеруіне қайта бағалау жүргізілуі мүмкін. Мұндай зерттеу кезінде емдеу ұзақтығын негіздеу керек, сондай-ақ зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың ингаляциялық глюкокортикостероидтарының әлеуетті жүйелік әсерлерін бағалау және салыстыру мақсатында тепе-тең жағдайға қол жеткізуді қамтамасыз ету керек. Зерттеу бронх демікпесімен ауыратын балалардың қатысуымен жүргізіледі. Барлық өлшемдер бақыланатын жағдайда жүргізілуге тиіс. Осы мақсатқа жету үшін балалар өлшеу жүргізілген күндері стационарда болуға тиіс;

тәуліктік зәрдегі бос кортизолдың концентрациясы ауыспалы болып табылады, ол ингаляциялық глюкокортикостероидтардың гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безінің жүйесіне әсерін бағалау кезінде пайдаланылуы мүмкін, алайда бұл тест зәрде кортизолдың төмен деңгейі байқалатын пациенттермен салыстырғанда оның жоғары деңгейі бар пациенттерді бағалау үшін анағұрлым қолайлы болып табылады. Зәр үлгілерін жинау кезінде әрдайым қиындықтар туындайды, зәр үлгілері көбінесе толық емес болады, бұл түсіндіруде қиындық тудырады және одан әрі зерттеу нәтижелерінің құндылығы аз болуы мүмкін. Сондықтан гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безі жүйесінің функцияларын бұлайша зерттеу оңтайлы болып саналмайды, бірақ егер ол жүргізілетін болса, зәр бақыланатын жағдайда жиналуға тиіс. Осы мақсатқа жету үшін балалар зәр жинау күндері стационарда болуға тиіс.

Кортизолдың стихиялық секрециясына зерттеу жүргізу арқылы гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безінің жүйесін бағалау тек стрессіз күйде көрінетін гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безінің жүйесінде мейлінше айтарлықтай ауытқулары бар балаларды бірдейлендіре алады. Көбінесе ингаляциялық глюкокортикостероидтармен емделетін балаларда стрессіз күйде кортизолдың қалыпты концентрациясы болады және стресс кезінде қан сарысуындағы кортизол концентрациясының тиісті артуымен жауап бере алмайды (мысалы, инфекциялар, жарақаттар және т.б.). Зерттеу жүргізу процесінде бұл балаларды жоғарыда сипатталғандай қан плазмасында және зәрде кортизолды өлшеу арқылы алдын ала бірдейлендіру мүмкін емес. Сондықтан балаларда ингаляцияларға арналған дәрілік

препараттың жүйелі қауіпсіздігін бағалау әрдайым жоғарыда сипатталған қауіпсіздікті 2 түрлі фармакодинамикалық зерттеудің қамтығаны маңызды. Таңдалған зерттеулер негізделуге тиіс.

113. Өсу жылдамдығын ингаляциялық глюкокортикостероидтардың жүйелік әсерлерін бағалаудың ең қолайлы және жалғыз параметрі ретінде қарастыруға болмайды. Баланың өсуі қалыпты болуы мүмкін, бірақ гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безінің жүйесі жаншылық қалған болуы мүмкін. Бұл ретте өсуді бағалауды гипоталамустық-гипофизарлық бүйрекүсті безінің жүйесіне әсер етуді бағалаумен бір мезгілде қарастырған жөн, онда жүйелік қауіпсіздік мыналарды:

а) 12 немесе одан да көп ай бойы желілік өсуді дәл өлшеуді (таңдаулы әдіс) және дене салмағын бағалауды;

б) желілік өсуді бағалау көрсеткіштеріне жатпайтын, бірақ глюкокортикостероидтардың жүйелік әрекет етуін бағалау үшін сезімтал фармакодинамикалық тест болып табылатын, жіліншік сүйектерінің өсу жылдамдығын баяулату арқылы оның организмге әсерін анықтауға мүмкіндік беретін кнемометрияны орындай отырып, фармакодинамикалық баламалықты зерттеулерді орындау жолымен белгіленеді. Кнемометрияның көмегімен өлшенген 4-8 апта ішінде жіліншік сүйектері өсуінің неғұрлым төмен жылдамдығын растайтын қысқа мерзімді өзгерістер өсудің желілік өлшемдерімен нашар үндеседі және адамның өсуіне глюкокортикостероидтардың кез келген ықтимал әсерін асыра бағалауға әкелуі мүмкін. Дегенмен, егер зерттелетін дәрілік препаратты нақты айқындалған қауіпсіздік бейіні бар жақсы белгілі референтті дәрілік препаратпен салыстыратын болса, кнемометрия өсудің суррогат маркері ретінде пайдаланылатын сезімтал және пайдалы әдіс болып табылады. Осылайша пайдаланылатын кнемометрия баламалықтың көрсеткіші бола алады. Кнемометрия валидтелген, дәлденген, қайта жаңғыртылатын, бірақ ұзақ зерттеу болып табылады. Сондықтан кнемометрияның 4 аптадан аз ұзақтығын арнайы негіздеу керек.

114. Егер балалар қатысатын фармакокинетикалық зерттеулер жүйелік қауіпсіздікті бағалау үшін жүргізілетін болса, әрекет етуші заттың концентрациясы плазмада өлшенуге тиіс.

115. Ересектерде немесе балаларда қолданылатын ингаляциялық глюкокортикостероидтардың жүйелік әсерлерін бағалаудың кез келген әдістері ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың зерттеу бағдарламасында және тіркеу дерекнамасында сипатталуға және негізделуге тиіс.

116. Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдану үшін дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларының 26-тармағына сәйкес әзірлеуші (өндіруші) Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің (бұдан әрі – мүше мемлекеттер) заңнамасына сәйкес ғылыми және тіркеу алдындағы консультация алу үшін осы

мемлекеттердің уәкілетті органдарына немесе сараптама ұйымдарына жүгінуге құқылы

4. Дәрілік препараттың түріне қарай терапиялық баламалықты зерттеу

Комбинацияланған дәрілік препараттар

117. Белсенді заттардың комбинациясы жаңа болып табылмайтын және өздері үшін референтті комбинацияланған дәрілік препараттар бар белгілі дәрілік заттардың тіркелген комбинациясына қатысты терапиялық баламалық комбинацияланған дәрілік препараттың әрбір белсенді заты үшін дәлелденуге тиіс және тиісінше зерттеу дизайны комбинацияның нақты белсенді заттарына тәуелді болады. Мысалы, ингаляциялық глюкокортикостероидтар мен адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін β_2 -агонистері комбинациясының тиімділігі мен қауіпсіздігі бір зерттеу жүргізу шеңберінде зерттелуі мүмкін, онда комбинацияның екі белсенді компонентін жеке-жеке бағалауға мүмкіндік беретін бағалау критерийлері көзделген (комбинацияның әрбір компоненті үшін бір-бірден тиімділіктің бірлескен бастапқы критерийлерін айқындау қажет). Зерттеу дизайны "доза-әсер" статистикалық маңызды тәуелділігін айқындау мақсатында әрбір комбинацияланған дәрілік препараттың (зерттелетін және референтті комбинацияланған дәрілік препараттар) 2 дозасын қамтиды.

118. Ингаляциялық глюкокортикостероидтар мен адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін β_2 -агонистерінің комбинацияларына қатысты терапиялық баламалығын белгілеуден бөлек, әрбір жеке әрекет етуші компонентті бағалайтын жеке зерттеулер жүргізілуі мүмкін. Адренорецепторлардың ұзақ уақыт әрекет ететін β_2 -агонистері компонентінің тиімділігі осы компоненттің әрекет ету уақытының кемінде 80%-ы бойы бронх-дилатацияны өлшеу жолымен бір реттік дозада ингаляция жүргізгеннен кейін немесе бронх-арандатушылық зерттеулер жүргізген кезде бағалануы мүмкін. Ингаляциялық глюкокортикостероидтар компонентінің тиімділігі зерттеу жүргізудің бүкіл уақыты бойы (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес) дозаның көп реттік (қайталама) ингаляциясын зерделеу кезінде бағаланады.

119. Жаңа комбинацияланған дәрілік препараттарға (әрекет етуші заттардың тіркелген комбинациясы бар препараттарға) қатысты, монокомпонентті дәрілік препараттардың комбинациясын пайдаланатын топтан басқа, салыстыру тобы ретінде әрекет ететін заттардың тіркелген комбинациясы бар мақұлданған референтті дәрілік препарат болмаған кезде ингаляциялық глюкокортикостероидтары бар тек 1 монокомпонентті дәрілік препаратты ғана әсер ету ретінде алатын қосымша топты қосу қажет. Тек 1 ингаляциялық глюкокортикостероидті алатын емдеу тобы комбинацияланған дәрілік препаратты алатын топ сияқты глюкокортикостероидтың дозасын алуы мүмкін немесе баламалы дозалау режимі ретінде ингаляциялық

глюкокортикостероидтың неғұрлым жоғары дозаларын пайдалануға жол беріледі. Мұндай дәрілік препараттарды тіркеу үшін толық тіркеу дерекнамасы ұсынылады.

120. Комбинацияланған дәрілік препараттардың қауіпсіздігін бағалау және жекелеген әрекет етуші заттардың қауіпсіздігін бағалау осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес жүргізіледі..

121. Балаларға арналған комбинацияланған дәрілік препараттар, егер өзгеше негізделмесе, осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес әзірленеді.

Ингаляцияларға арналған жиынтықтар және ингаляциялық терапиядағы арнайы құралдар

122. Ингаляцияларға арналған жиынтықтарды қолдануға қажетті негіздемелерді ескере отырып, айрықша жағдайларда жол беріледі. Мұндай жағдайларға мыналар жатады:

а) белсенді компоненттердің әрқайсысын жеке қолданумен салыстырғанда белсенді компоненттердің терапиялық әрекет етуін қосу және потенциалдау есебінен ингаляцияларға арналған жиынтықты қолдану кезінде "пайда – тәуекел" арақатынасын бағалауды жақсарту;

б) белсенді компоненттердің осы комбинациясы бұрыннан белгілі болған және комбинацияланған терапияның құрамында ұсынылған жағдайда, жекелеген құрылғылардың көмегімен енгізілетін жекелеген белсенді заттар түріндегі сол терапиямен салыстырғанда комплаенстің және пациенттердің терапияға бейілділігінің ұлғаюы. Бұл ретте комплаенстің мұндай ұлғаюының клиникалық маңыздылығының (релеванттылығының) және пациенттердің терапияға бейілділігінің дәлелдемелері пациенттердің нысаналы тобының қатысуымен тиісті түрде жоспарланған зерттеулерде алынуға тиіс.

123. Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларының 26-тармағына сәйкес ингаляцияларға арналған дәрілік препаратты ингаляцияларға арналған жиынтық түрінде тіркеуге өтініш беру форматы мәселесі бойынша әзірлеуші (өндіруші) мүше мемлекеттердің заңнамасына сәйкес ғылыми және тіркеу алдындағы консультация алу үшін осы мемлекеттердің уәкілетті органдарына немесе сараптама ұйымдарына жүгінуге құқылы.

VI. Клиникалық зерттеулер және өзіндік ерекшеліктердің өзгеруі

124. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың өзіндік ерекшелігі клиникалық зерттеулерде пайдаланылған осындай препарат серияларының фармацевтикалық деректері негізінде жасалады. Көрсетілген өзіндік ерекшеліктердегі кез келген өзгерістер (мысалы, ұсақ дисперсті (жұқа дисперсті) бөлшектер дозасының өзгеруі) де клиникалық зерттеулерден өткен дәрілік препараттың серияларында алынған деректермен расталуға тиіс.

125. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың өзіндік ерекшелігіне енгізілген сапа көрсеткіштері үшін қолайлылық критерийлерінің шекарасын кеңейту ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың клиникалық зерттеулері аяқталғаннан кейін оны клиникалық зерделеу нәтижелерін қайта қарамай орындалмайды.

VII. Өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын емдеуге арналған дәрілік препараттар

126. Өкпенің созылмалы обструкциялық ауруын емдеуге арналған дәрілік препараттарды клиникалық зерттеуді осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес жүргізу керек. Бұл ретте зерттеу мақсаты ретінде бронх демікпесімен ауыратын пациенттер тобы үшін белгіленген көрсеткіштерді пайдалануға жол берілмейді. Зерттеудің мақсаты ретінде өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы (ӨСОА) бар пациенттердің тұрақты (демеуші) терапиясына арналған дәрілік препараттарды клиникалық зерделеу кезінде пайдаланылатын көрсеткіштер белгіленуге тиіс.

VIII. Балалар мен жасөспірімдердің қатысуымен ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарға зерттеу жүргізу ерекшеліктері

127. Балалар мен жасөспірімдерде қолдануға арналған ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарды әзірлеу үшін 2 ингаляцияға арналған дәрілік препараттың терапиялық баламалығын растау кезінде фармакокинетикалық және фармакодинамикалық және (немесе) клиникалық зерттеулер жүргізу керек. Мұндай зерттеулер балалар жасындағы барлық жас диапазоны үшін жүргізіледі, бұл ретте ингаляцияларға арналған дәрілік препаратты болжамды қолдану туралы ақпаратқа сүйене отырып, оларды әрбір кіші жас тобы үшін (2 жастан кем, 2 жастан 5 жасқа дейін, 6 жастан 12 жасқа дейін) бөлек жүргізуді көздеу керек.

128. Клиникалық зерттеулер жасөспірімдердің қатысуымен жүргізілуі мүмкін, бұл ретте жасөспірімдердің қандай жас топтары үшін зерттеу жүргізілетінін және қайсысы үшін жүргізілмейтінін негіздеу керек.

129. Ересек популяцияның қатысуымен зерттеулер жүргізу барысында алынған деректерді балаларға арналған дәрілік препаратты әзірлеу кезінде ескеру керек. Ересектер мен балалар, әсіресе жасы кіші балалар (сондай-ақ бронх демікпесімен ауыратын балалар мен тыныс алу жолдарының қалыпты функциясы бар балалар) арасында айырмашылықтар бар, олар балаларда дәрілік препаратты қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау нәтижелеріне әсер етуі мүмкін. Сондықтан ересектердегі зерттеу нәтижелерін балаларға экстраполяциялау зерттеудің мына түрлері:

- а) ересектердің қатысуымен жүргізілетін зерттеу;
- б) *in vitro* деректерімен ұштастырып ересектердің қатысуымен жүргізілетін зерттеу;
- в) ересек пациенттердің суррогат тобының қатысуымен жүргізілетін зерттеу;

г) дені сау балалардың қатысуымен жүргізілетін зерттеу үшін қауіпті болуы және өзін-өзі ақтамауы мүмкін.

Дәрілік препараттар ересектерде баламалы болса да, балаларда баламалы болмауы мүмкін.

130. Жас балалардың тыныс алу жолдары ересектердің тыныс алу жолдарынан ерекшеленеді. Сонымен қатар балаларда төменгі тыныс алу жолдарына жететін ингаляцияларға арналған дәрілік препарат дозасының мөлшері ересектерде ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың жеткізілген мөлшерінен ерекшеленеді. Баланың тыныс алу бейіні өзгеше, оның тыныс алу көлемі ересектердің тыныс алу көлемінен, тыныс алу геометриясынан және т.б. ерекшеленеді. Үлкен және кіші жастағы балаларда тыныс алу жолдарының қарсылығы және инспираторлық (дем жұтуда) ағым әртүрлі болады.

131. Ингаляцияларға арналған дәрілік препарат жасақталатын жеткізу құрылғысының сипаттамалары оны балаларда дұрыс қолдануға мүмкіндік бермеуі мүмкін. Бұл:

а) кіші жастағы баланың тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторларды пайдалануы оларды ересектер пайдаланған кездегідей әсерге қол жеткізуге мүмкіндік бермейтініне, өйткені кіші жастағы балалар дәрілік препаратты жұту мен құрылғыны іске қосуды үйлестірудің қажетті деңгейін қамтамасыз ете алмайтынына, бұл нәтижесінде терапиялық әсердің жоғалуына әкеп соғуы мүмкін екеніне;

б) спейсерді тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингаляторлы спейсерді пайдалану спейсердің сипаттамаларына, балалардың жасына және ингаляцияның техникасына қарай дәрілік препараттың өкпеге түсетін жұтылатын дозасын 200%-ға дейін арттыруы мүмкін екеніне байланысты ересектерде байқалатынмен салыстырғанда балада дәрілік препарат үшін "пайда – қауіп" арақатынасының өзгеруіне алып келуі мүмкін. Тыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятормен бірге қолданылатын ингаляцияларға арналған 2 дәрілік препаратты салыстыру кезінде баламалық оларды спейсерсіз қолданған жағдайда расталуы, бірақ оларды спейсермен қолданған кезде расталмауы мүмкін;

в) құрғақ ұнтақ ингаляторының ішкі қарсылығының арқасында мұндай ингаляторды ересектерге қарағанда балаларда пайдаланудың қиынырақ болуына байланысты ересектерде байқалатынмен салыстырғанда балада дәрілік препарат үшін "пайда – қауіп" арақатынасының өзгеруіне алып келуі мүмкін. Сондықтан ересектерде баламалы болуы мүмкін құрғақ ұнтақтың 2 ингаляторын салыстырған кезде, балаларда мұндай баламалық расталмауы мүмкін, оларға дем жұтудың анағұрлым төмен жоғары жылдамдығы (ең жоғары инспекторлық ағын) тән.

132. Өртүрлі жас топтарында ингаляциялық глюкокортикостероидтарды қолданудың тәуекелдері мен жағымсыз реакциялары ерекшеленеді. Балалар мен жастар егде жастағы адамдармен салыстырғанда жүйелі жағымсыз құбылыстарға, оның ішінде өмірге қауіп төндіретін құбылыстарға көбірек бейім болады. Сондықтан, егер ересектерде жүйелік қауіпсіздікке қатысты салыстырылатын дәрілік препараттардың баламалығын расталса, бұл балаларда дәрілік препараттардың баламалы қауіпсіздігінің дәлелі бола алмайды.

Екінші жағынан, жергілікті жағымсыз құбылыстар ересектерге қарағанда балаларда жиі кездеседі. Осылайша, ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттар арасындағы айырмашылықтар ересектерде клиникалық тұрғыдан елеусіз болса да, балаларда клиникалық тұрғыдан маңызды болуы мүмкін.

133. Егер жаңа ингаляцияларға арналған дәрілік препарат балаларда қолдануға арналған болса, оның баламалы тиімділігі мен қауіпсіздігін растау керек. Балаларда қолданылатын дозалардың диапазонын айқындау керек. Жаңа дәрілік препарат (егер белсенді зат ыныс алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятор арқылы жеткізілетін болса, белгілі бір тиісті спейсері бар және белгілі бір тиісті спейсері жоқ) балаларда ингаляцияларға арналған референтті дәрілік препарат сияқты пайдалануға рұқсат етілген дозалар диапазонының төменгі шегінің осындай шамасына қол жеткізуге мүмкіндік беруге тиіс. Кейде бұл шарт дәрілік препараттың жаңа анағұрлым төмен дозалануын әзірлеуді талап етеді. Егер ингаляцияларға арналған референтті дәрілік препаратты балаларға қолдануға рұқсат етілмесе, балаларға арналған, дозалар диапазонын, дәрілік препаратты қабылдау арасындағы аралықты, ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың ең төменгі тиімді дозасын және ең жоғары жалпы тәуеліктік дозасын айқындауды қамтитын жаңа дәрілік препараттың толық клиникалық әзірлемесі жүргізілуі мүмкін. Баламалы тиімділікті растауға қосымша қауіпсіздік бейіні өзгермейтінін немесе референтті дәрілік препаратпен салыстырғанда, әсіресе қолдануға рұқсат етілген дозалар диапазонының ең жоғары мәндері үшін жүйелік қауіпсіздікке қатысты жақсаратынын растау керек.

134. Егер дәрілік препаратты қолдануға арналған көрсетілімдер оны балаларда қолдануды қамтитын болса, дәрілік препаратты клиникалық әзірлеудің мына алгоритмін басшылыққа алған жөн:

а) егер баламалықты *in vitro* зерттеу процесінде осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес баламалықтың барлық критерийлері расталса және мына шарттардың бірі орындалған болса:

балаларда қолдануға жоспарланған, зерттелетін дәрілік препараттың ингаляцияға арналған құрылғысы референтті дәрілік препараттың ингаляцияға арналған құрылғысына сәйкес болса;

зерттелетін дәрілік препараттың дозалау құрылғысы педиатриялық популяцияда қолданылатын референтті дәрілік препараттың құрылғысына сәйкес спейсерлі тыныс

алу арқылы белсенді күйге келтірілмейтін қысыммен жұмыс істейтін дозалағыш ингалятор болып табылса немесе зерттелетін дәрілік препараттың дозалау құрылғысы өзінің ұқсастығы осы Нұсқаулықтың III бөлімінің 1-кіші бөліміне сәйкес расталған спейсермен жабдықталған болса, балалардың қатысуымен клиникалық зерттеулер жүргізілмейді;

б) егер баламалыққа *in vitro* зерттеу жүргізу процесінде осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес баламалықтың барлық критерийлері расталса және мынадай шарттар орындалған болса:

зерттелетін дәрілік препараттың ингаляциялық құрылғысы педиатриялық популяцияда қолданылатын референтті дәрілік препараттың ингаляциялық құрылғысына сәйкес болмаса;

зерттелетін дәрілік препараттың ингаляциялық құрылғысы педиатриялық популяцияда құрамында өзге белсенді зат бар дәрілік препаратпен бірге қолдануға рұқсат етілген болса, балалардың қатысуымен клиникалық зерттеулер жүргізуден бас тартуды негіздеу керек.

Балалардың қатысуымен клиникалық зерттеулер жүргізуден бас тартуды негіздеу үшін ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың баламалығына *in vitro* зерттеудің салыстырмалы деректерін ұсыну қажет (осы Нұсқаулықтың IV бөлімінің 4-кіші бөліміне және V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес), оларда ауа ағынының жылдамдығы ескеріле отырып, бөлшектердің мөлшерлер бойынша салыстырмалы таралуы және балалар үшін клиникалық қолайлы ауа қысымы мен көлемінің ауытқу диапазоны белгіленеді. Бұл ретте, егер ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттар арасында ауа ағынының жылдамдығында айырмашылықтар бар болса, тиісті зерттеулер жүргізу жолымен осы ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың балалардағы терапиялық баламалығын растау керек (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес);

в) егер баламалықты *in vitro* зерттеу процесінде осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес баламалықтың барлық критерийлері расталса және мына шарттар орындалатын болса:

зерттелетін дәрілік препараттың ингаляциялық құрылғысы педиатриялық популяцияда қолданылатын референтті дәрілік препараттың ингаляциялық құрылғысына сәйкес болмаса;

зерттелетін дәрілік препараттың ингаляциялық құрылғысы ересектерде қолданылса да, педиатриялық популяцияда қолдануға рұқсат етілмеген болса (құрылғы бұрын балаларда ешқашан қолданылмаған болса), балалар популяциясында балалардың ең аз тыныс алу маневрін орындау қабілетін бағалауға клиникалық зерттеулер жүргізу (ингаляциялық құрылғыны белсенді күйге келтіру үшін қажетті ең жоғары дем жұту жылдамдығын жасау) керек.

Балалардың ең аз тыныс алу маневрін орындау (ең жоғары дем жұту жылдамдығын жасау) қабілетін клиникалық зерттеулердің нәтижелері (осы Нұсқаулықтың III бөліміне сәйкес) ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттар арасындағы *in vitro* зерттеуінің салыстырмалы деректерінің нәтижелерін ұсынумен қатар жүруге тиіс, онда ауа ағынының жылдамдығы ескеріле отырып, бөлшектердің мөлшері бойынша салыстырмалы таралуы және балалар үшін клиникалық қолайлы қысым мен ауа көлемінің ауытқу диапазоны белгіленеді. Бұл ретте, егер ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттар арасында ауа ағынының жылдамдығы бойынша айырмашылықтар бар болса, осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 2-кіші бөліміне сәйкес тиісті зерттеулер жүргізу жолымен балаларда осы дәрілік препараттардың терапиялық баламалығын растау керек.

135. Егер клиникалық зерттеулер жүргізуден бас тартуды негіздеу үшін осы Нұсқаулықтың 134-тармағында сипатталған шарттардың бірде-біреуі қолдануға келмейтін болса, балаларда қолданылатын ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты терапиялық баламалығын растауды қамтитын балалардың қатысуымен дәрілік препаратты клиникалық әзірлеуді жүргізген жөн. Баламалы тиімділік ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың тиімділігіне тиісті фармакодинамикалық және (немесе) клиникалық зерттеулер (немесе тыныс алу функциясының жақсаруын бағалайтын бронх-дилатацияны зерттеу немесе бронх-протективті зерттеулер (осы Нұсқаулықтың V бөлімінің 1-кіші бөліміне сәйкес) жүргізу жолымен расталады. Клиникалық маңызы бар және жасына сәйкес келетін баламалы тиімділік айнымалыларына (бастапқы және қайталама – қажеттілігіне қарай) бағалау жүргізу керек. Балалардағы бронх-дилатацияны және бронх-протекцияны бағалаудың ең үздік (таңдаулы) әдістеріне қатысты дәлелдемелік база шектеулі, сондықтан оларды таңдау педиатрияның осы саласындағы сарапшылардың ғылыми деректері мен бағалау нәтижелеріне негізделуге тиіс. Балалардағы бронх-дилатацияны және бронх-протекцияны бағалау үшін таңдалған, ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың тиімділігін сипаттайтын параметрлерді негіздеу керек.

136. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың баламалы қауіпсіздігін дәлелдеу керек. Жүйелік қауіпсіздікті, егер бұл мүмкін болса және өзін-өзі ақтаса, фармакокинетикалық баламалықты немесе фармакодинамикалық баламалықты зерделеу нәтижелерімен растау керек. Фармакокинетикалық деректерді пайдалану мүмкіндігі ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың ерекшеліктеріне және биологиялық сұйықтықтарда ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың әрекет етуші затының концентрациясын талдау сапасына байланысты болады. Егер фармакокинетикалық деректерді пайдалану негізделсе, бұл деректер ингаляцияларға арналған зерттелетін дәрілік препараттың балаларда баламалы жүйелік қауіпсіздігін растау үшін жеткілікті болуы мүмкін. Ингаляцияларға арналған дәрілік препаратты фармакодинамикалық бағалау үшін ұсынылған ең үлкен жалпы тәуліктік дозаның

ингаляциясын бағалауды және тиісті уақыт кезеңі ішінде дәрілік препараттың неғұрлым төмен дозаларын қолдану режимін бағалауды жүргізу керек.

137. Зерттеудің жеткілікті сезімталдыққа ие екенін және ингаляцияларға арналған зерттелетін және референтті дәрілік препараттардың терапиялық баламалы екенін анықтауға мүмкіндік беретінін растайтын деректерді ұсыну керек.

138. Егер балалардың әртүрлі жас топтары бір клиникалық зерттеуге енгізілген болса, жас топтары бойынша стратификацияны орындау керек.

139. Балалардағы бронх демікпесін емдеуге үшін ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарды фармацевтикалық әзірлеуге қатысты олардың терапиялық баламалығын растау мақсатында осы Нұсқаулықтың V бөлімі 1 және 2-кіші бөлімдерінің ережелерін Нұсқаулыққа алған жөн. Бұл ретте, егер терапиялық баламалық тиімділіктің түпкілікті клиникалық нүктесіне талдау жүргізу жолымен расталатын болса, баламалылық шегі ересектердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерден экстраполяцияланбай, арнайы негізделуге тиіс. Таңдалған баламалық шекараларын негіздеу кезінде зерттелгендердің жасын және олардың бронх демікпесінің ауырлығын ескеру керек.

Жасөспірімдердің қатысуымен клиникалық зерттеулер жүргізу ерекшеліктері

140. Егер нақты зерттеулер 12 жасқа дейінгі балалардың қатысуымен жүргізілген болса, 12 жастан 17 жасқа дейінгі жасөспірімдердің популяциясы үшін ересектердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерде алынған мәліметтердің негізінде терапиялық баламалықты растауға болады. Егер жеке зерттеу жүргізу мүмкін болмаса, ересектердің қатысуымен жүргізілетін зерттеуге барлық болжамды жас диапазоны (12 жастан жоғары) зерттелуі үшін жасөспірімдердің жеткілікті санын қосу керек. 12 жастан 17 жасқа дейінгі және 18 жастан үлкен жас топтарында стратификация міндетті болып табылмайды. Алайда, 2 жас тобындағы тиімділік пен қауіпсіздік туралы алынған деректер, егер бұл мүмкін болса, жеке құжатталуға және талдануға тиіс. Егер балалардың (12 жастан кіші) қатысуымен зерттеулер жүргізілген болса, жасөспірімдердің қатысуымен жеке зерттеу жүргізу барысында алынған клиникалық деректер талап етілуі мүмкін.

VIII. Жаңа қосалқы заттардың қауіпсіздігін растау мақсатында ингаляцияларға арналған дәрілік препараттарды клиникалық зерттеу

141. Қазіргі таңда пайдаланылып жүрген, оның ішінде ингаляцияға арналған дәрілік препараттар құрамындағы белгілі қосалқы заттардың қауіпсіздік бейіні жақсы сипатталғандықтан, мұндай дәрілік препараттар үшін қауіпсіздікті қосымша зерттеулер жүргізілмейді. Ингаляцияларға арналған дәрілік препараттардың құрамында адамға ингаляциялық енгізу кезіндегі қауіпсіздігі бұрын зерттелмеген жаңа қосалқы заттарды пайдаланылған кезде, мұндай қосалқы заттардың қауіпсіздігіне, олардың уыттылығын

күшейтуі мүмкін ингаляцияларға арналған дәрілік препараттың әрекет етуші заттарымен ықтимал өзара іс-қимыл жасасуына байланысты әлеуетті проблемалар туындауы мүмкін. Қосалқы заттардың өзгеруі әрекет етуші заттың өкпеде таралу құрылымының өзгеруіне әкелуі мүмкін, бұл сіңуіне және жүйелік қауіпсіздігіне әсер етуі ықтимал. Осыған байланысты дәрілік препарат құрамындағы әрбір жаңа қосалқы зат үшін жануарлардың қатысуымен толық токсикологиялық зерттеу жүргізу керек, бірақ мұндай зерттеу одан әрі адамның қатысуымен клиникалық қауіпсіздік зерттеулерін жүргізу қажеттігін жоққа шығармайды.

142. Қауіпсіздікті зерттеу бағдарламасы 2 мақсатты:

а) дәрілік препарат құрамындағы жаңа қосалқы заттың қауіпсіздігін анықтау;

б) әрекет етуші зат пен жаңа қосалқы заттың немесе жаңа қосалқы заттар комбинациясының арасында туындауы мүмкін, дәрілік препараттың қауіпсіздігі бөлігінде өзгерістерге әкеп соға алатын өзара іс-қимылдарды бағалау мақсатын көздейді.

143. Жаңа қосалқы затты немесе жаңа қосалқы заттардың комбинациясын бағалау тек 1 рет жүргізіледі, бірақ өзара іс-қимылдарды бағалау әрбір әрекет етуші затқа қатысты осы жаңа қосалқы затпен немесе жаңа қосалқы заттардың осы комбинациясымен ұштастыра отырып жүргізіледі. Егер осы өзара іс-қимылды зерттеу барысында жүйелік қауіпсіздіктегі немесе сіңірілудегі өзгерістер байқалса, осы өзгерістерді саны жөнінен бағалау мен ұзақ мерзімді қауіпсіздікті бағалау керек.

144. Қосалқы зат немесе қосалқы заттар комбинациясы өзгерістерінің ұзақ мерзімді қауіпсіздігіне бағалау жүргізу керек.