

---

# Вимоги щодо доведення ефективності та безпечності лікарських засобів з фіксованою комбінацією

Заступник директора  
з питань реєстрації  
Костянтин Кузьменко

# лікарські засоби з фіксованою комбінацією

---

Комбінація декількох діючих речовин в одній лікарській формі з терапевтичною метою є фіксованою комбінацією. Діючі речовини, що містяться в окремих лікарських формах та представлені у комбінованому пакуванні, не можна розглядати як фіксовану комбінацію.

Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products

# Навіщо?

---

**Комбінації лікарських засобів розробляються зазвичай для поліпшення ефекту від фармакотерапії для пацієнтів. Потенційні переваги комбінацій лікарських засобів порівняно з лікування монотерапією може бути таким:**

- Комбінація покращує ефект у тих, хто має надостатній ефект на монотерапію, має більший загальний ефект та / або завищений ефект;**
- Комбінація покращує безпеку завдяки одній діючій речовині, що протидіє несприятливій реакції іншого лікарського засобу або комбінуючи дози, які є субтерапевтичними при застосуванні при монотерапії.**

# Основними науковими вимогами до будь-якого лікарського засобу із фіксованою комбінацією є:

---

1. Обґрунтування фармакологічного та медичного поєднання.

2. Створення бази доказів для:

а. відповідний внесок усіх діючих речовин у бажаний терапевтичний ефект

(ефективність та / або безпека);

б. Позитивне співвідношення користь-ризик для комбінації у цільовому показанні.

Передбачено три терапевтичні сценарії: додаткове лікування, замісна терапія та початкове комбіноване лікування, що вимагає різних типів доказів.

3. Демонстрація того, що представлені докази, якщо засновані на спільному введенні

окремих активних речовин - має відношення до фіксованого комбінованого лікарського засобу на який подається заявка

# Типи фіксованих комбінацій:

---

- The extent as well as design of non-clinical studies needed to support development of a fixed combination will depend on the available data for the compounds to be combined, as well as the intended clinical use. Several scenarios are possible:
  - 1. A fixed combination of compounds already approved as free combination therapy.
  - 2. A fixed combination of approved compounds not approved as combination therapy.
  - 3. A fixed combination containing one or more New Active Substances
    - 3.1. New Active Substance in combination with one or more approved /well known compound.
    - 3.2. Combination of two or more New Active Substances

# ЛС с ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ

## Модули 4 и 5

- Об'єм та дизайн доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які вимагаються для фіксованої комбінації, будуть залежати від наявних даних щодо окремих діючих речовин, які будуть комбінуватися, а також від запланованого клінічного застосування.
- ✓ Для комбінованих лікарських засобів, що містять відомі діючі речовини, які раніше використовувались у медичній практиці як окремі лікарські засоби у тих самих лікарських формах, дозах та відповідному співвідношенні для досягнення тієї самої терапевтичної мети, надаються результати досліджень, що засвідчать, як на стадії виробництва, так і протягом строку зберігання комбінованого лікарського засобу відсутність між складовими будь-якої взаємодії, яка може вплинути на ефективність та безпеку лікарського засобу

# ЛС с ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ

- У таких випадках достатньо надання досліджень біоеквівалентності фіксованої комбінації з монопрепаратами
- Якщо фіксована комбінація містить діючі речовини, які широко застосовувались в клінічній практиці, можуть бути надані бібліографічні дані. Але за умови, що дані про одночасне застосування ретельно задокументовані, кількість власних клінічних даних, потрібних для підбору доз для кожної діючої речовини в комбінації може бути зменшено.

# ЛС с ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ

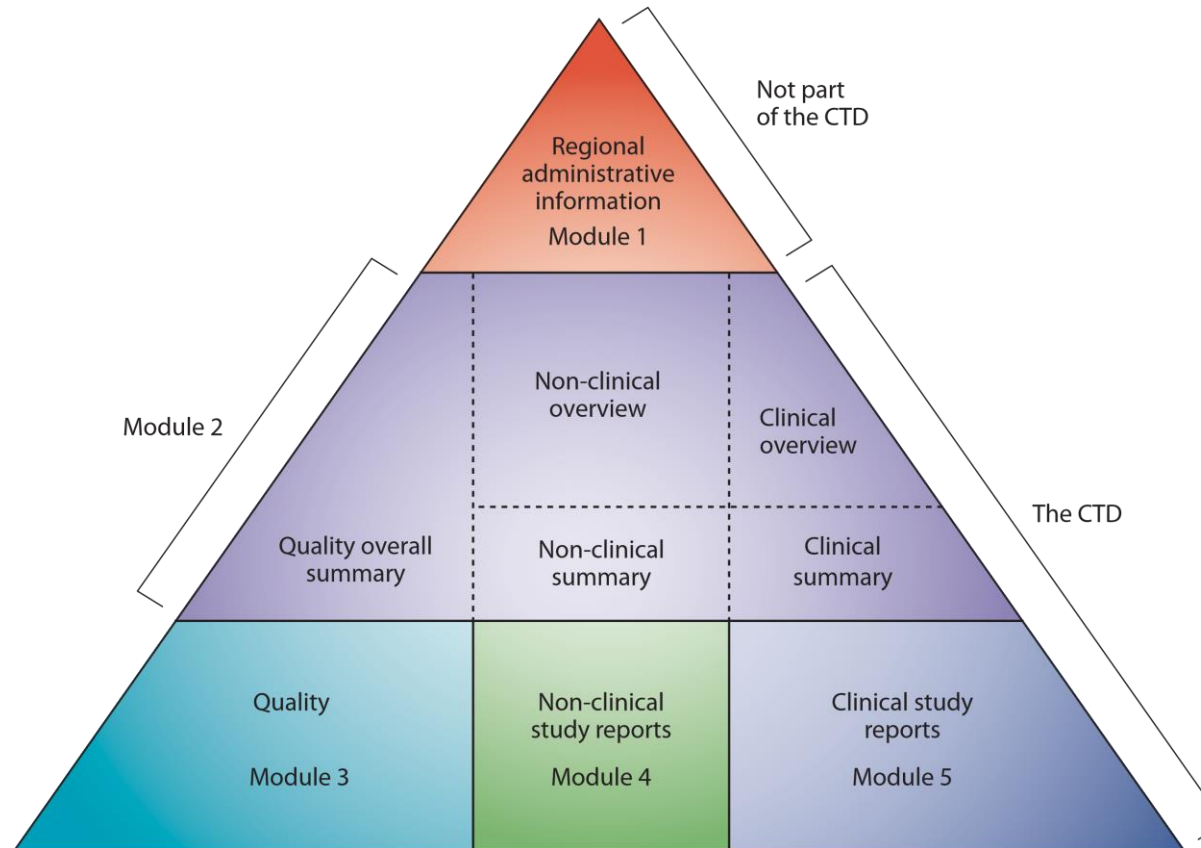
- Для лікарських засобів, які містять діючі речовини, що входять до складу окремих зареєстрованих лікарських засобів, але жодного разу не комбінувалися з терапевтичною метою, надаються результати нових доклінічних досліджень або нових клінічних випробувань, пов'язаних з цією комбінацією, але надання наукових даних, що стосуються кожної окремої діючої речовини, не вимагається.
- Навіть якщо безпека та ефективність окремих діючих речовин відповідно задокументовані, може знадобитися деякі аспекти очікуваних та потенційно неочікуваних взаємодій.
- ✓ За необхідності можуть знадобитися дані доклінічних досліджень або клінічних досліджень, фармакокінетичної взаємодії комбінації.
- ✓ Клінічні дані в таких випадках можуть бути надані у вигляді дослідження біоеквівалентності одночасного застосування монопрепаратів відомих діючих речовин та фіксованої комбінації, що розробляється.



# ЛС с ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ

- **Для нових ДР у фіксованій комбінації допускається розглядати різні формати надання даних.**
- **Один з підходів для фіксованих комбінацій, які містять одну або більше нових діючих речовин – результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань нових діючих речовин разом з результатами доклінічних та клінічних досліджень комбінації.**
- **Інший підхід – може бути застосування екстенсивної програми досліджень фіксованої комбінації разом з обмеженим набором досліджень відносно нової діючої речовини. У кожному випадку слід посилатися на відповідні керівництва.**
- ✓ **У такому випадку фіксована комбінація повинна розглядатися, як новий лікарський засіб, повну характеристику фармакокінетичного профілю (у тому числі вивчення взаємодій та фармакокінетики в спеціальних групах населення та пацієнтів) слід рекомендується проводити з використанням фіксованої комбінації (а не тільки з новою діючою речовиною). Це має особливе значення, коли обґрунтування фіксованої комбінації ґрунтується на взаємодії (ритонавір підсилює діє інгібіторів протеаз)..**

# ICH-формат реєстраційного дос'є (CTD - Common Technical Document) ЗТД – загальний технічний документ



## МОДУЛИ 1 и 2

---

Згідно вимог ЗТД

## МОДУЛЬ 3

Повний модуль з якості, згідно ЗТД

## МОДУЛЬ 4

Доклінічні дані тільки відносно комбінації, якщо це необхідно

## МОДУЛЬ 5

Клінічні дані тільки відносно комбінації

# Приклади комбінацій

**Ciprofloxacin** (Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями: загострення хронічного обструктивного захворювання легень\*; бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах; негоспітальна пневмонія. Хронічний гнійний отит середнього вуха; загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями\*. Інфекції сечового тракту: неускладнений гострий цистит\*; гострий пієлонефрит; ускладнені інфекції сечового тракту бактеріальний простатит. Гонококовий уретрит і цервіцит. Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*. Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*. При вищевказаних інфекціях статевого тракту, коли відомо або є підозри на *Neisseria gonorrhoeae* як збудника, особливо важливо отримати локальну інформацію про резистентність до ципрофлоксацину і підтвердити чутливість на основі лабораторних аналізів. Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад, лікування діареї мандрівників). Інтраабдомінальні інфекції. Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями. Інфекції кісток та суглобів. Гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією. Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування))

+

**ornidazole** (Трихомоніаз (сечостатевої інфекції у жінок і чоловіків, спричинені *Trichomonas vaginalis*). Амебіаз (усі кишкові інфекції, спричинені *Entamoeba histolytica*, в тому числі амебна дизентерія, всі позакишкові форми амебіазу, особливо амебний абсцес печінки). Лямбліоз)

=

Лікування **змішаних** інфекцій, що спричинені збудниками (мікроорганізмами і найпростішими), чутливими до компонентів препарату:

- захворювання сечостатевої системи: гострий і хронічний пієлонефрит, простатит, цистит, епідидиміт, ускладнені або рецидивуючі інфекції сечовивідних шляхів;
- захворювання, що передаються статевим шляхом

# Приклади комбінацій

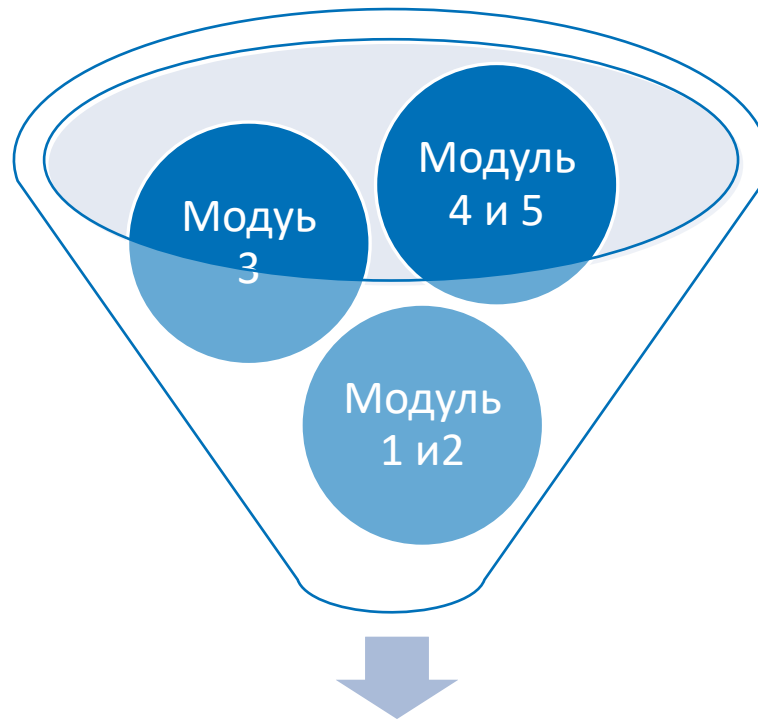
---

## **амоксцилін, кислота клавуланова**

Клавуланова кислота є бета-лактамом, структурно спорідненим із пеніцилінами. Вона деактивує деякі ферменти бета-лактамази, тим самим запобігаючи інактивації амоксициліну. Клавуланова кислота у вигляді монотерапії не чинить клінічно корисного антибактеріального ефекту

# Інструкція для медичного застосування

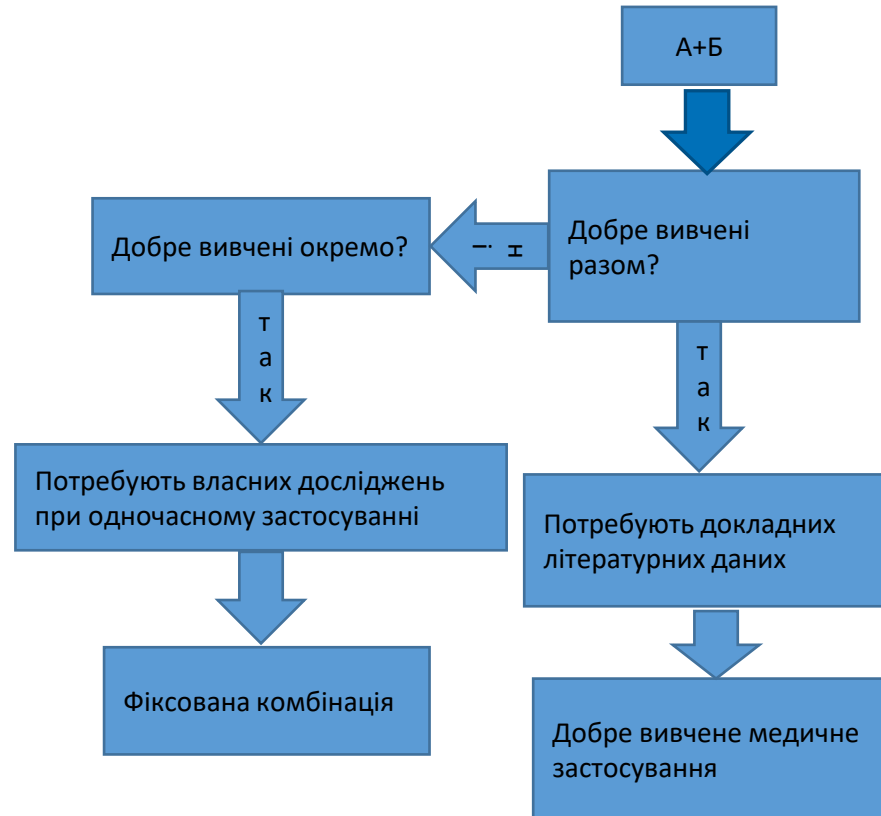
Резюме реєстраційного досьє!



Інструкція для медичного  
застосування

# Фіксована комбінація/добре вивчене медичне застосування

---





*Спасибо за внимание!*

