

## คุณลักษณะเฉพาะของยา

### Biphasic insulin aspart suspension for injection, 3 ml cartridge

#### (Insulin aspart 30/ml : Insulin aspart protamine 70 iu/ml)

**ชื่อยา** Biphasic insulin aspart suspension for injection, 3 ml cartridge (Insulin aspart 30/ml : Insulin aspart protamine 70 iu/ml)

#### 1. คุณสมบัติทั่วไป

- (1) เป็นสารละลายชนิดแขวนตะกอน ปราศจากเชื้อ สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
- (2) ใน 1 หลอด ประกอบด้วย soluble insulin aspart 30 iu และ insulin aspart crystallized with protamine 70 iu
- (3) บรรจุในหลอดแก้วใสปราศจากเชื้อขนาด 3 มิลลิลิตร รูปแบบที่ต้องใช้ร่วมกับปากกาฉีด insulin
- (4) ฉลาก
  - ระบุชื่อยา ส่วนประกอบตัวยาสัญญาและความแรง วันผลิต วันสิ้นอายุ เลขที่ผลิตและเลข ทะเบียนตำรับยาไว้ อย่างชัดเจนบนบรรจุภัณฑ์ กรณียาที่บรรจุในหลอดยา ฉลากบนภาชนะบรรจุ อย่างน้อยต้องระบุชื่อยาหรือ ส่วนประกอบตัวยาสัญญาและความแรง วันสิ้นอายุ และเลขที่ผลิต
  - มีข้อความแจ้งเตือนให้จัดเก็บยาที่ 2-8 องศาเซลเซียส และหลีกเลี่ยงการแช่แข็ง (avoid freezing) บนบรรจุภัณฑ์และภาชนะบรรจุยา
- (5) วันหมดอายุของยาที่ส่งมอบต้องไม่น้อยกว่า 1 ปี นับจากวันส่งมอบ

#### 2. คุณสมบัติทางเทคนิค

- |                                             |                                                      |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| (1) Identification test                     | : ตรวจสอบตามที่ระบุใน finished product specification |
| (2) ปริมาณตัวยาสัญญา                        | : 578–630 nmol/ml                                    |
| (3) pH                                      | : 7.20-7.44                                          |
| (4) Limit of high molecular weight proteins | : ไม่มากกว่า 0.9%                                    |
| (5) B28isoAsp insulin aspart                | : ไม่มากกว่า 1.0%                                    |
| (6) Desamido insulin aspart                 | : ไม่มากกว่า 1.7%                                    |
| (7) Insulin aspart related impurities       | : ไม่มากกว่า 1.3%                                    |
| (8) Zinc total                              | : ตรวจสอบตามที่ระบุใน finished product specification |
| (9) Bacterial endotoxins                    | : ไม่มากกว่า 80 IU/ml                                |
| (10) Sterility test                         | : ตรวจสอบตามที่ระบุใน finished product specification |
| (11) Preservative                           | : ตรวจสอบตามที่ระบุใน finished product specification |

**หมายเหตุ** - Drug substance specification พิจารณาจากใบวิเคราะห์ของผู้ผลิต drug substance หรือใบวิเคราะห์ drug substance ของผู้ผลิตยาสำเร็จรูปฉบับใดฉบับหนึ่ง โดยที่การตรวจวิเคราะห์ครบทุกหัวข้อที่กำหนด

#### 3. เงื่อนไขอื่นๆ

- (1) สำเนาภาพถ่ายเอกสารการได้รับอนุญาตขึ้นทะเบียนตำรับยา เพื่อจำหน่ายในประเทศไทยและสำแดง (declare) แหล่งผลิต
  - 1.1 ใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา (ย.2, ทย.2, ทย.3, ทย.4 แล้วแต่กรณี)

- 1.1.1 ในกรณีที่เป็ยยาที่ผลิตในประเทศไทย (หมายถึง ทย.2)
  - 1.1.2 ในกรณีที่เป็ยยานำเข้าเพื่อการแบ่งบรรจุ (หมายถึง ทย.3)
  - 1.1.3 ในกรณีที่เป็ยยานำเข้าจากต่างประเทศ (หมายถึง ทย.4)
- 1.2 คำขอขึ้นทะเบียน ทย.1/ย1 ของยาที่เสนอราคา พร้อมรายละเอียดหัวข้อการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ตามที่ขึ้นทะเบียน (finished product specification) และข้อกำหนดคุณภาพของวัตถุดิบ (drug substance specification) กรณีอยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแก้ไขเพิ่มเติมจะต้องแนบเอกสารการขอแก้ไข (ย.5) มาพร้อม finished product specification และ/หรือ drug Substance specification โดยขอแก้ไขก่อนวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์และไม่เกิน 2 ปี ณ วันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์
- (2) เอกสารรับรองมาตรฐานการผลิตยา
  - 2.1 กรณีที่ยาผลิตในประเทศไทย ผู้ผลิตต้องมีสำเนาภาพถ่ายหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา GMP-PIC/S หรือเทียบเท่า ของกระทรวงสาธารณสุข ในหมวดยาที่เสนอขายฉบับล่าสุดตามรอบการตรวจสอบ โดยมีผลการรับรองถึงวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์
  - 2.2 กรณีที่เป็ยยานำเข้าจากต่างประเทศ ผู้ผลิตต้องมีสำเนาภาพถ่ายหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิตยาตามหลักเกณฑ์และวิธีการที่ดีในการผลิตยา GMP-PIC/S หรือ US cGMP ของประเทศผู้ผลิตฉบับล่าสุดตามรอบการตรวจสอบโดยมีผลการรับรองถึงวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์
- (3) สำเนาภาพถ่ายเอกสารคุณลักษณะของยาที่เสนอราคา
  - 3.1 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพผลิตภัณฑ์ของผู้ผลิต (Certification of analysis) ในยา รุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่างจากผู้ผลิตหรือหน่วยงานที่กระทรวงสาธารณสุขรับรอง
  - 3.2 ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัตถุดิบ (Raw material) ของตัวยาสำคัญที่ใช้ในการผลิตยา รุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่างทั้งของผู้ผลิตและผู้ผลิตวัตถุดิบ
- (4) ยาที่เสนอเป็นยาที่บริษัทเป็นผู้ผลิตหรือเป็นผู้แทนจำหน่ายโดยตรงมีเอกสารมาแสดง
- (5) 5.1 ผู้เสนอราคาต้องส่งตัวอย่างยาอย่างน้อย 5 หน่วยบรรจุภัณฑ์ซึ่งเป็นตัวแทนแสดงรายละเอียดได้ครบถ้วนตามที่กำหนดในหัวข้อคุณสมบัติทั่วไปข้างต้น สำหรับตัวอย่างดังกล่าว สถาบันบำราศนราดูร ขอสงวนสิทธิ์ที่จะไม่คืนให้ผู้ขาย โดยผู้ขายจะเรียกชำระเงินค่าชดเชย ค่าของตัวอย่างดังกล่าวจากสถาบันบำราศนราดูรมิได้
- (6) หน่วยราชการขอสงวนสิทธิ์ไม่รับพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาที่มีประวัติถูกเรียกเก็บคืนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในระยะเวลา 1 ปีก่อนวันประกาศประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์
- (7) การประกันคุณภาพยาที่ส่งมอบ
  - 7.1 อายุของยาที่ส่งมอบต้องไม่น้อยกว่า 1 ปี นับจากวันส่งมอบ
  - 7.2 ยาทุกงวดที่ส่งมอบจะต้องส่งสำเนาภาพถ่ายใบรับรองผลการตรวจวิเคราะห์ยา รุ่นที่ส่งมอบและใบวิเคราะห์วัตถุดิบ ทั้งของผู้ผลิตและผู้ผลิตวัตถุดิบที่ใช้ผลิตยา รุ่นที่ส่งมอบและต้องมาจากแหล่งผลิตที่เดียวกันกับยา รุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่าง
  - 7.3 ในกรณีที่หน่วยราชการทำการสุ่มตัวอย่างยาที่ส่งมอบ เพื่อส่งตรวจวิเคราะห์คุณภาพ หน่วยราชการจะทำหนังสือร้องขอตัวอย่างยา โดยผู้ขายจะต้องส่งยาเพิ่มอีกตามจำนวนที่หน่วยราชการส่งตรวจวิเคราะห์และเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการตรวจวิเคราะห์คุณภาพ ในกรณีที่พบว่ายาไม่เป็นไปตามคุณลักษณะเฉพาะ หน่วยราชการขอสงวนสิทธิ์ไม่รับพิจารณาการเสนอราคา ยาดังกล่าวของผู้ขายและ/หรือผู้ผลิตในครั้งต่อไป
  - 7.4 ผู้ขายจะต้องรับเปลี่ยนยาเมื่อยาใกล้หมดอายุ หรือเมื่อยาเกิดการเสื่อมสภาพก่อนกำหนด

- 7.5 บริษัทผู้จำหน่ายจะต้องมีระบบการจัดส่งยาและการเก็บรักษาสัตภัณฑ์ที่ได้รับการรับรอง Good Distribution Practice และ Good Storage Practice (Certificate of GDP และ GSP) ในผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ซึ่งต้องจัดส่งด้วยระบบห่วงโซ่ความเย็น (Cold Chain System)
- (8) เอกสารอื่นๆ
  - 8.1 ในกรณีขึ้นทะเบียนยามามากกว่า 2 ปี จะต้องมีส่วนภาพถ่ายผลการศึกษา Long term stability ตามที่ยื่นเพิ่มเติมในทะเบียนยามาแสดง
  - 8.2 กรณีที่ไม่ใช่ยาต้นแบบจะต้องมีผลการศึกษาทั้ง 3 ด้าน ได้แก่
    - 8.2.1 Quality part ต้องทำการศึกษา head to head เปรียบเทียบกับ Reference product เพื่อวิเคราะห์หาสิ่งปนเปื้อนต่างๆ (Impurities)
    - 8.2.2 Non-clinical part ต้องทำ Bioassay study เพื่อทดสอบความสามารถในการจับกับ Receptor และ Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) และการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึม เช่น glycogen formation, lipogenesis, inhibition of stimulated lipolysis ตลอดจน glucose transport โดยต้องใช้อย่างน้อย 3 วิธี
    - 8.2.3 Clinical part ต้องทำ Single dose crossover pre study , crossover double blind hyperinsulinaemic euglycaemic clamp study , immunogenicity study เพื่อศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย เป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยมีช่วงที่ต้องศึกษาเปรียบเทียบกับ Reference product ไม่น้อยกว่า 6 เดือน รวมทั้งข้อมูลการศึกษาในด้าน PK Studies, PD Studies, Efficacy and Safety Studies (Risk Management Plan)
  - 8.3 มีแผนการติดตามการใช้ยาหลังจากยาออกสู่ท้องตลาด
  - 8.4 ในกรณีที่มิใช่ยาต้นแบบจะต้องมีเอกสารแสดงข้อบ่งใช้ของยาที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ที่แสดงว่ายานี้มีข้อบ่งใช้ข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้เทียบเท่ากับยาต้นแบบในขนาดยาที่ใช้ในการรักษาเท่ากันรวมทั้งการแจ้งเตือนการใช้ยาไว้ในฉลากและที่ เอกสารกำกับยาและข้อความของคำเตือนเป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข
- (9) ผู้เสนอราคา(ผู้ขาย)ยินยอมให้ยกเลิกสัญญาก่อนครบกำหนด ดังนี้
  - 9.1 กรณีผลการศึกษาวิจัยวิเคราะห์ยานี้จากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ไม่เป็นไปตามมาตรฐานข้อกำหนด
  - 9.2 กรณีผลิตภัณฑ์ยานี้ถูกเรียกเก็บคืนจากท้องตลาด โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในช่วงเวลาของสัญญาจะซื้อจะขายแบบราคาคงที่ไม่จำกัดปริมาณ
  - 9.3 กรณีพบปัญหาคุณภาพจากผลิตภัณฑ์ที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่ได้รับยา
  - 9.4 กรณีที่คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของสถาบันบาราศนราดรุณ พิจารณาตัดยาออกจากบัญชียาของสถาบัน สถาบันบาราศนราดรุณขอยกเลิกการสั่งซื้อยาในงวดต่อไป
  - 9.5 หากมีการตรวจพบว่าการเปลี่ยนแหล่งวัตถุดิบ แตกต่างไปจากยารุ่นที่ส่งเป็นตัวอย่าง โดยมีได้แจ้งคณะกรรมการพิจารณาผลการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ทราบล่วงหน้าก่อนการจัดส่งยา

คณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยา

ลงชื่อ.....  
(นายสุรศักดิ์ วิบูลสิตกุล)  
นายแพทย์เชี่ยวชาญ

ประธานกรรมการ

ลงชื่อ.....  
(นายเอกอริษฐ์ ไตรรัตน์ากุล)  
นายแพทย์ปฏิบัติการ

กรรมการ

ลงชื่อ.....  
(นายปรัชญ์ ทิฆมาคย์วิศิษฐ์)  
เภสัชกรชำนาญการ

กรรมการ