

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

**ИЗМЕНЕНИЯ,
вносимые в Руководство по определению объема лабораторных
испытаний при экспертизе лекарственных препаратов**

1. Пункт 4 изложить в следующей редакции:

«4. Не требуется предоставление образцов, специфических реагентов и других материалов в случаях, указанных в пункте 47 Правил регистрации и экспертизы. В этих случаях лабораторные испытания проводятся в соответствии с пунктом 48 Правил регистрации и экспертизы.»

2. Абзац второй пункта 14 изложить в следующей редакции:

«Оценка значимости изменения состава вспомогательных веществ лекарственного препарата, выпускаемого в форме таблеток и капсул, приведена в приложении № 2 и в примере согласно приложению № 3.»

3. В абзаце четвертом пункта 15 цифры «5,0» заменить цифрами «10,0».

4. Пункт 16 изложить в следующей редакции:

«16. В отношении жидких и мягких лекарственных форм (растворов, сиропов, мазей, кремов и прочего) к незначительным изменениям состава вспомогательных веществ относятся:

а) исключение из состава вспомогательных веществ ароматизатора или красителя или их замена на другие вспомогательные вещества,

разрешенные к применению в пищевой промышленности, если в материалах регистрационного досье показано, что ароматизаторы и (или) красители не влияют на воспроизводимость (правильность или прецизионность) результатов анализа при оценке определенных показателей качества;

б) снижение содержания консерванта не более чем на 10,0 % (при наличии данных проверки эффективности консерванта при нижнем пределе содержания).».

5. Дополнить пунктами 17 и 18 следующего содержания:

«17. В отношении мягких лекарственных форм (мазей, кремов и прочего) к незначительным изменениям состава вспомогательных веществ относятся:

а) изменение содержания любого из вспомогательных веществ не более чем на 5,0 %;

б) изменение не более чем на 5,0 % в общей сумме количества веществ в многокомпонентной вспомогательной композиции.

18. В отношении жидких лекарственных форм (растворов, сиропов и прочего) к незначительным изменениям состава вспомогательных веществ относятся отличие не более чем на 10,0 % концентрации вспомогательного вещества в водных растворах лекарственного препарата прежнего и нового состава.».

6. Раздел «II. Дополнение V» таблицы приложения № 1 к указанному Руководству изложить в следующей редакции:

«	II. Дополнение V		
	Б. Изменения качества		
	Б.І. Активная фармацевтическая субстанция		
	Б.І.а) Производство		

<p>Б.І.а.1. Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества), если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее</p>		
<p>д) изменение затрагивает биологическую активную фармацевтическую субстанцию (включая исходный материал, реактив, промежуточный продукт, использующийся в производстве биологического лекарственного препарата)</p>	<p>требуется по запросу</p>	<p>по показателям, указанным в запросе</p>
<p>ж) внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей МФАФС и требующей обновления раздела 3.2.S регистрационного досье лекарственного препарата</p>	<p>требуется только для биологических лекарственных препаратов</p>	<p>по всем показателям</p>
<p>Б.І.а.2. Изменения процесса производства активной фармацевтической субстанции</p>		
<p>б) значительное изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции, которое может оказать существенное влияние</p>	<p>требуется по запросу</p>	<p>по показателям, указанным в запросе</p>

на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата		
в) изменение затрагивает биологическую субстанцию или использование другого вещества, полученного путем химического синтеза, при производстве биологического лекарственного препарата, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата и не связано с протоколом управления пострегистрационными изменениями	требуется	по всем показателям
Б.1.б) Контроль качества активной фармацевтической субстанции		
Б.1.б.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости активной фармацевтической субстанции, исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции		
е) изменение, выходящее за одобренный диапазон критериев приемлемости спецификаций активной фармацевтической субстанции	требуется только для биологических лекарственных препаратов, для остальных лекарственных препаратов – по запросу	по показателям, взаимосвязанным с изменяемым параметром (для биологических лекарственных препаратов), или по показателям, указанным в

		запросе (для остальных лекарственных препаратов)
Б.П. Лекарственный препарат		
Б.П.а) Внешний вид и состав		
Б.П.а.2. Изменение формы или размеров лекарственной формы		
в) добавление нового набора для радиофармацевтического лекарственного препарата с другим объемом заполнения	требуется	по всем показателям
Б.П.а.3. Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата		
б) прочие вспомогательные вещества		
2. Качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, которые могут существенно повлиять на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата	требуется	по всем показателям
3. Изменение, затрагивающее биологический лекарственный препарат	требуется	по всем показателям
4. Любое новое вспомогательное вещество, предполагающее использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих	требуется при значительном изменении состава в соответствии с рекомендуемыми критериями для установления	по всем показателям

оценки данных вирусной безопасности и (или) риска ГЭ	<p>высокой сопоставимости лекарственных препаратов по количественному составу вспомогательных веществ, предусмотренными пунктом 35 приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85</p>	
5. Изменение, обоснованное результатами исследования биоэквивалентности	<p>требуется при значительном изменении состава в соответствии с рекомендуемыми критериями для установления высокой сопоставимости лекарственных препаратов по количественному составу вспомогательных веществ, предусмотренными пунктом 35</p>	по всем показателям

	приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза	
Б.П.а.4. Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы		
б) лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или продолжительным высвобождением, в которых оболочка является ключевым фактором высвобождения	требуется	по показателям «растворение» и (или) «распадаемость»
Б.П.б. Производство		
Б.П.б.1. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства лекарственного препарата		
в) площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических лекарственных препаратов или лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля	требуется по запросу	по показателям, указанным в запросе

качества серий и вторичной упаковки		
г) площадка, требующая проведения первичной или продукт-специфичной инспекции	требуется по запросу	по показателям, указанным в запросе
Б.П.б.3. Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата		
б) значимые изменения процесса производства, которые могут оказать существенное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата	требуется	по всем показателям
в) лекарственный препарат является биологическим лекарственным препаратом, и изменение требует оценки сопоставимости	требуется	по всем показателям
Б.П.в) Контроль качества вспомогательных веществ		
Б.П.в.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости вспомогательного вещества		
г) изменение, выходящее за одобренные критерии приемлемости спецификаций	требуется по запросу	по данному показателю
Б.П.г) Контроль качества лекарственного препарата		
Б.П.г.1. Изменение параметров спецификации и (или)		

критериев приемлемости лекарственного препарата		
в) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода и (или) методики испытаний	требуется по запросу	по данному показателю
ж) добавление или замена параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества	требуется по запросу	по данному показателю
Б.П.г.2. Изменение аналитической методики лекарственного препарата	требуется	по данному показателю
в) изменение (замена) биологического (иммунологического, иммунохимического) испытания или метода, в котором используется биологический реактив, или замена биологического препарата сравнения, не охваченного утвержденным протоколом, в том числе:		
включение биологического (иммунологического, иммунохимического) испытания или метода, в котором используется биологический реактив, или включение биологического препарата сравнения, не охваченного утвержденным протоколом	требуется	по данному показателю
г) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)	требуется по запросу	по данному показателю

Б.V. Внесения изменений в регистрационное досье, обусловленные иными регуляторными процедурами		
Б.V.a) МФП (МФВА)		
Б.V.a.1 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла плазмы в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФП 2-го этапа)		
а) первое включение нового мастер-файла плазмы, влияющего на свойства лекарственного препарата	требуется	по всем показателям
Б.V.a.2 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла вакцинного антигена в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФВА 2-го этапа)		
а) первое включение нового мастер-файла вакцинного антигена	требуется, кроме вакцин для профилактики гриппа	по всем показателям

».

7. Дополнить приложением № 2 следующего содержания:

«Приложение № 2

к Руководству по определению
объема лабораторных испытаний при
экспертизе лекарственных препаратов»

**ДОПУСТИМЫЙ НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕНТ
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

Тип вспомогательного вещества	Допустимая степень изменений в процентах (по массе) от общей массы лекарственного препарата, не более
Вспомогательные вещества, влияющие на абсорбцию ¹ :	
индивидуальное вещество	10 %
все вещества суммарно	10 %
Прочие вспомогательные вещества:	
наполнитель	10 % ²
Дезинтегранты (разрыхлители):	
крахмал	6 % ²
иной	2 % ²
Связующее вещество	1 % ²
Смазывающие вещества (лубриканты):	
стеараты	0,5 % ²
другие	2 % ²
Скользящие вещества:	
тальк	2 % ²
иные	0,2 % ²
Изменения всех вспомогательных веществ суммарно, включая вещества, влияющие на абсорбцию	10 % ²

Примечание:

1. Вспомогательные вещества, способные влиять на абсорбцию, включают в себя альдолаы (спиртосахара, например, маннитол, сорбитол), а также поверхностно-активные вещества (например, натрия додецилсульфат).
2. Отклонение от массы ядра лекарственного препарата. Масса ядра не включает массу пленочной оболочки таблетки или оболочку капсулы.».

8. В приложении № 2 к указанному Руководству:

а) в преамбуле слова «Приложение № 2» заменить словами «Приложение № 3»;

б) в абзаце первом цифры «19» заменить цифрами «35», цифры «5,0 %» заменить словами «10,0 % согласно приложению № 2».