УТВЕРЖДЕНЫ

Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

П Р А В И Л А
регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

I. Общие положения

1. Настоящие Правила определяют единый порядок регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения в целях формирования общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (далее – Союз), а также иных процедур, связанных с осуществлением регистрации лекарственных препаратов (далее – процедуры, связанные с регистрацией):

приведение регистрационного досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах – членах Союза до вступления в силу Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Союза (далее – Соглашение) и в период до 31 декабря 2020 года в соответствие с настоящими Правилами (далее – приведение в соответствие с требованиями Союза);

приостановление и отмена регистрации лекарственных препаратов или ограничение применения лекарственного препарата;

выдача дубликатов регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения.

2. Требования настоящих Правил распространяются на разработчиков и производителей лекарственных средств, держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, их доверенных лиц, уполномоченные органы в сфере обращения лекарственных средств, экспертные организации государств – членов Союза.

3. Требования настоящих Правил не применяются в отношении:

лекарственных препаратов, предназначенных для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов, и разработанных по заданию уполномоченных в области безопасности и обороны органов государственной власти государств – членов Союза, обращение которых регулируется законодательством государств – членов Союза;

ветеринарных лекарственных препаратов, обращение которых регулируется иными нормативными правовыми актами Союза.

4. Регистрации в соответствии с настоящими Правилами подлежат лекарственные препараты, предназначенные для обращения на общем рынке Союза или на территории одного из государств – членов Союза.

5. Регистрации в рамках Союза не подлежат:

лекарственные препараты, изготовленные в аптеках;

фармацевтические субстанции;

лекарственные препараты, предназначенные для проведения доклинических и клинических исследований;

лекарственные средства, ввезенные физическими лицами для личного применения;

радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченными органами государств – членов Союза;

лекарственные препараты, не предназначенные для реализации на таможенной территории Союза;

образцы лекарственных препаратов, предназначенные для регистрации и стандартные образцы.

6. При признании лекарственного препарата в качестве орфанного на территории всех или нескольких государств-членов Союза в соответствии с законодательством государств-членов Союза, регистрация такого лекарственного препарата осуществляется в соответствии с положениями разделов V или VI и раздела VII настоящих Правил, а также в соответствии с требованиями раздела 16 части III приложения №1 настоящих Правил.

При непризнании лекарственного препарата в качестве орфанного на территории какого-либо государства – члена Союза в соответствии с законодательством государства – члена Союза, регистрация такого лекарственного препарата проводится в этом государстве – члене в соответствии с требованиями раздела V.I настоящих Правил и приложения № 1 к настоящим Правилам.

7. Запрещается регистрация под одним торговым наименованием лекарственных препаратов, имеющих различный качественный состав действующих веществ.

8. Допускается регистрация одного лекарственного препарата с различными торговыми наименованиями в разных государствах – членах Союза в случаях, когда:

использование предложенного торгового наименования может противоречить нормам права и морали или иным образом не учитывает культурные и (или) языковые особенности государства – члена Союза;

интеллектуальные права на торговое наименование в виде товарного знака признаны за лицом, отличающимся от заявителя на регистрацию лекарственного препарата или держателя регистрационного удостоверения, и заявитель на регистрацию или держатель регистрационного удостоверения не могут предоставить соответствующего лицензионного договора о предоставлении права использования товарного знака;

лекарственный препарат был зарегистрирован под разными торговыми наименованиями в соответствии с законодательством государств – членов Союза до 31 декабря 2020 года.

9. Регистрацию лекарственного препарата, подтверждение регистрации (перерегистрацию), внесение изменений в регистрационное досье, а также иные процедуры, связанные с регистрацией лекарственных препаратов осуществляют уполномоченные органы в сфере обращения лекарственных средств государства – члена Союза (далее – уполномоченные органы).

10. Экспертизу лекарственного препарата осуществляет экспертная организация, определенная в соответствии с законодательством государства – члена Союза (далее – экспертная организация).

11. Уполномоченные органы и экспертные организации обеспечивают конфиденциальность информации, содержащейся в

регистрационном досье лекарственного препарата в процессе регистрации и экспертизы лекарственных препаратов, включая информацию закрытой части мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию.

Евразийская экономическая комиссия (далее – Комиссия) и Экспертный комитет по лекарственным средствам при Коллегии Комиссии (далее – Экспертный комитет) обеспечивают конфиденциальность информации, содержащейся в регистрационном досье лекарственного препарата, полученной в процессе осуществления своей деятельности.

12. Заявитель в соответствии с законодательством государства – члена Союза несет расходы за регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), внесение изменений в регистрационное досье и экспертизу лекарственных препаратов, процедуры, связанные с регистрацией, а также за проведение инспекций на предмет соответствия требованиям надлежащих фармацевтических практик, инициируемых в связи с осуществлением перечисленных процедур.

13. Расходы, понесенные заявителем за регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), внесение изменений в регистрационное досье, экспертизу лекарственных препаратов, процедуры, связанные с регистрацией, а также за проведение инспекций на предмет соответствия требованиям надлежащих фармацевтических практик, инициируемых в связи с осуществлением перечисленных процедур, не возвращаются.

14. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при получении заявления на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), внесение изменений в регистрационное досье и при иных процедурах, связанные с

регистрацией, присваивает ему уникальный номер, формируемый с использованием интегрированной информационной системы Союза (далее – интегрированная система), и сообщает его заявителю.

15. Уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов предоставляют информацию, связанную с осуществлением процедур регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье, а также иных процедур, связанных с регистрацией, уполномоченным органам (экспертным организациям) других государств-членов, а также в Комиссию, с использованием интегрированной системы по номеру заявления в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 5 рабочих дней с даты предоставления заявителем регистрационного досье в электронном виде предоставляет доступ к сведениям регистрационного досье по запросу уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания средствами интегрированной системы.

16. По результатам регистрации лекарственного препарата уполномоченный орган каждого государства – члена Союза, зарегистрировавшего лекарственный препарат, выдает регистрационное удостоверение лекарственного препарата, подтверждающее факт его регистрации.

17. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата выдается по единой форме и в соответствии с правилами заполнения регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения, установленными приложением № 17 к

настоящим Правилам, уполномоченным органом каждого государства – члена Союза, зарегистрировавшего лекарственный препарат.

При утрате или повреждении регистрационного удостоверения лекарственного препарата по заявлению держателя регистрационного удостоверения о выдаче дубликата регистрационного удостоверения лекарственного препарата уполномоченный орган государства – члена Союза, выдавший данное регистрационное удостоверение, выдает его дубликат в соответствии с правилами заполнения, установленными приложением № 17 к настоящим Правилам.

18. Срок действия регистрационного удостоверения на впервые регистрируемый лекарственный препарат в референтном государстве составляет пять лет. По истечении указанного срока выдается бессрочное регистрационное удостоверение лекарственного препарата при условии подтверждения его регистрации (перерегистрации). В случаях, указанных в разделе VII настоящих Правил, а также в случаях, связанных с вопросами фармаконадзора, уполномоченный орган может повторно выдать регистрационное удостоверение со сроком действия пять лет по итогам подтверждения регистрации (перерегистрации).

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата, зарегистрированного в соответствии с законодательством государств – членов Союза до 31 декабря 2020 года, и обращающегося на рынке не менее трех государств – членов Союза 5 лет и более, выдается на неограниченный срок в рамках процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза согласно разделу XIII настоящих Правил.

II. Основные термины и определения

19. Для целей настоящих Правил используются следующие термины и определения:

«аллерген» – любой лекарственный препарат, предназначенный для того, чтобы выявить или вызвать специфическое приобретенное изменение иммунологической реакции на вещество, вызывающее аллергию;

«безопасность лекарственного препарата (соотношение польза-риск)» – оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения);

«биоаналогичный лекарственный препарат (биоаналог, биоподобный лекарственный препарат, биосимиляр)» – биологический лекарственный препарат, который содержит версию действующего вещества зарегистрированного биологического оригинального (референтного) препарата, и для которого продемонстрировано сходство (подобие) на основе сравнительных исследований с референтным препаратом по показателям качества, биологической активности, эффективности и безопасности;

«биологическая доступность (биодоступность)» – скорость и степень, с которыми действующее вещество или его активная часть молекулы из дозированной лекарственной формы всасываются и становятся доступными в месте действия;

«биологическая эквивалентность (биоэквивалентность)» – отсутствие значимых различий по скорости и степени, с которыми действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив

становятся доступными в месте своего действия при введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном;

«биологический лекарственный препарат» – лекарственный препарат, действующее вещество которого произведено или выделено из биологического источника, и для описания свойств и контроля качества которого необходимо сочетание биологических и физико-химических методов анализа с оценкой производственного процесса и методов его контроля;

«воспроизведенный лекарственный препарат (генерик)» – лекарственный препарат, имеющий такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности. Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и эффективность существенно не отличаются. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой;

«генератор радионуклидный» – любая система, содержащая фиксированный первичный радионуклид, из которого образуются вторичные радионуклиды, извлекающиеся путем элюирования или другим способом и использующиеся в радиофармацевтическом лекарственном препарате;

«гибридный лекарственный препарат» – лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата или при невозможности подтверждения его биоэквивалентности

с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным препаратом;

«гомеопатический лекарственный препарат» – лекарственный препарат, произведенный по гомеопатической технологии с использованием гомеопатического сырья в соответствии с требованиями фармакопеи Союза или в случае их отсутствия в соответствии с требованиями гомеопатических фармакопей;

«государство признания» – государство – член Союза, в котором лекарственный препарат зарегистрирован (регистрируется) с проведением экспертизы, включающей оценку экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата, подготовленного референтным государством;

«держатель регистрационного удостоверения» – юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение на лекарственный препарат и несущее ответственность за безопасность, эффективность и качество лекарственного препарата;

«Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Союза (реестр Союза)» – общий информационный ресурс, формируемый в рамках интегрированной информационной системы Союза и содержащий сведения о лекарственных средствах, зарегистрированных или прошедших иные процедуры, связанные с регистрацией, в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, установленными Комиссией;

«заявитель» – юридическое лицо, правомочное подавать заявление на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), внесение изменений в регистрационное досье лекарственных

препаратов, иные процедуры, связанные с регистрацией и несущее ответственность за достоверность информации, содержащейся в предоставленных им документах и данных регистрационного досье;

«иммунологический лекарственный препарат» (иммунобиологический лекарственный препарат) – лекарственный препарат, предназначенный для формирования активного или пассивного иммунитета, или диагностики наличия иммунитета, или диагностики (выработки) специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на аллергизирующие вещества;

«инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш)» – документ, утверждаемый уполномоченным органом государства – члена Союза в соответствии с правилами Союза, содержащий информацию для потребителя и сопровождающий лекарственный препарат в упаковке;

«качество лекарственного средства» – совокупность свойств и характеристик фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, обеспечивающая их пригодность целевому назначению в соответствии с требованиями Союза;

«лекарственная форма» – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта;

«лекарственное растительное сырье» – свежие или высушенные растения, водоросли, грибы или лишайники либо их части, цельные или измельченные, используемые для производства лекарственных средств;

«лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением» – лекарственный препарат, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, признана его эффективность и приемлемая степень безопасности, подтвержденная подробными библиографическими ссылками на опубликованные данные по

пострегистрационным и (или) эпидемиологическим исследованиям, и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного лекарственного препарата не менее, чем в трех государствах – членах Союза;

«лекарственный растительный препарат» – лекарственный препарат, содержащий в качестве активных компонентов исключительно лекарственное растительное сырье и (или) препараты на его основе;

«международное непатентованное наименование» – наименование действующего вещества, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения;

«нормативный документ по качеству» – документ, устанавливающий требования к контролю качества лекарственного препарата (содержащий спецификацию и описание аналитических методик и испытаний или ссылки на них, а также соответствующие критерии приемлемости для указанных показателей качества и т. п.) на основании проведенной экспертизы лекарственного препарата, который утверждается уполномоченным органом государства – члена Союза при регистрации на территории Союза и предназначен для контроля качества лекарственного препарата в пострегистрационный период на территории Союза;

«общая характеристика лекарственного препарата» – документ, утверждаемый уполномоченным органом государства – члена Союза, в соответствии с требованиями Союза, содержащий информацию для медицинских работников о безопасном и эффективном применении лекарственного препарата;

«общепринятое (группировочное) наименование» – наименование лекарственного препарата, не имеющего международного непатентованного наименования, или комбинации лекарственных

препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием исходя из одинакового качественного состава действующих веществ;

«оригинальный лекарственный препарат» – лекарственный препарат с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность;

«орфанный (редкий) лекарственный препарат» – лекарственный препарат, предназначенный для диагностики, этиопатогенетического или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний, частота которых не превышает официально определенного уровня в государстве – члене Союза;

«представитель держателя регистрационного удостоверения» – юридическое лицо, зарегистрированное в соответствии с законодательством государства – члена Союза или обособленное подразделение юридического лица, расположенное на территории государства-члена Союза, уполномоченное держателем регистрационного удостоверения на выполнение действий, связанных с обращением лекарственных средств на территории государства – члена Союза;

«производитель лекарственных средств» – организация, осуществляющая деятельность по производству лекарственных средств и имеющая разрешение (лицензию) на такой вид деятельности, выданную уполномоченным органом страны-производителя;

«радиофармацевтический лекарственный препарат» – лекарственный препарат, содержащий в готовом для применения состоянии один или

несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества;

«растительная фармацевтическая субстанция» – субстанция, получаемая после обработки растительного сырья с помощью таких методов, как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование и ферментация. К ним относятся мелкоизмельченное или порошкообразное растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные вытяжки;

«регистрационное досье» – комплект документов (в том числе заявление) установленного содержания, в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, устанавливаемыми Комиссией, представляемый на проведение процедур, связанных с регистрацией, подтверждением регистрации (перерегистрацией) лекарственного препарата и иные процедуры, связанные с регистрацией;

«регистрационное удостоверение лекарственного препарата» – документ единой формы, выдаваемый уполномоченным органом государства – члена Союза, подтверждающий факт регистрации лекарственного препарата и являющийся разрешением для его медицинского применения на территории государства – члена Союза;

«регистрационный номер» – кодовое обозначение, присваиваемое лекарственному препарату по факту регистрации на территории государства – члена Союза;

«регистрация лекарственного препарата» – процесс получения разрешения для медицинского применения лекарственного препарата на территории одного или нескольких государств – членов Союза, осуществляемый в соответствии с настоящими Правилами;

«референтное государство» – государство – член Союза, осуществляющее подготовку экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата на основании экспертизы лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, устанавливаемыми Комиссией;

«референтный лекарственный препарат» – лекарственный препарат, который используется в качестве препарата сравнения и является эталоном, по которому определяются (нормируются) свойства лекарственного препарата;

«риски, связанные с применением лекарственного препарата» – любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациентов или населения или любой риск, ведущий к нежелательному воздействию на окружающую среду;

«спецификация» – перечень показателей качества, ссылок на аналитические методики и испытания и нормы, представляющие собой численные (количественные) пределы, диапазоны и прочие критерии для указанных показателей качества;

«стандартный образец» – идентифицированное однородное вещество или смесь веществ, предназначенное для использования в химических, физических и биологических исследованиях, в которых его свойства сравниваются со свойствами исследуемого лекарственного средства, и обладающее достаточной для соответствующего применения степенью чистоты;

«торговое наименование лекарственного препарата» – наименование, под которым зарегистрирован лекарственный препарат;

«фармацевтическая субстанция» (активная фармацевтическая субстанция) – лекарственное средство, предназначенное для производства и изготовления лекарственных препаратов;

«экспертный отчет об оценке безопасности, эффективности и качества (экспертный отчет по оценке)» – документ, содержащий результаты экспертизы безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата и заключение о возможности его регистрации, подтверждении регистрации (перерегистрации), внесении изменений в регистрационное досье, приведение в соответствие с требованиями Союза или об отказе в них, подготовленный экспертной организацией референтного государства;

«эффективность лекарственного препарата» – совокупность характеристик, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта, или восстановление, коррекцию или модификацию физиологической функции.

III. Общие принципы регистрации лекарственных препаратов

20. Регистрация лекарственных препаратов может осуществляться по требованию заявителя по последовательной (далее – процедура взаимного признания) или одновременной (далее – децентрализованная процедура регистрации) процедурам.

21. Процедура взаимного признания осуществляется:

референтным государством – членом Союза в соответствии с настоящими Правилами с целью нахождения лекарственного препарата на рынке этого государства – члена Союза (национальная процедура регистрации);

в других государствах – членах Союза (государствах-признания) по желанию заявителя после регистрации лекарственного препарата в референтном государстве по процедуре взаимного признания регистрации (процедура взаимного признания).

22. Децентрализованная процедура регистрации осуществляется одновременно несколькими государствами – членами Союза, в которые подано заявление о регистрации лекарственного препарата, с выбором референтного государства.

23. Заявитель самостоятельно осуществляет выбор референтного государства и при необходимости государства признания при подаче заявления на регистрацию лекарственного препарата.

24. Только одно государство может выступать в качестве референтного государства.

25. Требования к документам и данным регистрационного досье в формате общего технического документа, предоставляемого на регистрацию лекарственного препарата, установлены в приложениях №№ 1-5 к настоящим Правилам.

26. До подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата уполномоченные органы или экспертные организации государств – членов Союза вправе по запросу заявителя проводить научные и предрегистрационные консультации в соответствии с законодательством государств – членов Союза, по вопросам, связанным с проведением аналитических испытаний, доклинических и клинических исследований (испытаний), аспектам процедуры регистрации, в том числе по квалификации разновидности заявления на регистрацию лекарственного препарата с целью определения объема документов и данных регистрационного досье, в отношении комплектности регистрационного досье, аффилированных лицах в государствах признания, формате подачи

заявления и регистрационного досье, необходимости в образцах лекарственного препарата, стандартных образцах, и (или) материалах, специфических реактивах, расходных материалах, необходимых для проведения лабораторной экспертизы качества в экспертной организации или по ее назначению, и другим вопросам.

27. Уполномоченный орган или экспертная организация референтного государства – члена Союза в случае выявления в ходе проведения процедуры регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье или процедур, связанных с регистрацией, фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений, представленных заявителем в регистрационном досье в отношении проведенных доклинических (неклинических) исследований (испытаний) лекарственных средств и клинических исследований (испытаний) лекарственных препаратов или производства лекарственного средства, включая производство фармацевтической субстанции, или организацию системы фармаконадзора, инициирует проведение фармацевтическим инспекторатом данного государства – члена Союза инспекции на соблюдение требований соответствующих надлежащих фармацевтических практик. Данные инспекции могут быть также инициированы в случаях, перечисленных в пунктах 31, 33, 35, 37-39 настоящих Правил. Ответственность за своевременную инициацию соответствующих внеплановых инспекций, в случае их необходимости, лежит на референтном государстве.

28. Производство лекарственных средств должно соответствовать требованиям надлежащей производственной практики Союза.

29. При подаче заявления на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), приведение в соответствие с

требованиями Союза лекарственного препарата заявитель должен предоставить в составе регистрационного досье действующий документ, подтверждающий соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза производственной площадки (производственных площадок), осуществляющей производство готовой лекарственной формы или выпускающий контроль качества лекарственного препарата, заявленного к регистрации, подтверждению регистрации (перерегистрации), приведению в соответствие с требованиями Союза.

До 31 декабря 2018 года в отношении производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата заявитель вправе вместо предоставления действующего документа, подтверждающего соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза, предоставить документ, подтверждающий соответствие требованиям надлежащей производственной практики, выданный производителю лекарственного препарата уполномоченным органом государств – членов Союза, производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата, осуществляющей производство готовой лекарственной формы или выпускающий контроль качества.

30. В случае невозможности предоставления действующего документа, подтверждающего соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата, заявитель, при подаче заявления до 31 декабря 2018 года на регистрацию лекарственного препарата или на приведение в соответствие с требованиями Союза вместо данного документа представляет следующие документы и данные:

действующие документы, подтверждающие соответствие производственной площадки (производственных площадок), осуществляющей производство готовой лекарственной формы и (или) выпускающий контроль качества лекарственного препарата требованиям надлежащей производственной практики, выданные производителю лекарственного препарата уполномоченным органом страны-производителя лекарственного препарата;

копия отчета последней инспекции производственной площадки (производственных площадок на этапах производства), проведенной уполномоченным органом страны-производителя и (или) иным уполномоченным органом в течение последних трех лет;

сведения о результатах всех инспекций данной производственной площадки (производственных площадок) на соответствие требованиям надлежащей производственной практики, проведенных в течение последних трех лет;

сведения о рекламациях в отношении качества лекарственных препаратов, произведенных на данной производственной площадке (производственных площадках), за последние три года;

согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза;

копию основного досье (мастер-файл) производственной площадки (производственных площадок).

31. Референтное государство на основании представленных заявителем документов, указанных в пункте 30 настоящих Правил, с учетом оценки возможных рисков, принимает решение о необходимости проведения внеплановой фармацевтической инспекции на соответствие требованиям надлежащей производственной практики

Союза в срок проведения регистрационных процедур в отношении лекарственного препарата или о включении инспекции производственной площадки (производственных площадок), на которой осуществляется производство лекарственного препарата, заявленного к регистрации или на приведение в соответствие с требованиями Союза, в том числе, при необходимости, фармацевтической субстанции, в план инспекций для проведения в первые три года после проведения регистрационных процедур.

32. В случае документального обоснования уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства невозможности проведения внеплановой инспекции производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата референтным государством в сроки проведения регистрационных процедур в отношении лекарственного препарата, заявитель имеет право по согласованию с референтным государством обратиться в одно из государств – членов Союза с заявлением о проведении инспекции данной производственной площадки (производственных площадок) на соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза.

В случае документального обоснования уполномоченными органами (экспертными организациями) всех государств – членов Союза невозможности проведения внеплановой инспекции производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата в сроки проведения регистрационных процедур в отношении лекарственного препарата инспекция включается уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства в план инспекций и выполняется им в первые три года после проведения регистрационных процедур.

33. Решение о необходимости проведения внеплановой фармацевтической инспекции на соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза выносится уполномоченным органом референтного государства (экспертной организацией) в рамках:

процедуры регистрации – для лекарственных препаратов, произведенных на площадках, осуществляющих производство готовой лекарственной формы или выпускающий контроль качества, ранее не подвергавшихся инспектированию уполномоченным органом (организацией) одного из государств – членов Союза;

процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза – для лекарственных препаратов, ранее зарегистрированных в государствах – членах Союза, в случае указания (введения, изменения) производственной площадки (производственных площадок), ранее не подвергавшейся инспектированию уполномоченным органом (организацией) как минимум одного государства – члена Союза.

34. Доклинические исследования безопасности лекарственных средств проводятся в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики Союза.

Клинические исследования лекарственных препаратов проводятся в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Союза.

35. Доклинические исследования безопасности лекарственных средств, проведенные в третьих странах, рассматриваются в процессе экспертизы лекарственных препаратов при условии того, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о доклиническом исследовании в соответствии с требованиями надлежащей

лабораторной практики, эквивалентными требованиям Союза (или не ниже).

Клинические исследования лекарственных препаратов, проведенные в третьих странах, рассматриваются в процессе экспертизы лекарственных препаратов при условии того, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о клиническом исследовании в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики, эквивалентными требованиям Союза (или не ниже), а также принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования».

В процессе экспертизы лекарственного препарата уполномоченный орган референтного государства (экспертная организация) имеет право назначить внеплановую инспекцию на предмет соблюдения Правил надлежащей лабораторной практики Союза в случаях:

а) выявления в ходе проведения экспертизы лекарственного препарата, фактов, ставящих под сомнение достоверность результатов, полученных в ходе доклинических исследований,

б) выявления сомнительных (неправдоподобных или противоречивых с медико-биологической точки зрения результатов между исследованиями;

в) наличия иных обстоятельств, предусмотренных Правилами проведения фармацевтических инспекций Союза.

36. При регистрации лекарственного препарата отчеты о проведенных клинических исследованиях, включенные в состав модуля 5 его регистрационного досье, рассматриваются в процессе экспертизы при соблюдении одного из следующих условий:

клинические исследования проведены в соответствии с законодательством государств – членов Союза и на их территории до 1 января 2016 года (по дате последнего визита последнего пациента (добровольца)) или продолжали выполняться по состоянию на 1 января 2016 года (при завершенном наборе пациентов (добровольцев) в исследование);

клинические исследования проведены частично или полностью на территории одной из стран региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) до 1 января 2016 года (по дате последнего визита последнего пациента (добровольца)) или продолжали выполняться по состоянию на 1 января 2016 года (при завершенном наборе пациентов (добровольцев) в исследование), на основании этих исследований лекарственный препарат зарегистрирован на территории одной из стран региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH);

клинические исследования, инициированные после 1 января 2016 года проведены в соответствии с правом Союза, при этом как минимум одно из клинических исследований должно быть проведено полностью или частично (в отношении данных, полученных от субъектов исследования) на территории Союза.

Если требования, указанные в 2-4 абзацах настоящего пункта не выполняются, то до подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата, заявитель проводит клинические исследования (как минимум одно исследование по усмотрению заявителя и по согласованию с уполномоченным органом) полностью или частично на территории Союза или при проведении экспертизы регистрационного

досье по решению уполномоченного органа государства – члена Союза назначается внеплановая инспекция одного из клинических центров, в которых проводилось клиническое исследование.

Положения настоящего пункта не применяются в отношении орфанных лекарственных препаратов.

37. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства на основании представленных заявителем документов и данных с учетом оценки возможных рисков, принимает решение о необходимости или отсутствии необходимости проведения внеплановой инспекции клинических исследований лекарственного препарата, в том числе исследований биоэквивалентности, в срок проведения регистрации лекарственного препарата на соответствие требованиям надлежащей клинической практики Союза или о включении инспекции клинического исследования в план инспекций в первые три года после регистрации лекарственного препарата. В этом случае плановая инспекция проводится, по меньшей мере, в одном исследовательском центре в соответствии с правилами проведения фармацевтических инспекций Союза.

38. Решение о необходимости проведения внеплановой инспекции клинического исследования на соответствие требованиям надлежащей клинической практики Союза (или на соответствие требованиям надлежащей лабораторной практики Союза – в отношении применимых пунктов) выносится уполномоченным органом (экспертной организацией) на основании комплексной оценки следующих факторов:

отсутствия информации об одобрении независимым этическим комитетом клинического исследования;

выявления фактов нарушения в получении информированного согласия или информации, предоставляемой участникам исследования;

вопросов, связанных с административной структурой клинического исследования (отсутствие или неясность информации);

существенных поправок, не отраженных в протоколе в ходе исследования в соответствии с приложением № 2 к Правилам надлежащей клинической практики в сфере обращения лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза;

отсутствия или недостаточности сведений в протоколе и отчете о клиническом исследовании, описывающих определение показателей эффективности и (или) безопасности (относительно отбора, идентификации, обработки клинических образцов, условий количественного определения);

наличия сведений об исключении данных субъектов исследования из статистического анализа без обоснования причин;

выявления фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений, представленных в регистрационном досье в отношении клинического исследования лекарственного препарата (необоснованные или неясные различия конечных точек эффективности и безопасности в протоколе и отчете клинического исследования; непоследовательность, неточность или неполнота записи данных, изменения протокола не учитываются в других документах клинического исследования, большое количество пропущенных значений, способное повлиять на статистическую мощность исследования);

неправдоподобности или несоответствия клинических данных (противоречивые результаты по сравнению с известными результатами других исследований, низкая частота сообщений о случаях (серьезных) нежелательных реакций и (или) неправдоподобные данные в пользу исследуемого препарата по сравнению с результатами других исследователей или других исследований, сомнительных

(неправдоподобных или противоречивых) с медико-биологической точки зрения результатов между исследованиями или между исследовательскими центрами);

критической зависимости (обоснование эффективности и безопасности препарата, а также соотношения его пользы-риска) от результатов только одного исследования или исследований на малой выборке субъектов;

предназначения лекарственного препарата к применению у широкой популяции населения (например, вакцины и другие лекарственные препараты, которые применяются одновременно у больших групп населения);

высокой вероятности возникновения этических проблем (участие в исследовании уязвимых групп населения: дети; лица с когнитивными нарушениями; пациенты, с заболеваниями не имеющими альтернативной терапии; институционализированные пациенты; и т.д. в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Союза);

проведения клинического исследования в клиническом центре географического региона, где уровень требований к проведению клинических исследований ниже установленных в рамках Союза;

наличия сведений уполномоченных органов других стран в сфере обращения лекарственных средств, относительно проблем с соблюдением требований Надлежащей клинической практики исследовательским центром или спонсором;

если имеются обстоятельства, предусмотренные правилами проведения фармацевтических инспекций Союза.

При сомнении относительно качества лекарственного препарата и препаратов сравнения, в том числе плацебо, использованных в

клиническом исследовании, принимается решение о проведении инспекции (внеплановой или плановой) производственной площадки данного лекарственного препарата на соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза.

39. Решение о необходимости проведения внеплановой инспекции в отношении результатов исследований биоэквивалентности выносится уполномоченным органом (экспертной организацией) с учетом требований пунктов 37 и 38 настоящих Правил, на основании комплексной оценки следующих факторов:

представления необоснованно однородных (неоднородных) данных исследования биоэквивалентности;

не соответствия количества пропущенных (выпадающих) значений предполагаемым значениям для данного действующего вещества или типа измерений;

наличия неправдоподобности (несогласованности) представленных клинических, статистических или аналитических данных;

наличия противоречивых результатов между исследованиями в отношении фармакокинетических параметров или межиндивидуальной (внутрииндивидуальной) вариабельности.

40. Внеплановая инспекция системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в рамках процедуры регистрации лекарственного препарата проводится в случаях, установленных надлежащей практикой фармаконадзора Союза.

IV. Общие принципы экспертизы лекарственных препаратов

41. Экспертиза лекарственных препаратов, проводится для получения научной оценки качества, безопасности и эффективности

лекарственных средств и соотношения польза-риск лекарственных препаратов и может включать:

а) оценку документов и данных, представленных заявителем в регистрационном досье лекарственного препарата (оценка досье);

б) проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и верификации аналитических методик контроля качества;

в) составление экспертного отчета по оценке лекарственного препарата референтным государством;

г) оценку экспертного отчета по оценке государством признания с учетом документов и данных, содержащихся в регистрационном досье лекарственного препарата.

42. Основными принципами проведения экспертизы лекарственных препаратов при регистрации являются:

независимость и правовая защищенность экспертов при осуществлении ими своей профессиональной деятельности;

научный подход, полнота, всесторонность и объективность исследований объектов экспертизы, обеспечение обоснованности результатов экспертизы в соответствии с документально установленными критериями приемлемости;

компетентность и высокий профессиональный уровень экспертных организаций и экспертов;

системность организации экспертизы лекарственных препаратов и ее методического обеспечения;

ориентация на мировой уровень развития науки и техники, нормы и правила технической и общественной безопасности, на обязательность выполнения требований законодательства Союза и государств – членов Союза;

гласность результатов экспертизы при условии сохранения государственной, служебной и коммерческой тайны в соответствии с правом Союза и законодательством государств – членов Союза.

43. При разработке, доклинических (неклинических) и клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата, его производстве, осуществлении фармаконадзора и подготовке документов, предусмотренных для проведения процедуры регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье или иных процедур, связанных с регистрацией, разработчики, производители и держатели регистрационных удостоверений лекарственных препаратов и их уполномоченные лица должны соблюдать обязательные требования и правила Союза в сфере обращения лекарственных средств, а также руководствоваться оптимальными подходами, реализация которых позволит обеспечить выполнение таких требований, изложенными в том числе в соответствующих решениях и рекомендациях, принятых Комиссией (далее – рекомендации). В случае отступления от рекомендаций заявитель должен представить обоснование допустимости выбранного подхода с точки зрения обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственного препарата. Представленное обоснование должно быть оценено при проведении экспертизы лекарственных препаратов.

44. Экспертиза лекарственного препарата не прерывается на срок проведения внеплановых фармацевтических инспекций на соответствие требованиям надлежащих практик Союза (производственной, лабораторной, клинической, фармаконадзора), но заключительный экспертный отчет по оценке может быть составлен уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства только с

учетом результатов внеплановых фармацевтических инспекций (в случае их проведения). Указанные инспекции должны быть проведены в срок, не превышающий 180 календарных дней с даты принятия решения об инициировании инспекции уполномоченным органом (экспертной организацией).

45. Для лекарственных препаратов, требующих дополнительного мониторинга безопасности в соответствии с требованиями надлежащей практики фармаконадзора Союза, общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения (далее – ОХЛП) и инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) (далее – инструкция по медицинскому применению) должны включать соответствующие формулировки и отметки, согласно Единым требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения.

V. Порядок регистрации и экспертизы лекарственных препаратов по процедуре взаимного признания

V.I. Регистрация и экспертиза лекарственного препарата в референтном государстве

46. Длительность процедуры регистрации и экспертизы лекарственного препарата в референтном государстве не должна превышать 210 календарных дней с даты подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата по день выдачи регистрационного удостоверения.

47. В целях регистрации лекарственного препарата заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства следующие документы:

а) заявление на регистрацию лекарственного препарата по установленной форме на бумажном и (или) электронном носителе согласно приложению № 2 к настоящим Правилам;

б) документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу лекарственного препарата в случае и порядке установленным в соответствии с законодательством референтного государства;

в) регистрационное досье в соответствии с приложениями №№ 1-5 к настоящим Правилам на электронном носителе (дополнительно модуль 1 регистрационного досье предоставляется на бумажном носителе (за исключением плана управления рисками, основного досье (мастер-файл) производственной площадки (производственных площадок) и мастер-файла по фармаконадзору);

г) образцы лекарственных препаратов.

Стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов лекарственных препаратов, указанных в абзаце 5 настоящего пункта представляются по согласованию с экспертной организацией.

Образцы лекарственных препаратов, специфические реагенты и другие материалы представляются в количествах, согласованных с экспертной организацией, необходимых для проведения не более чем трехкратного анализа в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству лекарственных препаратов или иными спецификациями, входящими в состав регистрационного досье, в срок,

согласованный уполномоченным органом (экспертной организацией), не входящий в общий срок экспертизы и регистрации лекарственного препарата.

Не требуется представление образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие труднодоступности образцов лекарственных препаратов (в том числе при их отнесении к категории орфанных, наркотических, психотропных или предназначенных для лечения высокозатратных нозологий вследствие их высокой стоимости), невозможности соблюдения условий транспортировки вышеуказанных образцов на территорию государства – члена Союза и (или) их хранения, отсутствия специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации.

48. В случае, указанном в абзаце 8 пункта 47 настоящих Правил лабораторные испытания проводятся в лаборатории контроля качества производителя лекарственного препарата в присутствии представителей экспертной организации или в контрактной лаборатории используемой производителем в присутствии представителей экспертной организации.

49. Экспертиза лекарственного препарата в референтном государстве включает:

оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов регистрационного досье;

оценку документов и данных, представленных заявителем в регистрационном досье лекарственного препарата, на предмет безопасности, эффективности и качества;

проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и

воспроизводимости заявленных методик контроля качества, осуществляемых в аккредитованных испытательных лабораториях;

инициирование при необходимости, внеплановой или плановой фармацевтической инспекции в случаях установленных настоящими Правилами;

составление экспертного отчета по оценке лекарственного препарата референтным государством.

50. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 14 рабочих дней с даты подачи заявления на регистрацию осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов регистрационного досье до направления материалов регистрационного досье на экспертизу. Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок регистрации и экспертизы лекарственного препарата, на представление недостающих материалов регистрационного досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

51. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на регистрацию лекарственного препарата в случае непредоставления материалов регистрационного досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу лекарственного препарата в случаях и порядке установленном законодательством референтного государства.

52. Уполномоченный орган и (или) экспертная организация референтного государства при проведении регистрации и (или) экспертизы лекарственного препарата вправе направить заявителю

запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях предоставленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативную документацию по качеству или иные документы регистрационного досье). После первого запроса последующие запросы допускаются только в случае возникновения дополнительных вопросов по данным, представленным заявителем в ответе на предшествующий запрос.

53. Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней со дня получения запроса.

54. При необходимости, на основании соответствующего обоснования заявителем, срок ответа на запрос, установленный в п. 53 настоящих Правил, может быть продлен уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства. Общий предельный срок ответа на запросы не должен превышать 180 календарных дней.

55. Время предоставления заявителем документов по запросу уполномоченного органа или экспертной организации в процессе экспертизы лекарственного препарата не входит в сроки проведения экспертизы и регистрации лекарственного препарата.

56. При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза и регистрация лекарственного препарата прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) извещает заявителя в течение 14 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и (или) электронном виде.

57. Взаимодействие уполномоченного органа (экспертной организации) при направлении запросов заявителю осуществляется в электронном виде с использованием интегрированной системы.

58. Экспертиза лекарственного препарата в случае инициирования фармацевтической инспекции на соответствие надлежащим фармацевтическим практикам Союза не приостанавливается. При этом подготовка экспертного отчета по оценке завершается референтным государством только после получения экспертной организацией референтного государства результатов инспектирования. Внеплановая фармацевтическая инспекция с направлением отчета о проведенной инспекции должна быть проведена в срок регистрации лекарственного препарата, но не превышающий 180 календарных дней с даты принятия решения уполномоченным органом или экспертной организацией об инициировании инспекции.

Заявитель организовывает посещение производственной площадки и (или) исследовательского центра и (или) системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в течение 30 календарных дней после получения информации о необходимости проведения инспекции или предоставляет конкретный срок посещения, но не более чем через 90 календарных дней после получения информации о необходимости инспекции.

59. Для подготовки экспертного отчета по оценке экспертная организация референтного государства составляет экспертные отчеты по аспектам качества, по оценке нового действующего вещества, содержащегося в лекарственном препарате, по оценке регистрационного досье на действующее вещество, по доклиническим, клиническим аспектам, протокол лабораторных испытаний (если экспертной организацией проведены соответствующие испытания) по

формам согласно приложениям №№ 6, 7, 8, 9, 10, 12 и 22 к настоящим Правилам.

60. По результатам экспертизы лекарственного препарата экспертной организацией референтного государства составляется заключительный экспертный отчет по оценке лекарственного препарата, заявленного на регистрацию, включая оценку полученных от заявителя разъяснений, документов и данных, представленных в ответ на запрос экспертной организации или уполномоченного органа, по форме в соответствии с приложением № 16 к настоящим Правилам.

61. Экспертные отчеты по аспектам качества, доклиническим, клиническим аспектам, заключительный экспертный отчет по оценке составляются в соответствии с приложениями №№ 13, 14, 15 и 23 к настоящим Правилам.

62. Экспертный отчет по оценке должен обновляться экспертной организацией референтного государства при появлении новой информации, которая является важной для оценки качества, безопасности или эффективности лекарственного препарата и может повлиять на соотношение польза-риск лекарственного препарата в рамках процедуры внесения изменений в регистрационное досье.

63. Если по результатам экспертизы лекарственного препарата уполномоченным органом референтного государства принято положительное решение о регистрации лекарственного препарата, то уполномоченный орган референтного государства в срок, не превышающий 10 рабочих дней:

выдает заявителю регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме согласно приложению № 17 к настоящим Правилам, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, нормативный документ по качеству, макеты упаковок,

экспертный отчет по оценке (при необходимости заявителю выдается утвержденные ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке референтного государства), согласованный план управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости);

размещает сведения о лекарственном препарате и входящих в его состав активных фармацевтических субстанциях в Едином реестре Союза с приложением утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, а также заключительного экспертного отчета по оценке, составленного в соответствии с приложением № 16 к настоящим Правилам после изъятия конфиденциальных данных и данных об экспертах, согласованного плана управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости) в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза.

64. Уполномоченный орган референтного государства отказывает в регистрации лекарственного препарата по результатам экспертизы в случаях, если:

отношение ожидаемой пользы к возможным рискам, связанным с применением лекарственного препарата не является благоприятным;

эффективность лекарственного препарата не подтверждена представленными заявителем данными;

качество лекарственного препарата не подтверждено;

предложенные методы и методики контроля качества не воспроизводимы;

заявителем предоставлены недостоверные сведения;

по результатам назначенной инспекции в период регистрации лекарственного препарата не подтверждено соответствие надлежащим фармацевтическим практикам Союза.

65. В случае принятия уполномоченным органом референтного государства решения об отказе в регистрации лекарственного препарата уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства извещает в электронном виде и (или) на бумажном носителе заявителя в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения.

V.II. Регистрация и экспертиза лекарственного препарата по процедуре взаимного признания в государстве (государствах) признания

66. Заявитель после регистрации лекарственного препарата в референтном государстве может инициировать в порядке процедуры взаимного признания регистрацию в других государствах – членах Союза, выбранных заявителем в качестве государств признания, путем предоставления в уполномоченный орган (экспертную организацию) таких государств-членов:

заявления на регистрацию лекарственного препарата по процедуре взаимного признания на бумажном и (или) электронном носителях по установленной форме согласно приложению № 2 к настоящим Правилам;

документов, подтверждающих оплату сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу лекарственного препарата в случае и порядке установленным законодательством государств(а) признания;

модуль 1 регистрационного досье на электронном носителе.

При наличии соответствующих требований в законодательстве государства – члена Союза предоставляются ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке государства признания.

67. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства по запросу заявителя в срок, не превышающий 5 рабочих дней от данного запроса, обеспечивает для уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания доступ к регистрационному досье лекарственного препарата и экспертному отчету по оценке в актуальном состоянии посредством интегрированной системы с дополнительными документами и данными, представленными заявителем на запросы уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

68. Регистрация лекарственного препарата в государстве признания при отсутствии разногласий между уполномоченным органом этого государства – члена Союза и референтного государства и заключении о возможности признания экспертного отчета по оценке осуществляется в срок не более 90 календарных дней со дня получения доступа к экспертному отчету по оценке.

69. Экспертиза лекарственного препарата при процедуре взаимного признания в государствах признания осуществляется путем:

рассмотрения заявления, документов и данных регистрационного досье;

рассмотрения экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства.

70. Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания в течение 14 рабочих дней с даты подачи заявления отклоняет заявление на регистрацию лекарственного препарата по

процедуре взаимного признания в случае несоответствия заявления требованиям настоящих Правил и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу лекарственного препарата в случаях и порядке, предусмотренном законодательством государства признания.

71. При регистрации лекарственного препарата по процедуре взаимного признания уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания не позднее 50 календарного дня после получения доступа к экспертному отчету по оценке в случае необходимости направляет запрос заявителю и в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства по форме согласно приложению № 18 к настоящим Правилам.

72. Заявитель направляет ответ на запрос в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства признания в срок, не превышающий 90 календарных дней. Срок ответа заявителя на запрос не включается в общий срок проведения экспертизы и регистрации лекарственного препарата. Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания в течение 5 рабочих дней с момента получения ответа заявителя обеспечивает к нему доступ уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства посредством интегрированной системы.

73. При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных уполномоченным органом (экспертной организацией) государства признания документов и данных, экспертиза и регистрация лекарственного препарата в данном государстве признания прекращаются.

74. О принятом решении уполномоченного органа и (или) экспертной организации заявитель извещается в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения в электронном и (или) бумажном виде.

75. Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания по результатам экспертизы лекарственного препарата в срок, не превышающий 50 календарных дней с даты подачи в государство признания заявления на регистрацию лекарственного препарата (при отсутствии запросов к заявителю), или в срок, не превышающий 20 календарных дней с даты получения ответа заявителя на запрос, направленный уполномоченным органом (экспертной организацией) государства признания, с использованием интегрированной системы направляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заключение о возможности или невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного референтным государством. Уполномоченный орган референтного государства доводит полученное заключение до сведения заявителя.

76. Если по результатам экспертизы лекарственного препарата уполномоченным органом государства признания принято положительное решение о регистрации лекарственного препарата, то уполномоченный орган государства признания в срок не более 10 рабочих дней:

выдает заявителю регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме согласно приложению № 17 к настоящим Правилам, а также: утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок на государственном языке государства признания при наличии соответствующих требований в законодательстве государства признания;

согласовывает нормативный документ по качеству, выданный референтным государством;

размещает сведения о лекарственном препарате и входящих в его состав активных фармацевтических субстанциях в Едином реестре Союза с приложением утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, согласованного плана управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости) в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза.

77. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата выдается уполномоченным органом государства признания со сроком действия регистрационного удостоверения, установленным референтным государством.

78. Регистрация лекарственного препарата, зарегистрированного в соответствии с настоящими Правилами в других государствах – членах Союза, не указанных в первичном заявлении на регистрацию в качестве государств признания, а также в государствах, присоединившихся к Союзу после регистрации лекарственного препарата, осуществляется по процедуре взаимного признания на основе рассмотрения актуальной редакции экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства.

79. В случае, невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания направляет уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства, других государств признания, участвующих в процедуре регистрации лекарственного препарата, заявителю и Экспертному комитету заключение о

невозможности признания данного экспертного отчета по оценке, так как:

а) отношение ожидаемой пользы к возможным рискам, связанным с применением лекарственного препарата не является благоприятным;

б) заявителем не доказана эффективность лекарственного препарата;

в) качество лекарственного препарата не подтверждено;

г) заявителем предоставлены недостоверные сведения;

д) по результатам назначенной инспекции в период регистрации лекарственного препарата выявлено несоответствие надлежащим фармацевтическим практикам Союза, являющееся критическим.

80. Экспертный комитет в срок, не превышающий 60 календарных дней с даты получения заключения уполномоченного органа государства признания о невозможности признания экспертного отчета по оценке подготовленного экспертной организацией референтного государства, осуществляет процедуру рассмотрения разногласий в соответствии с порядком, установленным Комиссией.

81. Уполномоченный орган государства признания отказывает в регистрации лекарственного препарата, если по результатам экспертизы лекарственного препарата и после проведения процедуры урегулирования разногласий в Экспертном комитете им принято решение, что данные, представленные в экспертном отчете по оценке, не могут быть признанны достаточными для подтверждения качества и (или) эффективности, и (или) благоприятного соотношения польза-риск лекарственного препарата.

82. В случае наличия разногласий уполномоченных органов в части признания экспертного отчета по оценке и их рассмотрения Экспертным комитетом уполномоченный орган государства признания,

принявший положительное решение о признании экспертного отчета по оценке, подготовленный экспертной организацией референтного государства выдает регистрационное удостоверение, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, и согласовывает план управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости), нормативный документ по качеству до решения Экспертного комитета. По просьбе заявителя выдача регистрационного удостоверения уполномоченным органом такого государства признания может быть приостановлена до устранения разногласий уполномоченных органов других государств признания и референтного государства.

Выданное в таких случаях регистрационное удостоверение действует на территории данного государства признания.

VI. Порядок регистрации и экспертизы по децентрализованной процедуре в референтном государстве и государствах признания

83. В целях регистрации лекарственного препарата по децентрализованной процедуре заявитель выбирает референтное государство и государства признания.

84. Длительность децентрализованной процедуры регистрации и экспертизы лекарственного препарата не должна превышать 210 календарных дней со дня подачи последнего из заявлений на регистрацию лекарственного препарата в государства признания до дня выдачи регистрационных удостоверений уполномоченными органами всех государств – членов Союза, участвующих в децентрализованной процедуре.

85. Процедура регистрации по децентрализованной процедуре состоит из следующих этапов, проводимых одновременно:

регистрация лекарственного препарата в референтном государстве;

признание экспертного отчета по оценке и регистрация в государствах признания.

86. В целях регистрации лекарственного препарата заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства следующие документы:

а) заявление о регистрации лекарственного препарата по установленной форме на бумажном и (или) электронном носителе согласно приложению № 2 к настоящим Правилам;

б) документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу лекарственного препарата в случае и порядке установленным законодательством референтного государства;

в) регистрационное досье в соответствии с приложениями №№ 1-5 к настоящим Правилам на электронном носителе;

г) образцы лекарственных препаратов.

Стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов, указанных в абзаце 6 настоящего пункта представляются по согласованию с экспертной организацией.

Образцы, специфические реагенты и другие материалы представляются в количествах, согласованных с экспертной организацией, необходимых для проведения не более трехкратного анализа в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству лекарственных препаратов или иными спецификациями,

входящими в состав регистрационного досье, в срок, согласованный уполномоченным органом (экспертной организацией) и не входящий в общий срок экспертизы и регистрации лекарственного препарата.

Не требуется представление образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие труднодоступности образцов лекарственных препаратов (в том числе при их отнесении к категории орфанных, наркотических, психотропных или предназначенных для лечения высокозатратных нозологий вследствие их высокой стоимости), невозможности соблюдения условий транспортировки вышеуказанных образцов на территорию государства – члена Союза и (или) их хранения, отсутствия специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации.

87. В случае, указанном в абзаце 8 пункта 86 настоящих Правил лабораторные испытания проводятся в лаборатории контроля качества производителя лекарственного препарата в присутствии представителей экспертной организации или в контрактной лаборатории используемой производителем в присутствии представителей экспертной организации.

88. В срок не более 14 рабочих дней со дня подачи документов в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявитель предоставляет в уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания:

заявление на бумажном и (или) электронном носителях по установленной форме согласно приложению № 2 к настоящим Правилам;

модуль 1 регистрационного досье на электронном носителе;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу в случае и порядке установленным в соответствии с законодательством государства признания.

При наличии соответствующих требований в законодательстве государства – члена Союза предоставляются ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке государства признания.

89. Экспертиза лекарственного препарата в референтном государстве при децентрализованной процедуре регистрации включает:

оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов регистрационного досье;

оценку документов и данных, представленных заявителем в регистрационном досье лекарственного препарата на предмет безопасности, эффективности и качества;

проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и воспроизводимости заявленных методик контроля качества, осуществляемой в аккредитованных испытательных лабораториях;

инициирование при необходимости внеплановой или плановой фармацевтической инспекции;

составление экспертного отчета по оценке лекарственного препарата референтным государством.

90. Экспертиза лекарственного препарата в государствах признания при децентрализованной процедуре регистрации осуществляется путем:

рассмотрения заявления, документов и данных регистрационного досье;

рассмотрения экспертного отчета по оценке, подготовленного референтным государством.

91. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 14 рабочих дней с даты подачи заявления на регистрацию осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов регистрационного досье до направления материалов регистрационного досье на экспертизу. Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок регистрации и экспертизы лекарственного препарата на представление недостающих материалов регистрационного досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 14 календарных дней с даты подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата в референтное государство после оценки комплектности и полноты представленных материалов регистрационного досье представляет регистрационное досье лекарственного препарата уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания, участвующим в процедуре децентрализованной регистрации лекарственного препарата через интегрированную систему.

92. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на регистрацию лекарственного препарата в случае не доукомплектования в установленный срок регистрационного досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и (или) не подтверждения оплаты сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу лекарственного препарата в случаях и

порядке установленном законодательством референтного государства и информирует заявителя и уполномоченные органы государств признания посредством интегрированной системы в срок, не более 5 рабочих дней с момента принятия решения.

93. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при проведении регистрации и экспертизы лекарственного препарата вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях предоставленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативную документацию по качеству или иные документы регистрационного досье) по форме согласно приложениям №№ 6, 7 и 8 к настоящим Правилам.

94. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства до 90 календарного дня от начала экспертизы направляет в уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания копии отчетов с формулировкой замечаний и запросов заявителю по форме согласно приложениям №№ 6, 7 и 8 к настоящим Правилам, предварительный отчет по оценке по форме согласно приложению № 11 к настоящим Правилам.

В случае наличия запросов к заявителю уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания в срок не позднее 30 календарных дней после получения предварительного отчета по оценке референтного государства направляет запросы уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства, которое в течение 5 рабочих дней от момента получения последнего запроса из

государства признания формирует единый запрос и направляет его заявителю.

Со дня направления замечаний заявителю дальнейшая экспертиза приостанавливается. После первого запроса последующие запросы допускаются только в случае возникновения дополнительных вопросов по данным, представленным заявителем в ответе на предшествующий запрос.

95. Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней. Процедура запроса и предоставления ответов устанавливаются требованиями законодательства государств – членов Союза.

При необходимости, на основании соответствующего заявления заявителя, срок ответа на запрос может быть продлен уполномоченным органом референтного государства. Общий предельный срок ответа на запросы не должен превышать 180 календарных дней.

96. Общий срок предоставления заявителем ответов на запросы уполномоченного органа (экспертной организации) в процессе проведения всей процедуры регистрации не должен превышать 180 календарных дней.

Время предоставления заявителем документов по запросу уполномоченного органа (экспертной организации) в процессе экспертизы лекарственного препарата не входит в сроки проведения экспертизы и регистрации лекарственного препарата.

97. После предоставления уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства заявителем ответов на запросы экспертиза возобновляется.

98. При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза и регистрация

лекарственного препарата прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) извещает заявителя в течение 14 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и (или) электронном виде.

99. Экспертиза лекарственного препарата в случае инициирования фармацевтической инспекции на соответствие надлежащим фармацевтическим практикам Союза не приостанавливается. При этом подготовка экспертного отчета по оценке завершается референтным государством только после получения экспертной организацией референтного государства результатов инспектирования. Внеплановая фармацевтическая инспекция с направлением отчета о проведенной инспекции должна быть проведена в срок регистрации лекарственного препарата, но не превышающий 180 календарных дней с даты принятия решения уполномоченным органом (экспертной организацией) об инициировании инспекции.

Заявитель организовывает посещение производственной площадки, исследовательского центра, системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в течение 30 календарных дней после получения информации о необходимости проведения инспекции или предоставляет конкретный срок посещения, но не более чем через 90 календарных дней после получения данной информации.

100. Взаимодействие уполномоченных органов (экспертных организаций) при направлении запросов заявителю осуществляется в электронном виде по форме согласно приложению № 18 к настоящим Правилам через интегрированную систему.

101. В случае отсутствия информации от какого-либо государства признания в отношении экспертизы лекарственного препарата (предоставление замечаний, результатов рассмотрения

предварительного отчета по оценке) референтное государство считает, что данное государство признания согласно с заключением (включая замечания, если применимо), содержащимся в предварительном отчете по оценке.

102. Письменные консультации, в случае необходимости, между уполномоченными органами (экспертными организациями) референтного государства и государств признания осуществляются в электронном виде через интегрированную систему.

103. Для подготовки заключительного экспертного отчета по оценке экспертная организация референтного государства составляет экспертные отчеты по аспектам качества, по оценке нового действующего вещества, содержащегося в лекарственном препарате, по оценке регистрационного досье на действующее вещество, по доклиническим, клиническим аспектам, протокол лабораторных испытаний (если экспертной организацией проведены соответствующие испытания) по формам согласно приложениям №№ 6, 7, 8, 9, 10, 12 и 22 к настоящим Правилам.

Экспертные отчеты по аспектам качества, доклиническим, клиническим аспектам, заключительный экспертный отчет по оценке составляются согласно указаниям, приведенным в приложениях №№ 13, 14, 15 и 23 к настоящим Правилам.

Заключительный экспертный отчет по оценке референтного государства составляется по форме согласно приложению № 16 к настоящим Правилам.

104. В срок, не позднее 155 календарных дней от момента подачи заявления на регистрацию уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства направляет в государства признания и заявителю проект заключительного экспертного отчета по

оценке (по форме согласно приложению № 16 к настоящим Правилам) вместе с ответами заявителя на запросы, проект ОХЛП, проект инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш), проект упаковок, проект нормативного документа по контролю качества, а также (при необходимости) проект плана управления рисками при применении лекарственного препарата.

В случае, если референтным государством подготовлен отрицательный проект заключительного экспертного отчета по оценке и принято решение об отказе в регистрации в соответствии с критериями пункта 114 настоящих Правил экспертиза и регистрация лекарственного препарата прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) извещает заявителя в течение 14 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и (или) электронном виде, прилагая вышуказанный заключительный экспертный отчет по оценке.

В случае, если референтным государством подготовлен положительный проект заключительного экспертного отчета по оценке его рассмотрение проводят уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания.

105. При отсутствии замечаний со стороны уполномоченных органов или экспертных организаций государств признания или после их снятия в соответствии с частью первой пункта 108 настоящих Правил, уполномоченный орган или экспертная организация референтного государства и государств признания завершают процедуру экспертизы лекарственного препарата в срок не позднее 10 календарных дней (175-й календарный день от момента подачи заявления на регистрацию).

106. При наличии замечаний со стороны уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания к проекту

заключительного экспертного отчета по оценке, проекту ОХЛП, проекту инструкции по медицинскому применению, проекту упаковок или проекту нормативного документа по контролю качества, проекту плана управления рисками при применении лекарственного препарата уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания осуществляют консультации в случае необходимости с экспертной организацией или уполномоченным органом референтного государства или других государств признания в электронном виде в срок не более 10 рабочих дней по форме согласно приложению № 18 к настоящим Правилам (165-й календарный день от момента подачи заявления на регистрацию).

107. При наличии неурегулированных замечаний в рамках взаимных консультаций уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания в срок, не превышающий 10 рабочих дней с даты получения заключительного экспертного отчета по оценке референтного государства с учетом условий пункта 105 с использованием интегрированной системы направляет заключение о невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленный экспертной организацией референтного государства с обоснованием причин отрицательного решения в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства и других государств признания, а также на бумажном носителе – в Экспертный комитет.

108. Экспертным комитетом в срок, не превышающий 60 календарных дней с даты направления государствами признания заключения невозможности признания положительного экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией

референтного государства, проводится процедура урегулирования разногласий в соответствии с порядком, установленным Комиссией.

В случае, если разногласия между уполномоченными органами референтного государства и государств признания в части признания экспертного отчета по оценке урегулированы они переходят к завершению процедуры экспертизы и процедуре выдачи итоговых документов в соответствии с пунктами 105, 109-113 настоящих Правил.

В случае, если разногласия между уполномоченными органами референтного государства и государств признания в части признания экспертного отчета по оценке не урегулированы, уполномоченные органы референтного государства и государств признания, принявших положительное решение о признании экспертного отчета по оценке, переходят к завершению процедуры экспертизы и процедуре выдачи итоговых документов в соответствии с пунктами 105, 109-113 настоящих Правил. По просьбе заявителя выдача регистрационного удостоверения уполномоченными органами таких государств – членов Союза может быть приостановлена до устранения разногласий уполномоченных органов других государств признания и референтного государства.

109. Уполномоченные органы (экспертной организацией) референтного государства и государств признания, которыми принято положительное решение по результатам экспертизы о возможности регистрации лекарственного препарата в соответствии с пунктами 105 и 108 настоящих Правил переходят к процедуре выдачи итоговых документов в срок, не более 30 календарных дней. В том числе в указанный срок в течение 10 рабочих дней заявитель обязан перевести ОХЛП, проект инструкции по медицинскому применению, маркировку лекарственного препарата, макеты упаковок на языки государств-

членов Союза при наличии соответствующего требования в их законодательстве.

110. В срок не позднее 30 календарных дней (205-й календарный день от момента подачи заявления на регистрацию):

уполномоченный орган референтного государства выдает заявителю регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме согласно приложению № 17 к настоящим Правилам, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, нормативный документ по качеству, макеты упаковок, экспертный отчет по оценке (при необходимости заявителю выдаются утвержденные ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке референтного государства), а также (при необходимости) согласованный план управления рисками при применении лекарственного препарата;

уполномоченные органы государств признания выдают заявителю регистрационные удостоверения лекарственного препарата по форме согласно приложению № 17 к настоящим Правилам, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок на государственном языке государств признания (при наличии соответствующих требований в законодательстве государства – члена Союза), а также (при необходимости) согласованный план управления рисками при применении лекарственного препарата.

111. Уполномоченные органы референтного государства и государств признания размещают сведения о регистрации лекарственного препарата и входящих в его состав активных фармацевтических субстанциях в Едином реестре Союза с приложением утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению,

макетов упаковок, нормативного документа по качеству, а также заключительного экспертного отчета по оценке, составленного в соответствии с приложением № 16 к настоящим Правилам после изъятия конфиденциальных данных и данных об экспертах, согласованного плана управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости) в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза.

112. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата, выдается уполномоченным органом государства признания со сроком действия регистрационного удостоверения, установленным уполномоченным органом референтного государства.

113. Экспертный отчет об оценке должен обновляться референтным государством при появлении новой информации, которая является важной для оценки качества, безопасности или эффективности лекарственного препарата в рамках проведения процедуры внесения изменений в регистрационное досье.

114. Уполномоченный орган референтного государства отказывает в регистрации по децентрализованной процедуре в случаях если:

отношение ожидаемой пользы к возможным рискам, связанным с применением лекарственного препарата не является благоприятным;

эффективность лекарственного препарата не подтверждена представленными заявителем данными;

качество лекарственного препарата не подтверждено;

предложенные методы и методики контроля качества не воспроизводимы;

заявителем предоставлены недостоверные сведения;

по результатам назначенной инспекции в период регистрации лекарственного препарата не подтверждено соответствие надлежащим фармацевтическим практикам Союза.

115. Уполномоченный орган государства признания не признает экспертный отчет по оценке, подготовленный экспертной организацией референтного государства и тем самым отказывает в регистрации по децентрализованной процедуре в случаях если по результатам экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата и после проведения процедуры урегулирования разногласий в Экспертном комитете им принято решение, что данные, представленные в экспертном отчете по оценке не могут быть признанны достаточными для подтверждения качества и (или) эффективности, и (или) благоприятного соотношения польза-риск лекарственного препарата.

VII. Установление пострегистрационных мер («регистрация на условиях»)

116. Уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства в отношении лекарственного препарата при его регистрации и осуществлении процедур, связанных с регистрацией, могут устанавливаться одно или несколько из следующих дополнительных требований:

включение определенных мер для обеспечения безопасного применения лекарственного препарата в систему управления рисками;

проведение пострегистрационных исследований безопасности лекарственного препарата;

установление дополнительных требований к регистрации лекарственного препарата и подаче сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях;

другие условия или ограничения в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза;

проведение пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата, при необходимости исследования различных аспектов эффективности лекарственного препарата, которые не могут быть исследованы до начала реализации лекарственного препарата.

Установленные условия и ограничения, а также сроки их выполнения указываются в регистрационном удостоверении, Едином реестре, а также в ОХЛП и инструкции по медицинскому применению.

117. Продолжение нахождения лекарственного препарата, являющегося объектом процедур, описанных в настоящей статье, на рынке Союза возможно лишь на основании ежегодной переоценки соотношения польза-риск, проводимой уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства – члена Союза, с подготовкой экспертного отчета по оценке лекарственного препарата.

Уполномоченный орган референтного государства вправе отозвать (отменить) регистрационное удостоверение лекарственного препарата в случаях невыполнения держателем регистрационного удостоверения дополнительных требований, установленных уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства в отношении данного лекарственного препарата при его регистрации и осуществлении процедур, связанных с регистрацией в соответствии с пунктом 116 настоящих Правил или неподтверждении положительного

соотношения польза-риск при ежегодной переоценке соотношения польза-риск, проводимой уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства.

118. Условием регистрации и подтверждения регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата уполномоченным органом может быть установлено обязательство по выполнению держателем регистрационного удостоверения:

пострегистрационных исследований безопасности лекарственного препарата в случае наличия опасений по поводу рисков данного лекарственного препарата. В случае, если риски относятся к более чем одному лекарственному препарату, уполномоченные органы государств – членов Союза, способствуют проведению с держателями регистрационных удостоверений таких лекарственных препаратов совместных пострегистрационных исследований безопасности;

пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата, если понимание заболевания или клиническая методология показывают, что предыдущие оценки эффективности требуют существенного пересмотра.

119. Держатель регистрационного удостоверения вправе представить письменные объяснения в ответ на введение обязательства в срок, не превышающий 90 календарных дней со дня получения соответствующего уведомления уполномоченного органа (экспертной организации) о введении обязательств, предусмотренных пунктом 118 настоящих Правил.

120. На основании письменных объяснений, представленных держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата, уполномоченный орган (экспертная организация) должны снять или подтвердить обязательство о проведении исследований,

указанных в пункте 118 настоящих Правил в срок, не превышающий 30 календарных дней. В случае подтверждения обязательства, указанного в пункте 118 настоящих Правил условия регистрации лекарственного препарата должны быть изменены путем включения в них соответствующих положений, а также должны быть изменены системы управления рисками.

VIII. Подтверждение регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата

121. Дата подтверждения регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата для всех государств – членов Союза, в которых зарегистрирован лекарственный препарат, определяется датой регистрации лекарственного препарата в референтном государстве по процедуре взаимного признания или децентрализованной процедуре.

Для лекарственных препаратов, которые не признаны в качестве орфанных на территории какого-либо государства – члена Союза в соответствии с законодательством этого государства – члена Союза, дата подтверждения регистрации (перерегистрации) такого лекарственного препарата определяется по дате регистрации лекарственного препарата в данном государстве – члене Союза по процедуре взаимного признания.

122. Подтверждение регистрации (перерегистрации) осуществляется на основании переоценки соотношения польза-риск, проводимой уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства – члена Союза, с подготовкой экспертного отчета по оценке лекарственного препарата.

Экспертиза лекарственного препарата при подтверждении регистрации (перерегистрации) в государствах признания осуществляется путем:

рассмотрения заявления, документов и данных регистрационного досье;

рассмотрения экспертного отчета по оценке, подготовленного референтным государством.

В период проведения процедуры подтверждения регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата допускается его обращение на территории Союза.

123. Заявитель подает заявления на подтверждение регистрации (перерегистрацию) во все государства – члены Союза, в которых зарегистрирован лекарственный препарат.

124. В случае, если держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата не подает заявление на подтверждение регистрации (перерегистрацию) до окончания срока действия регистрационного удостоверения, регистрационное удостоверение лекарственного препарата признается не действительным.

125. Длительность процедуры подтверждения регистрации (перерегистрации) с момента подачи заявления на подтверждение регистрации (перерегистрацию) не превышает 120 календарных дней.

126. Заявление на подтверждение регистрации (перерегистрацию) лекарственного препарата должно быть подано не ранее 210 календарных дней до истечения срока действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата в референтном государстве, но не позднее даты истечения срока действия регистрационного удостоверения.

127. В целях подтверждения регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства следующие документы:

заявление о подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата по установленной форме на бумажном и (или) электронном носителе согласно приложению № 2-1 к настоящим Правилам;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за подтверждение регистрации (перерегистрацию) и экспертизу в случае и порядке установленным в соответствии с законодательством референтного государства;

модули 1 и 2 регистрационного досье, подготовленные в соответствии с приложениями №№ 1-5 к настоящим Правилам на электронном носителе.

128. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня подачи заявителем документов, указанных в пункте 127 настоящих Правил, обеспечивает для уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания доступ к регистрационному досье лекарственного препарата посредством интегрированной системы.

Уполномоченные органы (экспертные организации) всех государств признания получают регистрационное досье лекарственного препарата через интегрированную систему.

129. Не позднее 14 рабочих дней после представления заявления о подтверждении регистрации (перерегистрации) в референтное государство заявитель предоставляет в уполномоченный орган

(экспертную организацию) каждого из государств признания следующие документы:

заявление по установленной форме на бумажном и (или) электронном носителях, согласно приложению № 2 к настоящим Правилам;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за подтверждение регистрации (перерегистрацию) и экспертизу в случае и порядке установленным в соответствии с законодательством государства признания;

модуль 1 регистрационного досье, подготовленный в соответствии с приложениями №№ 1-5 к настоящим Правилам на электронном носителе.

При наличии соответствующих требований в законодательстве государства – члена Союза предоставляются ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке государства признания.

130. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 14 рабочих дней с даты подачи заявления на подтверждение регистрации (перерегистрацию) осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов регистрационного досье до направления материалов регистрационного досье на экспертизу. Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок подтверждения регистрации (перерегистрации) и экспертизы лекарственного препарата, на представление недостающих материалов регистрационного досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

131. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на подтверждение регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата в случае не представления недостающих материалов регистрационного досье по ранее выставленным замечаниям в установленный срок и (или) не подтверждения оплаты сбора (пошлины) за подтверждение регистрации (перерегистрацию) и экспертизу лекарственного препарата в случаях и порядке, установленном законодательством референтного государства, а также в связи с нарушением срока подачи заявления на подтверждение регистрации (перерегистрации), указанного в пункте 126 настоящих Правил.

132. В ходе экспертизы лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства в срок не позднее 50 календарных дней с даты подачи заявления о подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата составляется и направляется уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания с использованием интегрированной системы предварительный экспертный отчет по оценке по форме согласно приложению № 11 к настоящим Правилам.

133. В случае несогласия с выводами, представленными в предварительном экспертном отчете по оценке референтного государства в отношении соотношения польза-риск лекарственного препарата или при наличии требования со стороны уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, или иные документы регистрационного досье уполномоченный орган (экспертная

организация) государства признания не позднее 20 календарных дней с даты направления уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства предварительного экспертного отчета по оценке, с использованием интегрированной системы направляет соответствующий обоснованный запрос уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства.

134. В ходе рассмотрения государствами признания предварительного экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, рассмотрения уполномоченными органами (экспертными организациями) референтного государства запросов уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания и рассмотрения уполномоченными органами (экспертными организациями) государствами признания заключительного экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства между уполномоченными органами (экспертными организациями) государств – членов Союза, участвующими в процедуре, с использованием интегрированной системы осуществляется переписка по форме согласно приложению № 18 к настоящим Правилам в ходе которой выполняется согласование заключительного экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государств.

135. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при проведении процедуры подтверждения регистрации (перерегистрации) и экспертизы лекарственного препарата вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях предоставленных документов и данных регистрационного

досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативный документ по качеству или иные документы регистрационного досье).

Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней. Время предоставления заявителем документов по запросу уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства в процессе подтверждения регистрации (перерегистрации) и экспертизы лекарственного препарата не входит в сроки проведения подтверждения регистрации (перерегистрации) и экспертизы лекарственного препарата.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в рамках экспертизы лекарственных препаратов проводит рассмотрение ответов заявителя, в том числе на запросы от уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания в срок не более 20 календарных дней.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза и подтверждение регистрации (перерегистрация) лекарственного препарата прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства извещает уполномоченные органы (экспертные организации) и заявителя в течение 14 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и (или) электронном виде.

136. По результатам экспертизы лекарственного препарата в срок, не превышающий 90 календарных дней с даты подачи заявления на подтверждение регистрации (перерегистрацию) лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией)

референтного государства составляется и утверждается по форме согласно приложению № 16 к настоящим Правилам окончательный экспертный отчет по оценке, который направляется с использованием интегрированной системы уполномоченным органам (экспертным организациям) всех государств признания, участвующих в процедуре подтверждения регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата. Экспертный отчет по оценке составляется в соответствии с приложениями №№ 13, 14, 15 и 23 к настоящим Правилам.

137. Уполномоченным органом (экспертной организацией) государства признания по результатам экспертизы лекарственного препарата в срок, не превышающий 20 календарных дней с даты получения заключительного экспертного отчета по оценке референтного государства, составляется, утверждается и с использованием интегрированной системы направляется в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заключение о возможности или невозможности признания экспертного отчета по оценке референтного государства по форме согласно приложению № 18 к настоящим Правилам.

138. Предложения уполномоченных органов экспертных организаций референтного государства и государств признания о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата или иные документы регистрационного досье, в случае согласия с ними заявителя, не могут служить основанием для отказа в подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата.

139. Если по результатам экспертизы лекарственного препарата в референтном государстве установлено, что отношение польза-риск

оценивается положительно и регистрационное досье с учетом внесенных изменений соответствует предъявляемым требованиям:

уполномоченный орган референтного государства выдает заявителю бессрочное регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме согласно приложению № 17 к настоящим Правилам, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, нормативный документ по качеству, макеты упаковок, экспертный отчет по оценке (а также утвержденные ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке референтного государства, при наличии данного требования в законодательстве государства – члена Союза), согласованный план управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости);

уполномоченные органы государств признания выдают заявителю бессрочные регистрационные удостоверения лекарственного препарата по форме согласно приложению № 17 к настоящим Правилам, при необходимости: утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок на государственном языке государств признания, при наличии данного требования в законодательстве этих государств – членов Союза;

уполномоченные органы всех государств – членов Союза, участвующих в процедуре подтверждения регистрации (перерегистрации) размещают необходимую информацию о лекарственном препарате и входящих в его состав активных фармацевтических субстанциях в Едином реестре Союза, согласованный план управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости).

140. В случае невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания направляет в электронном и бумажном виде заключение о невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства с обоснованием принятого решения уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства, других государств признания, участвующих в процедуре подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата, заявителю и Экспертному комитету в срок, указанный в пункте 137 настоящих Правил.

141. Экспертный комитет в срок, не превышающий 60 календарных дней с даты получения заключения уполномоченного органа государства признания о невозможности признания экспертного отчета по оценке референтного государства, осуществляет процедуру рассмотрения разногласий в соответствии с порядком, установленным Комиссией.

Уполномоченный орган государства признания отказывает в подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата, если по результатам экспертизы лекарственного препарата и после проведения процедуры урегулирования разногласий в Экспертном комитете установлено, что экспертный отчет по оценке, подготовленный экспертной организацией референтного государства не может быть признан уполномоченным органом государства признания по причинам, указанным в пункте 146 настоящих Правил.

142. При подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией) государств – членов Союза осуществляется анализ

выполнения держателем регистрационного удостоверения условий, связанных с регистрацией лекарственного препарата, изложенных в разделе VII настоящих Правил, если данные обязательства были применены к держателю регистрационного удостоверения на лекарственный препарат. При выявлении новых данных по безопасности и эффективности лекарственного препарата, уполномоченным органом могут вноситься изменения в условия регистрации и (или) могут быть выдвинуты новые условия.

В ходе оценки регистрационного досье лекарственного препарата в процессе подтверждения регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией) государств-членов Союза проверяются выполнение держателем регистрационного удостоверения обязательств по поддержанию информации о лекарственном препарате в актуальном виде в свете современных научных знаний, с учетом заключений по результатам оценок и рекомендаций уполномоченного органа (экспертной организации).

143. Если уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства выявлено в процессе экспертизы лекарственного препарата при подтверждении его регистрации (перерегистрации), что обязательства, указанные в пункте 142 настоящих Правил, не выполнены по объективным причинам, и требуется внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, то после принятия референтным государством положительного заключения о подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата, нормативный документ по качеству, ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению и план управления рисками (если применимо) следует обновить посредством

инициирования держателем регистрационного удостоверения соответствующей процедуры внесения изменений в регистрационное досье в срок, не превышающий 180 календарных дней от момента направления запроса уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства о необходимости внесения изменений в регистрационное досье.

144. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства может допустить внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата I типа, согласно приложению № 19 к настоящим Правилам, при подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата, чтобы избежать дополнительной подачи заявления на внесение изменений в регистрационное досье.

145. На основании данных фармаконадзора, а также с учетом обстоятельств, указанных в пунктах 143 и 144 настоящих Правил при подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата уполномоченным органом референтного государства по итогам экспертизы лекарственного препарата может быть принято решение о выдаче регистрационного удостоверения со сроком действия 5 лет с последующим подтверждением регистрации (перерегистрации) по истечении указанного срока действия регистрационного удостоверения.

146. Основанием для отказа в подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата уполномоченным органом референтного государства и признании уполномоченным органом государства признания экспертного отчета по оценке являются:

а) сохранение серьезных рисков для здоровья, связанных с применением лекарственного препарата на момент подтверждения регистрации (перерегистрации):

доказанного неблагоприятного соотношения пользы-риска или выявленного отсутствия терапевтической эффективности, при условиях применения лекарственного препарата, описанных в утвержденной ОХЛП;

установленных по данным фармаконадзора фактов, указывающих на неблагоприятное соотношение пользы-риска (в том числе, значительного превышения частоты репортирования тех или иных нежелательных реакций по сравнению с данными указанными в утвержденной ОХЛП);

не соответствие качественного и количественного состава препарата заявленному или неоднократное несоответствие качества лекарственного препарата в период его обращения на рынке заявленному на момент его регистрации;

недостоверные или неактуализированные данные регистрационного досье, сопровождающие заявление на подтверждение регистрации (перерегистрации);

б) не устранение держателем регистрационного удостоверения замечаний или не представление в течение отведенного времени ответа на вопросы, возникшие во время экспертизы лекарственного препарата;

в) не выполнение держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору или обязательств в рамках процедуры «регистрации на условиях».

IX. Внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата

147. После регистрации лекарственного препарата держатель регистрационного удостоверения должен вносить изменения в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата (далее – внесение изменений), которые могут потребоваться в целях соответствия производства и контроля качества лекарственного средства современному уровню общепринятых научных методов.

Такие изменения должны утверждаться уполномоченным органом государства – члена Союза, в котором зарегистрирован лекарственный препарат (или он должен уведомляться о них в соответствии с утвержденной процедурой). При этом внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата должно инициироваться заявителем через уполномоченный орган (экспертную организацию) того же референтного государства, которое осуществляло регистрацию лекарственного препарата.

148. Держатель регистрационного удостоверения обязан сообщать уполномоченному органу государства – члена Союза обо всех новых сведениях, которые могут потребовать изменения документов и данных, содержащихся в регистрационном досье лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения должен незамедлительно уведомить уполномоченный орган государства – члена Союза о любом запрете или ограничении медицинского применения лекарственного препарата, наложенном уполномоченными органами какого-либо государства, на рынке которого находится лекарственный препарат, и обо всех прочих сведениях, которые могут повлиять на оценку пользы и риска рассматриваемого лекарственного препарата.

Сведения должны включать как положительные, так и отрицательные результаты клинических исследований или иных исследований по всем показаниям и во всех группах пациентов, независимо от включения их в регистрационное досье, а также данные о применении лекарственного препарата, если такое применение не соответствует условиям регистрации.

149. Держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить соответствие информации о лекарственном препарате текущим научным взглядам, включая заключения экспертиз и рекомендаций уполномоченных органов в сфере обращения лекарственных средств других стран.

150. Для обеспечения непрерывной оценки соотношения пользы и риска зарегистрированного лекарственного препарата уполномоченный орган государства – члена Союза (в том числе по запросу экспертной организации) вправе направить держателю регистрационного удостоверения на зарегистрированный лекарственный препарат запрос о предоставлении данных, подтверждающих, что соотношение пользы и риска зарегистрированного лекарственного препарата остается благоприятным. Держатель регистрационного удостоверения обязан представить уполномоченному органу (экспертной организации) необходимые материалы на данный запрос уполномоченного органа в максимально короткий срок, но не позднее 30 календарных дней от момента получения запроса уполномоченного органа.

Уполномоченный орган государства – члена Союза (в том числе по запросу экспертной организации) вправе направить держателю регистрационного удостоверения на зарегистрированный

лекарственный препарат запрос о предоставлении копии мастер-файла системы фармаконадзора. Держатель регистрационного удостоверения должен представить копию мастер-файла системы фармаконадзора в срок не позднее, чем через 10 рабочих дней после получения данного запроса.

151. Вносимые изменения в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата не должны менять положительное соотношение польза-риск лекарственного препарата.

152. Внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата осуществляется в соответствии с классификацией изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата и правилами их внесения согласно приложениям №№ 19 и 20 к настоящим Правилам; экспертиза внесения изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с приложением № 20 к настоящим Правилам. Экспертный отчет по оценке изменений в регистрационное досье лекарственного препарата составляется по результатам данной экспертизы в соответствии с приложением №21 к настоящим Правилам.

153. При положительном решении уполномоченного органа (экспертной организации) о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата заявителю выдается новое регистрационное удостоверение под прежним номером на остаточный срок действия регистрации лекарственного препарата в случае, если вносимые изменения затрагивают информацию и данные регистрационного удостоверения. В Едином реестре Союза делается

запись о каждом внесенном изменении с указанием его реквизитов и раздела досье, в которое было внесено изменение.

154. В случае возникновения изменений в регистрационном досье лекарственного препарата в срок за 90 календарных дней и менее до окончания действия регистрационного удостоверения, допускается внесение изменений в ходе проведения экспертизы лекарственного препарата при подтверждении его регистрации (перерегистрации).

155. При внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, зарегистрированного по процедуре взаимного признания, заявитель должен представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства список дат подачи соответствующих заявлений на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в государства признания и документов, подтверждающих оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу при необходимости) в случаях и порядке установленном законодательством государств признания с указанием номеров процедур внесения изменений, согласно приложению № 19 к настоящим Правилам, которые выполнялись в государствах признания.

При изменении держателя регистрационного удостоверения во всех или в нескольких (одном) государствах – членах Союза, зарегистрировавших лекарственный препарат заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) таких государств – членов Союза заявление на внесение изменений в соответствии с приложением № 2-2 к настоящим Правилам и соответствующие документы модуля 1 регистрационного досье.

156. Уполномоченный орган и (или) экспертная организация референтного государства при проведении экспертизы лекарственного препарата при внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях предоставленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативную документацию по качеству или иные документы регистрационного досье).

Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней. Время предоставления заявителем документов по запросу уполномоченного органа или экспертной организации в процессе внесения изменений и экспертизы лекарственного препарата не входит в сроки проведения экспертизы и процедуры внесения изменений лекарственного препарата.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза и процедура внесения изменений лекарственного препарата прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) извещает заявителя в течение 14 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и (или) электронном виде.

157. При внесении изменений в регистрационное досье в части изменений в инструкцию по медицинскому применению

лекарственного препарата уполномоченным органом утверждается и выдается заявителю новая инструкция по медицинскому применению.

158. В случае подтверждения регистрации (перерегистрации) или внесения изменений типа А.1, А.4, А.5, А.6, А.7, Б.II.б.1, Б.II.б.4, а также изменений штрих-кода и цветового дизайна упаковки, и иных несущественных изменений типа IA и IB, не затрагивающих аспектов безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата в регистрационное досье, но затрагивающих изменение макетов упаковок лекарственного препарата, ОХЛП и (или) инструкцию по медицинскому применению, разрешается производство и ввоз лекарственного средства в ранее утвержденных упаковках и с инструкцией по медицинскому применению в течение не более 180 календарных дней после даты подтверждения регистрации (перерегистрации) или внесения изменений в соответствии с информацией, содержащейся в документах регистрационного досье на лекарственный препарат, до даты подтверждения регистрации (перерегистрации) или внесения изменений. Допускается одновременная реализация лекарственного препарата до окончания его срока годности в упаковке и с инструкцией по медицинскому применению, соответствующей документам и данным регистрационного досье до и после внесения в него изменений, если это не противоречит требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора Союза.

X. Приостановка, отзыв (отмена) регистрационного удостоверения или ограничения применения (или) внесение изменений в условия регистрационного удостоверения

159. Приостановка регистрационного удостоверения или ограничение применения лекарственного препарата осуществляются уполномоченным органом в случаях если:

а) имеются документально подтвержденные факты несоответствия качественного и количественного состава выпущенных серий лекарственного препарата заявленному составу;

б) лекарственный препарат является опасным (наносит серьезный или непоправимый вред[1] здоровью человека);

в) доказано неблагоприятное соотношение польза-риск или выявлена документально подтвержденная недостаточная терапевтическая эффективность лекарственного препарата, при условиях его применения, описанных в утвержденной ОХЛП;

г) не подтверждено положительное соотношение польза-риск при ежегодной переоценке соотношения польза-риск, проводимой уполномоченным органом (экспертной организацией) в соответствии с пунктом 117 настоящих Правил;

д) в регистрационном досье содержатся недостоверные документы и данные;

е) производитель не устранил выявленные во время инспекции несоответствия производства и методов контроля, заявленных в регистрационном досье, в согласованные с уполномоченным органом (экспертной организацией) сроки;

ж) не выполнены обязательства по фармаконадзору держателем регистрационного удостоверения;

---

[1] Обоснование серьезности или непоправимости вреда здоровью должно быть подкреплено экспертным заключением уполномоченного органа (экспертной организации) со ссылками на документальные свидетельства.

з) не выполнены держателем регистрационного удостоверения обязательства в соответствии с пунктами 116 и 118 настоящих Правил, установленные уполномоченным органом (экспертной организацией).

В случаях приостановки регистрационного удостоверения, перечисленных в подпунктах «а»-«в», уполномоченный орган (экспертная организация) направляет держателю регистрационного удостоверения требование о внесении изменений в соответствующие документы регистрационного досье с указанием срока выполнения такого требования.

160. Решение об отзыве (отмене) регистрационного удостоверения лекарственного препарата и исключении лекарственного препарата из Единого реестра лекарственных средств принимается уполномоченным органом (экспертной организацией) в случае:

подачи держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата или уполномоченным им другим юридическим лицом заявления об отмене регистрации лекарственного препарата;

невыполнения держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата требований уполномоченного органа (экспертной организации), установленных в подпунктах «а»-«з» пункта 159 настоящих Правил;

представления инспекторатом заключения о неустранении держателем регистрационного удостоверения выявленных в ходе инспекции несоответствий производства и методов контроля, заявленных в регистрационном досье, в установленный срок.

161. Уполномоченные органы государств – членов Союза при вышеуказанных случаях принимают соответствующие меры (действия)

для того, чтобы поставка лекарственного препарата была прекращена и лекарственный препарат был изъят с рынка.

162. В исключительных обстоятельствах в течение ограниченного периода времени уполномоченный орган может разрешить обращение лекарственного препарата отпуск которого запрещен или который был отозван с рынка исключительно для его контролируемого применения у пациентов, которые использовали данный лекарственный препарат по жизненным показаниям.

XI. Условия обращения лекарственных препаратов в государствах – членах Союза

163. Лекарственные препараты, прошедшие регистрацию в соответствии с настоящими Правилами и включенные в Единый реестр Союза, реализуются в рамках Союза в пределах тех государств – членов Союза, в которых они зарегистрированы.

164. Лекарственные препараты, зарегистрированные в государствах – членах Союза и не приведенные в соответствие с требованиями и правилами Союза реализуются после 31 декабря 2025 года на территории этого государства – члена Союза до окончания срока годности таких лекарственных препаратов.

165. В государствах – членах Союза разрешается реализация лекарственных препаратов, срок действия регистрационных удостоверений которых истек, до окончания срока годности лекарственного препарата, если они были произведены до окончания срока действия регистрационного удостоверения.

XII.Обязанности держателей регистрационных удостоверений

166. Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за безопасность, эффективность, качество лекарственного препарата и систему фармаконадзора, а также за достоверность и актуальность содержащихся в регистрационном досье документов и сведений о лекарственном препарате с учетом современного уровня развития науки и техники.

167. Держатель регистрационного удостоверения должен оперативно представлять полную информацию по запросу уполномоченного органа любого государства – члена Союза, в котором зарегистрирован лекарственный препарат.

168. Держатель регистрационного удостоверения должен с указанием причин уведомить уполномоченный орган государства – члена Союза о планируемом прекращении производства или реализации лекарственного препарата на рынке Союза не менее чем за 60 календарных дней до прекращения производства или реализации лекарственного препарата на рынке Союза.

169. В случае смены держателя регистрационного удостоверения в референтном государстве или государстве признания, новый держатель регистрационного удостоверения должен предоставить документальное обоснование такой смены (трансфера) и подтверждение возможности осуществления взаимодействия с держателями регистрационного удостоверения в других государствах – членах Союза, обеспечивающего надлежащее выполнение им всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения.

170. В период действия регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, выданный на неограниченный срок,

осуществляется периодическая оценка соотношения польза-риск на основании фармаконадзора.

XIII. Процедура приведения регистрационного досье лекарственного препарата, зарегистрированного до вступления в силу Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Союза и в период до 31 декабря 2020 года, в соответствие с требованиями Союза

171. Регистрационные досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах – членах Союза до вступления в силу Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Союза, или по национальным требованиям до 31 декабря 2020 года, должны быть приведены в соответствие с требованиями Союза до 31 декабря 2025 года в соответствии с настоящей процедурой.

172. Приведение регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза включает представление документов регистрационного досье зарегистрированного лекарственного препарата в формате общего технического документа в соответствии с Приложением №1 настоящих Правил.

При инициировании процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза, заявитель предоставляет письменное подтверждение от держателя регистрационного удостоверения на зарегистрированный лекарственный препарат, что документы и данные, содержащиеся в представленном обновленном регистрационном досье в формате ОТД, идентичны по содержанию данным регистрационного досье зарегистрированного лекарственного препарата и не содержат

изменений регистрационного досье, влияющих на качество, эффективность, безопасность или соотношение польза-риск лекарственного препарата.

При приведении в соответствие с требованиями Союза заявителем могут одновременно вноситься изменения в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата. В этом случае процедура внесения таких изменений и оценка досье на соответствие требованиям Союза осуществляется в соответствии с приложениями №№ 19 и 20 настоящих Правил.

173. Длительность процедуры приведения регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза не превышает 100 календарных дней с даты подачи соответствующего заявления на приведение регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза.

174. В случае, если лекарственный препарат зарегистрирован в более чем одном государстве – члене Союза до вступления в силу Соглашения или в период до 31 декабря 2020 года, заявитель выбирает из них референтное государство, в уполномоченный орган (экспертную организацию) которого направляет заявление, документы и данные регистрационного досье в соответствии с пунктом 175 настоящих Правил. При принятии положительного решения о приведении в соответствие регистрационного досье лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства, процедура приведения в соответствие регистрационного досье лекарственного препарата в государствах признания осуществляется по типу взаимного признания регистрации в

соответствии с процедурами, указанными в пунктах 66-82 настоящих Правил.

175. Для приведения регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза и продолжения обращения лекарственного препарата на территории государства – члена Союза, где он зарегистрирован, заявитель подает в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства – члена Союза, где зарегистрирован лекарственный препарат:

заявление по установленной форме на бумажном и (или) электронном носителях согласно приложению № 2 к настоящим Правилам;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за приведение в соответствие с требованиями Союза в случаях и порядке, установленном законодательством референтного государства;

модули 1-3 регистрационного досье в электронном виде в соответствии с приложениями № 1-5 к настоящим Правилам и модуль 1 на бумажном носителе в случае, если лекарственный препарат предназначен для обращения на территории государства – члена Союза, в котором он зарегистрирован.

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, выполненных до вступления в силу Соглашения, в этом случае представляются в модулях 4-5 регистрационного досье в виде соответствующих отчетов без обязательного их приведения в соответствие с требованиями Союза к оформлению отчетов о

доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата.

176. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства – члена Союза осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов регистрационного досье до направления материалов регистрационного досье на экспертизу в срок не более 14 рабочих дней. Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок экспертизы, на представление недостающих материалов регистрационного досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Уполномоченный орган или организация государства – члена Союза отклоняет заявление на приведение регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза в случае непредставления недостающих материалов регистрационного досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за приведение регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза в случаях и порядке установленном законодательством референтного государства.

177. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при проведении экспертизы лекарственного препарата в ходе процедуры приведения регистрационного досье в соответствие вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях предоставленных

документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативную документацию по качеству или иные документы регистрационного досье).

Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней. Время предоставления заявителем документов по запросу уполномоченного органа или экспертной организации в процессе экспертизы лекарственного препарата не входит в сроки проведения экспертизы лекарственного препарата при приведении регистрационного досье в соответствии с требованиями Союза.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза и процедура приведения регистрационного досье в соответствии с требованиями Союза прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) извещает заявителя в течение 14 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и (или) электронном виде.

178. По результатам экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства составляется и утверждается экспертный отчет по оценке по форме согласно приложению № 16 к настоящим Правилам, включая оценку полученных от заявителя разъяснений, документов и данных, представленных в ответ на запрос экспертной организации или уполномоченного органа.

При проведении экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата в рамках процедуры приведения досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза переоценка соотношения польза-риск не проводится за исключением случаев, указанных в пункте 181 настоящих Правил.

179. Уполномоченный орган референтного государства отказывает в приведении лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза, если по результатам экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата установлено, что его качество не подтверждено или в соответствии с частью второй пункта 178 настоящих Правил выявлено неблагоприятное соотношение польза-риск.

180. По результатам проведенной экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата и при условии принятия положительного решения о соответствии регистрационного досье требованиям настоящих Правил уполномоченные органы государств – членов Союза, в которых данный препарат зарегистрирован и в которые подано заявление о приведении регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза, выдают заявителю: регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме согласно приложению № 17 к настоящим Правилам, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, нормативный документ по контролю качества, макеты упаковок, (при необходимости заявителю выдается экспертный отчет по оценке; а также утвержденные на государственном языке этих государств-членов Союза ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата при наличии соответствующих требований в

законодательстве государств-членов Союза) и вносят сведения о регистрации лекарственного препарата в Единый реестр Союза.

Уполномоченные органы государств-членов Союза по итогам процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза, выдают заявителю бессрочное регистрационное удостоверение в случае, если лекарственный препарат был зарегистрирован в трех государствах – членах Союза на протяжении 5 лет и более. В случае если лекарственный препарат был зарегистрирован в трех государствах – членах Союза менее 5 лет, уполномоченный орган референтного государства по итогам процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза выдает заявителю регистрационное удостоверение со сроком действия пять лет и необходимостью подтверждения регистрации (перерегистрации) по окончанию его срока действия. В этом случае уполномоченные органы государств-членов Союза, в которые подано заявление о приведении в соответствие с требованиями Союза выдают заявителю регистрационное удостоверение со сроком действия, указанным референтным государством.

181. Лекарственные препараты могут быть заявлены на регистрацию по процедуре взаимного признания в государствах – членах Союза, в которых данный лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления в силу Соглашения или в период до 31 декабря 2020 года после приведения его регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза.

182. В рамках процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза для последующей регистрации по процедуре взаимного признания в государстве – члене Союза, в котором данный

лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу или в период до 31 декабря 2020 года, заявитель подает в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства:

заявление по установленной форме на бумажном и (или) электронном носителях согласно приложению № 2 к настоящим Правилам;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за приведение в соответствие с требованиями Союза в случаях и порядке, установленном законодательством референтного государства;

модули 1-5 регистрационного досье в соответствии с приложениями № 1-5 к настоящим Правилам в случае дальнейшего осуществления регистрации по процедуре взаимного признания в государствах – членах Союза, в которых данный лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу или в период до 31 декабря 2020 года.

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, выполненных до вступления в силу Соглашения, в этом случае представляются в модулях 4-5 регистрационного досье в виде имеющихся отчетов, без обязательного их приведения в соответствие с требованиями Правил к оформлению отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях). Государство – член Союза, в которое подано регистрационное досье для приведения его в соответствие с требованиями Союза, выступает в данном случае в качестве референтного государства.

183. В случае необходимости подготовки экспертного отчета по оценке для проведения процедуры взаимного признания в государстве, в котором данный лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу или в период до 31 декабря 2020 года, проводится переоценка соотношения польза-риск лекарственного препарата и экспертиза лекарственного препарата согласно процедурам, установленным в разделе V настоящих Правил.

XIV. Переходные положения

184. Регистрация, подтверждение регистрации (перерегистрация) и внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов, заявленных на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию) и внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов в государствах – членах Союза до 1 января 2016 года, осуществляется в соответствии с законодательством государств – членов Союза. По требованию заявителя регистрация лекарственного препарата, поданного на регистрацию до 31 декабря 2020 года, может быть осуществлена в соответствии с законодательством государства – члена Союза без учета требований настоящих Правил. Лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с настоящим пунктом должны быть приведены в соответствие с требованиями Союза до 31 декабря 2025 года.

185. Подтверждение регистрации (перерегистрация) и внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах – членах Союза до вступления в силу Соглашения и не прошедших процедуру приведения

в соответствие с настоящими Правилами, осуществляется в соответствии с законодательством государств – членов Союза до 31 декабря 2025 года.

186. Допускается одновременная реализация лекарственного препарата в ранее и вновь утвержденной упаковке с ранее и вновь утвержденной инструкцией по медицинскому применению до окончания срока годности лекарственного препарата.

Допускается реализация лекарственных препаратов, выпущенных в обращение на территории государства – члена Союза до приведения в соответствие с требованиями Союза, до окончания их срока годности.

XV. Особые случаи

187. Если форма выпуска лекарственного препарата включает компоненты, являющиеся медицинскими изделиями, необходимо отразить сведения о регистрации медицинского изделия в регистрационном досье. Кроме того, в случаях, если изделие является сложным по строению и может представлять собой комплексную систему доставки, также требуется вложить в регистрационное досье экспертное заключение по безопасности, качеству, эффективности медицинского изделия с точки зрения его влияния на клинические характеристики лекарственного препарата в целом.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

ТРЕБОВАНИЯ
к документам регистрационного досье
(в формате общего технического документа)

Часть I. Общие требования к модулям регистрационного досье, сопровождающим заявление на регистрацию лекарственного препарата

1. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в Модуле 1: Административная информация.

1.0. Сопроводительное письмо (как в общем техническом документе (далее – ОТД)).

В этот раздел необходимо включить сопроводительное письмо к заявлению.

При необходимости, в качестве приложения к сопроводительному письму допускается представить документ «К сведению экспертов», представляя более подробные сведения с целью улучшения навигации (например, о гиперссылках, расположении томов и т.д.).

1.1. Содержание.

Необходимо представить полное содержание Модулей 1-5 регистрационного досье.

1.2. Общая документация:

1.2.1. Заявление на регистрацию лекарственного препарата (на бумажном и электронном носителях в форматах *.doc/*.docx и *.pdf) заполняется по форме согласно Приложению 2 к настоящим Правилам.

1.2.2. Документы, подтверждающие оплату экспертных работ и (или) оплаты сбора за регистрацию (пошлину) в соответствии с национальным законодательством государства – члена Союза, осуществляющего регистрацию лекарственного препарата[1].

1.2.3. Заверенная в установленном порядке копия сертификата на лекарственный препарат согласно формату, рекомендованному ВОЗ, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

При отсутствии такого сертификата – документ, подтверждающий регистрацию в стране-производителе и (или) в стране-держателе регистрационного удостоверения на лекарственный препарат (заверенный в установленном порядке) (при наличии).

При отсутствии регистрации в стране-производителе или стране-держателе регистрационного удостоверения предоставляется пояснительная записка с обоснованием отсутствия данных по регистрации.

1.2.4 Перевод на русский язык и заверенная в установленном порядке копия экспертного отчета уполномоченного органа при регистрации лекарственного препарата в стране производителя или в стране держателя регистрационного удостоверения (при наличии).

1.2.5. Заключение (рекомендация) уполномоченного органа (уполномоченной организации) государства – члена Союза по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата в государстве(-ах) – члене(-ах) Союза (при наличии).

---

[1] Документы представляются в случае отсутствия в законодательстве государства – члена Союза запрета на истребование у заявителя документов, которые находятся в распоряжении или могут быть получены уполномоченным органом самостоятельно.

1.2.6. Рекомендация Экспертного комитета по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии (далее – Комиссия) по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата (при наличии).

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата (далее – ОХЛП), инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее – ИМП), маркировка:

1.3.1. Проекты ОХЛП, ИМП, составленные в соответствии с требованиями Союза на русском языке.

1.3.2. Макеты[2] первичной и вторичной, промежуточной упаковок, составленные в соответствии с требованиями Союза на русском языке. Макеты промежуточной упаковки, этикеток, стикеров предоставляются при наличии.

1.3.3. Результаты пользовательского тестирования текста ИМП (если применимо).

При предоставлении результатов пользовательского тестирования необходимо кратко обобщить, как было проведено тестирование и каким образом в окончательную редакцию ИМП внесены все необходимые изменения. Резюме необходимо представить данном разделе модуля, по следующей форме:

краткое описание лекарственного препарата;

краткое описание проведенного тестирования или изучения отдельных элементов ИМП (использованная методика, пояснения по критериям выбора участников для тестирования, язык тестирования);

---

[2] Макет – полноцветная копия плоского оригинала-макета, обеспечивающая воспроизведение как вторичной, так и первичной упаковки (маркировки) лекарственного препарата в двухмерном исполнении. Его, как правило, называют «бумажной копией» или «компьютерной версией».

использованные анкеты (опросные листы, в том числе инструкции по их заполнению и формы наблюдения);

исходная и пересмотренная редакция ИМП;

краткое описание и обсуждение результатов тестирования (ответы субъектов, выявленные проблемы и изменения, внесенные в соответствующие разделы ИМП);

заключение.

Все остальные детали необходимо представить по запросу уполномоченному органа (экспертной организации).

1.3.4. Копии ОХЛП и ИМП, одобренные уполномоченным органом страны-производителя и (или) страны-держателя регистрационного удостоверения с датой последнего пересмотра, заверенные уполномоченным лицом держателя регистрационного удостоверения (при наличии).

1.4. Информация по регуляторному статусу лекарственного препарата в других странах (при наличии).

1.4.1. Перечень стран, в которых лекарственный препарат подан на регистрацию, зарегистрирован, получил отказ в регистрации или ее приостановление с указанием наименования лекарственного препарата номера и даты регистрационного удостоверения, срока его действия, или даты принятия решений об отказе в регистрации, приостановлении действия регистрационного удостоверения; представляемая информация, должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения.

1.5. Документы по качеству:

1.5.1. Сертификат соответствия статье Фармакопеи Союза или Европейской фармакопеи по губчатой энцефалопатии или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны

происхождения сырья в случае использования фармацевтических субстанций животного происхождения (при наличии).

1.5.2. Письмо держателя мастер файла активной фармацевтической субстанции с обязательством сообщать обо всех изменениях производителю лекарственного препарата и уполномоченному органу государства – члена Союза, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены в мастер-файл фармацевтической субстанции (оригинал письма с подписью уполномоченного лица по качеству с переводом).

1.5.3. Письмо, подтверждающее согласие держателя мастер-файла фармацевтической субстанции на представление документов закрытой части мастер-файла на фармацевтическую субстанцию по запросу уполномоченного органа.

1.5.4. Копия сертификата соответствия фармацевтической субстанции требованиям Европейской фармакопеи (при наличии).

1.5.5. Копия сертификата на мастер файл плазмы, выданного уполномоченным органом (при наличии).

1.5.6. Копия сертификата на мастер файл вакцинного антигена, выданного уполномоченным органом (при наличии).

1.6. Документы по производству:

1.6.1. Заверенная в установленном порядке копия действующего документа, подтверждающего соответствие производителя (производственной площадки) заявляемого на регистрацию лекарственного препарата, требованиям GMP Союза, выданного уполномоченным органом государства – члена Союза.

Заверенные в установленном порядке копии действующих документов, подтверждающих соответствие производителя GMP, выданные уполномоченными органами страны (стран), в которой

расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства) и (или) иным уполномоченным органом и при наличии предоставить адрес в сети Интернет сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия GMP (например, EudraGMP) (если применимо).

1.6.2. Заверенные в установленном порядке копии действующего разрешения (лицензии) на производство (с приложениями), выданного уполномоченным органом страны, в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства).

1.6.3. Заверенные в установленном порядке копия(и) отчета(ов) инспекции производственной площадки (производственных площадок на разные этапы производства) на соответствие GMP, проведенной (ых) уполномоченным органом страны-производителя или иным уполномоченным органом в течение последних 3 лет с планом и отчетом о проведении корректирующих мероприятий (CAPA) после инспекции (при наличии) и ссылка на сайт уполномоченного органа по базе GMP-инспекций (например, EudraGMP) (при наличии).

1.6.4. Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между держателем регистрационного удостоверения и производителем по вопросам соблюдения требований GMP, если держатель регистрационного удостоверения не участвует в производстве лекарственного препарата.

1.6.5. Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между контрактной производственной площадкой и производителем по вопросам соблюдения требований GMP, в случаях, когда весь процесс или один из этапов производства лекарственного препарата осуществляется на контрактной производственной площадке.

1.6.6. Сведения о любых регуляторных мерах, принятых уполномоченным органом в течение последних 3 лет по результатам инспекций в отношении заявленной производственной площадки (при наличии).

1.6.7. Письмо уполномоченного лица по качеству о соответствии условий производства заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям надлежащей производственной практики Союза, в том числе в отношении исходных материалов для каждой производственной площадки, используемой в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая площадки, на которых осуществляется контроль качества и контроль в процессе производства. Письмо должно быть подписано уполномоченным лицом по качеству и заверено печатью (штампом) производителя при необходимости с переводом на русский язык.

1.6.8. Сведения о рекламациях в отношении качества лекарственных препаратов, произведенных на производственной площадке заявляемого к регистрации лекарственного препарата, за последние три года, либо подтверждение отсутствия рекламаций.

1.6.9. Согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям Союза.

1.6.10. Заверенную заявителем копию основного досье (мастер-файл) производственной площадки (производственных площадок) (если применимо).

1.6.11. Схема этапов производства с указанием всех производственных площадок, задействованных в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая выпускающий контроль качества.

1.7 Информация о специалистах:

1.7.1. Информация о специалисте, подготовившем резюме по качеству.

1.7.2. Информация о специалисте, подготовившем резюме по доклиническим данным.

1.7.3. Информация о специалисте, подготовившем резюме по клиническим данным.

Информация о специалистах по качеству, доклиническим и клиническим данным включает сведения об их образовании, специализации и профессиональном опыте, должна быть, подписана специалистами, составившими резюме и обзор по качеству, доклиническим, клиническим данным. Данные специалисты должны иметь соответствующую квалификацию. Следует указать наличие профессиональных отношений между специалистом, составившим резюме и заявителем.

1.8. Специфические требования для различных типов заявлений:

1.8.1. Письмо держателя регистрационного удостоверения о дополнительном торговом наименовании лекарственного препарата предоставляется, если заявитель планирует регистрировать лекарственный препарат под разными торговыми наименованиями в стране производителе, в референтом государстве и государстве признания. В письме должны быть указаны гарантии того, что в этих целях используется одно регистрационное досье. Письмо должно быть подписано держателем регистрационного удостоверения и датировано.

1.8.2. Документы по клиническим исследованиям (если применимо):

1.8.2.1. Разрешение уполномоченного органа на проведение клинического исследования, в т.ч. на внесенные поправки.

1.8.2.2. Перечень проведенных GCP-инспекций по заявляемому на регистрацию лекарственному препарату с указанием уполномоченных органов, проводивших инспекции, даты проведения, результаты (при наличии).

Перечень инспекций включает:

- инспекции исследовательских центров, принимавших участие в клинических исследованиях лекарственного препарата;

- инспекции спонсора или контрактной исследовательской организации по клиническим исследованиям лекарственного препарата или

- инспекции иных организаций, имеющих отношение к исследованию, например, аналитической лаборатории, задействованной в клинических исследованиях лекарственного препарата;

- прочие GCP-инспекци.

В случае если клиническое исследование проведено полностью в исследовательских центрах третьих стран, в перечень необходимо включить результаты GCP-инспекции(й), проведенные в исследовательских центрах, в которых в рамках исследования данного лекарственного препарата было включено максимальное число пациентов. Инспекции могут быть проведены по другому исследованию, в том числе другого препарата, владельцем регистрационного удостоверения на которое является не заявитель. В этом случае, уполномоченные органы (экспертные организации) самостоятельно запрашивают отчеты о таких инспекциях у соответствующих регуляторных органов) и они не предоставляются в разделе 1.8.3.3. модуля 1 регистрационного досье.

1.8.2.3. Копии отчетов о проведении перечисленных в пункте 1.8.3.2. настоящего приложения к Правилам GCP-инспекций клинических исследований лекарственных препаратов (при наличии).

1.8.2.4. Копия(и) договора(ов) между спонсором клинического исследования и исследовательским центром (контрактной исследовательской организацией), в случае необходимости после изъятия конфиденциальной информации.

1.8.3. Таблица с перечнем клинических исследований (если применимо).

1.8.4. Письмо держателя регистрационного удостоверения о соответствии клинических исследований заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям надлежащей клинической практики Союза.

1.9. Документы заявителя об оценке потенциальной опасности для окружающей среды (размещаются как Приложение № 1 к модулю) (при наличии).

1.9.1. Письмо заявителя о том, что лекарственные препараты содержат генетически модифицированные организмы или получены из них (если применимо).

1.10. Информация относительно фармаконадзора заявителя в государстве – члене Союза.

1.10.1. Мастер файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Союза представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявку на регистрацию лекарственного препарата на единый рынок Союза.

При последующих заявках на регистрацию лекарственных препаратов от имени данного держателя регистрационного

удостоверения представляется краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения должна включать, в том числе, следующие элементы:

письменное подтверждение того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор. Если держатель регистрационного удостоверения не находится на территории государств – членов Союза, также необходимо подтверждение о наличии контактного лица по фармаконадзору на территории государства – члена Союза;

указание государства, в котором проживает и выполняет свои функции уполномоченное лицо;

контактные данные уполномоченного лица и контактного лица (если применимо);

заявление/декларация, подписанное держателем регистрационного удостоверения о том, что он обязуется выполнять задачи и обязанности, перечисленные в Надлежащей практике фармаконадзора Союза;

ссылка на расположение (адрес) мастер-файла системы фармаконадзора.

1.10.2. Письменное подтверждение от держателя регистрационного удостоверения, что он имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор на территории государства – члена Союза.

1.10.3. План управления рисками на лекарственный препарат, заявляемый на регистрацию в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Союза. План управления рисками может быть

представлен в электронном виде, с обязательным предоставлением резюме на бумажном носителе. (если применимо).

1.10.4. Документы, заверенные надлежащим образом, подтверждающие наличие взаимодействия, обеспечивающего надлежащее выполнение несколькими юридическими лицами всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения, в случае, если держателями регистрационных удостоверений лекарственного препарата, выданных референтным государством и государствами признания, являются разные юридические лица.

1.11. Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака (при наличии).

2. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в Модуле 2: Резюме общего технического документа (ОТД).

В модуле приводят резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических данных, представленных в Модулях 3, 4 и 5 регистрационного досье на лекарственный препарат, а также в резюме независимых экспертов.

Представляются обобщенные фактические данные, включая материалы в виде таблиц. В этих отчетах предусматривают перекрестные ссылки на таблицы или на информацию, содержащуюся в основной документации, представленной в Модуле 3 «Качество», Модуле 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» и Модуле 5 «Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)».

Обзоры и резюме должны соответствовать основным принципам и требованиям, изложенным ниже.

2.1. Содержание Модулей 2, 3, 4, 5.

В данном разделе модуля представляют содержание научной документации, приведенной в Модулях 2-5.

2.2. Введение в ОТД.

Должна быть представлена информация о фармакологической группе, механизме действия и предложенное клиническое применение лекарственного препарата.

2.3. Общее резюме по качеству.

В общем резюме по качеству следует представлять обзор информации, связанной с химическими, фармацевтическими и биологическими данными.

Необходимо обратить особое внимание на основные критические параметры и вопросы, связанные с аспектами качества, а также представить обоснование в тех случаях, когда не соблюдены соответствующие требования и установки. Этот документ должен охватывать вопросы и описывать соответствующие данные, которые подробно освещены в Модуле 3.

2.4. Обзор доклинических данных.

Необходимо привести обобщенную и критическую оценку доклинических исследований лекарственного препарата на животных in vitro, а также обсуждение и обоснование стратегии исследования при необходимости отклонения от соответствующих требований.

Необходимо включить оценку примесей и продуктов распада лекарственного препарата вместе с их потенциальными фармакологическими и токсикологическим эффектами, за исключением лекарственных препаратов биологического происхождения. Следует рассмотреть любые различия в хиральности, химической форме и чистоте соединений, используемых в доклинических исследованиях и в лекарственном препарате, которое будет производиться.

Для лекарственных препаратов растительного, биологического происхождения необходимо оценить сопоставимость материала, использованного в доклинических исследованиях, клинических испытаниях и лекарственном препарате, которое будет регистрироваться.

Любое новое вспомогательное вещество подлежит отдельной оценке по безопасности.

Необходимо определить свойства лекарственного препарата, доказанные в доклинических исследованиях, а также представить значение результатов по безопасности лекарственного препарата для планируемого клинического применения с участием человека.

2.5. Обзор клинических данных.

Обзор клинических данных должен содержать критический анализ клинических данных, которые включены в резюме и Модуль 5. Необходимо представить сведения о способе клинической разработки лекарственного препарата, включая дизайн исследования, решения, принятые в отношении исследования, а также ход проведения исследований.

Необходимо представить краткий обзор данных клинических исследований, включая важные ограничивающие факторы, а также оценку соотношения пользы/риска, которая базируется на выводах клинических исследований, обосновать предложенную дозу и показания для применения, исходя из полученных клинических данных по эффективности и безопасности, а также оценить, как с помощью общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению и других подходов можно оптимизировать пользу и ограничить риски.

Необходимо объяснить все вопросы относительно эффективности и безопасности, возникающие в процессе разработки и которые не нашли объяснения.

2.6. Резюме по доклиническим исследованиям.

Резюме доклинических данных нужно представлять на основе фактических результатов фармакологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, проведенных на животных in vitro, в текстовом формате и в виде таблиц в представленной ниже последовательности, с вводной частью.

2.6.1. Резюме фармакологических данных в текстовом формате.

2.6.2. Резюме фармакологических данных в виде таблиц.

2.6.3. Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате.

2.6.4. Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц.

2.6.5. Резюме токсикологических данных в текстовом формате.

2.6.6. Резюме токсикологических данных в виде таблиц.

2.7. Резюме клинических данных.

Необходимо представить подробное с приведением фактических данных резюме клинической информации по изучению лекарственного препарата, включенного в Модуль 5. Резюме должно включать результаты всех биофармацевтических исследований, исследований по клинической фармакологии, а также исследований по клинической эффективности и безопасности. Необходимо представить краткий обзор индивидуальных исследований. Клиническая информация в виде резюме должна представляться в определенной последовательности частью (с перечнем использованных литературных источников).

2.7.1. Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов.

2.7.2. Резюме исследований по клинической фармакологии.

2.7.3. Резюме по клинической эффективности.

2.7.4. Резюме по клинической безопасности.

2.7.5. Копия использованных литературных источников.

2.7.6. Краткий обзор индивидуальных исследований.

3. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в Модуле 3: Качество.

3.1. Содержание Модуля 3.

3.2. Основные сведения, необходимые для представления включают:

а) химические, фармацевтические и биологические данные об активных фармацевтических субстанциях и лекарственном препарате, включающим информацию о разработке, производственном процессе, характеристиках и свойствах, методиках и требованиях к контролю качества, стабильности, а также описание состава и упаковки лекарственного препарата;

б) основные части информации об активной фармацевтической субстанции и лекарственном препарате;

в) подробная информация об исходных материалах и сырье, используемых при производстве активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата;

г) все методики и методы испытаний, используемые при производстве и контроле качества активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, изложенные четко и подробно, чтобы можно было воспроизвести их при проведении контрольных испытаний по требованию уполномоченного органа. Все методики

испытаний должны соответствовать современному научному уровню и быть валидированными. Следует представлять результаты валидации методик. При использовании методов испытаний, включенных в Фармакопею Союза, фармакопеи государств – членов Союза и основные фармакопеи, в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Союза (далее – Концепция), приводят соответствующую ссылку на монографию(и) и общий(ие) раздел(ы);

д) для всех фармацевтических субстанций, указанных в монографиях Фармакопеи Союза, фармакопей государств – членов Союза и основных фармакопей, в соответствии с Концепцией, необходимо приводить ссылки на перечисленные фармакопеи.

Однако, если фармацевтическую субстанцию, указанную в Фармакопее Союза, фармакопеях сторон и основных фармакопеях, в соответствии с Концепцией, получают способом, при котором могут возникать примеси, не контролируемые по монографии вышеуказанных фармакопей, то необходимо указать эти примеси и их допустимое содержание, а также представить методику их определения. В случае, если спецификация, включенная в монографию Фармакопеи Союза, фармакопей сторон и основных фармакопей, в соответствии с Концепцией, недостаточна для обеспечения качества субстанции, может потребоваться более подробная спецификация от производителя или держателя регистрационного удостоверения.

Если методы и методики анализа включены в Фармакопею Союза, то необходимость их полного изложения отсутствует, и достаточно привести соответствующую ссылку на монографию(и) и общий(и) раздел(ы);

е) если исходные материалы и сырье, активные фармацевтические субстанции или вспомогательные вещества не описаны в

вышеуказанных фармакопеях, то может быть приемлема ссылка на монографию фармакопеи другой страны. В таких случаях заявитель должен представить копию монографии вместе с валидацией аналитических методик, описанных в монографии, а также при необходимости перевод;

ж) если активная фармацевтическая субстанция и/или вспомогательное вещество и исходный материал описаны в монографии Европейской фармакопеи, заявитель может представить сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи в соответствующем пункте данного модуля. Признано, что сертификаты соответствия монографии Европейской фармакопеи заменяют существенные данные в соответствующих разделах, указанных в данном модуле. Производитель субстанции должен письменно подтвердить заявителю, что производственный процесс не менялся со времени выдачи данного сертификата соответствия;

з) для хорошо изученных (не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующих веществ лекарственного препарата, не менее чем в трех государствах – членах Союза, за исключением биологических) активных фармацевтических субстанций, производитель активной фармацевтической субстанции или заявитель регистрации лекарственного препарата вправе составить отдельный документ, включающий следующие сведения (досье или мастер-файл активной фармацевтической субстанции):

подробное описание производственного процесса;

контроль качества в процессе производства;

отчет о валидации процесса производства.

Производитель активной фармацевтической субстанции вправе направить мастер-файл на активную фармацевтическую субстанцию уполномоченному органу государства – члена Союза.

При использовании мастер-файла активной фармацевтической субстанции в составе регистрационного досье лекарственного препарата производитель такой активной фармацевтической субстанции должен представить заявителю (держателю регистрационного удостоверения) соответствующего лекарственного препарата все необходимые данные, чтобы нести ответственность, предусмотренную настоящими Правилами. Производитель активной фармацевтической субстанции должен предоставить заявителю (держателю регистрационного удостоверения) письменное подтверждение, гарантирующее постоянство качества серий, а также то, что без извещения заявителя (держателя регистрационного удостоверения) в производственный процесс или спецификации такой активной фармацевтической субстанции не будут вноситься изменения. Документы и данные, необходимые для внесения такого изменения, необходимо подавать в уполномоченный орган; эти документы и данные также представляются заявителю по разделам, касающимся открытой части мастер-файла активной фармацевтической субстанцию.

Если заявитель не обладает полными сведениями в отношении закрытой части мастер-файла активной фармацевтической субстанции из которой он производится, в виду их конфиденциальности, к заявлению прилагается письменное разрешение от производителя данной активной фармацевтической субстанции, при условии, что сведения о ней включены в Единый реестр. Указанное разрешение должно предоставлять право уполномоченному органу использовать при проведении экспертизы лекарственного препарата ранее

представленную информацию закрытой части мастер-файла указанной активной фармацевтической субстанции.

и) необходимо описать особые меры по предотвращению передачи губчатых энцефалопатий животных (сырье, полученное от жвачных животных): на каждой стадии производственного процесса заявитель должен подтвердить соответствие использованных материалов требованиям Руководства по минимизации риска передачи возбудителей губчатых энцефалопатий животных согласно Фармакопеи Союза с лекарственными препаратами, или представить сертификат соответствия конкретной монографии Европейской фармакопеи, или научные данные для обоснования этого соответствия;

к) следует представить информацию об оценке риска потенциальной контаминации посторонними агентами (вирусной или не вирусной природы) согласно требованиям, изложенным в специальных руководствах, а также в общих статьях (монографиях) и общих разделах Фармакопеи Союза, фармакопей сторон и основных фармакопей, в соответствии с Концепцией;

л) необходимо подробно описать специальные приборы и оборудование, применяемые на любой стадии производственного процесса и этапе контроля лекарственного препарата;

м) в случае необходимости, следует представить документы, подтверждающие регистрацию медицинского изделия в соответствии с правилами, утвержденными Комиссией.

3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция.

3.2.S.1. Общая информация об исходных материалах и сырье:

а) представляется информация о названии активной фармацевтической субстанции, включая рекомендованное МНН, при

наличии – фармакопейное название, согласно Фармакопее Союза и химическое наименование в соответствии с номенклатурой IUPAC.

Представляется структурная формула, включая относительную и абсолютную пространственную структуру, молекулярная (эмпирическая) формула и относительная молекулярная масса. Для биотехнологических лекарственных препаратов, если это применимо, необходимо представить схематическую последовательность аминокислот и относительную молекулярную массу.

Для биологических лекарственных препаратов необходимо представить перечень физико-химических и других важных свойств активной фармацевтической субстанции, включая их биологическую активность;

б) в контексте этого пункта исходными материалами считают все материалы, из которых производятся или выделяются активные фармацевтические субстанции.

Для лекарственных препаратов биологического происхождения исходными материалами считаются любые материалы биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь или плазму) человека или животных, биотехнологические клеточные компоненты (рекомбинантные или нерекомбинантные субстраты клетки, включая первичные клетки).

Лекарственным препаратом биологического происхождения (в контексте этого пункта) считают все лекарственные препараты, активным веществом которых является биологическая субстанция (материал).

Биологическая субстанция – субстанция, получаемая из биологического источника, для описания и подтверждения качества

которой необходимо представлять комбинацию физических, химических и биологических методов анализа вместе с описанием процесса производства и его контроля.

Любые другие вещества, которые используют для производства или выделения действующего вещества или активного компонента, но из которых это действующее вещество или активный компонент непосредственно не получают, а именно: реагенты, питательные среды, сыворотка зародыша, эмбриона, добавки и буферы, применяемые в препаративной хроматографии и т.д., считают сырьем.

3.2.S.2. Процесс производства активной фармацевтической субстанции:

а) заявитель обязан представить описание производственного процесса активной фармацевтической субстанции. Для надлежащего описания процесса производства и его контроля, нужную информацию необходимо изложить в соответствии с требованиями, установленными в соответствующих руководствах Союза;

б) все исходное сырье и материалы, необходимые для производства активной фармацевтической субстанции, нужно перечислять с указанием стадии производства, на которой используется каждый вид сырья и материалов. Необходимо представить информацию об их качестве и контроле, а также сведения, подтверждающие соответствие требованиям (стандартам) для предполагаемого применения. Необходимо перечислить исходные материалы (сырье), а также представить документацию по качеству и контролю качества. Необходимо представить название и местонахождение производственных площадок и указать обязанности каждого производителя, включая контрактные производства, а также

информацию о каждом из используемых производственных участков или испытательных лабораторий;

в) для биологических лекарственных препаратов установлены следующие дополнительные требования.

Необходимо представить описание и документальное подтверждение происхождения и историю получения исходных материалов.

Относительно особых мер по предотвращению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии заявитель должен подтвердить, что активное вещество отвечает, в частности, требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи Союза по минимизации риска передачи данных возбудителей с производимыми лекарственными препаратами.

При использовании банков клеток представляются доказательства того, что характеристики клеток остались неизменными при том количестве пассажей, которые используются для производства, а также в течение следующего периода.

Посевные материалы, банки клеток, пулы сывороток или плазмы и другие материалы биологического происхождения, а также, по возможности, материалы, из которых они получены, исследуют на наличие посторонних агентов.

Если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в том случае, когда при последующей обработке будет обеспечиваться удаление и/или инактивация данных посторонних агентов, и это должно быть валидировано.

Там, где это возможно, производство вакцин должно основываться на системе посевных культур и известных банков клеток. При

производстве бактериальных и вирусных вакцин характеристики возбудителя инфекции должны быть продемонстрированы на посевном материале. Кроме того, по живым вакцинам стабильность характеристик аттенуации (ослабления вирулентности патогенных микроорганизмов) должна быть подтверждена на посевном материале; если такого доказательства будет недостаточно, характеристики аттенуации также должны быть подтверждены на стадии производства.

Для лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы человека, в соответствии с положениями, изложенными в части 3 настоящего Приложения, необходимо описать и документально подтвердить происхождение, критерии и методики отбора, транспортировки и хранения исходных материалов.

Необходимо описать производственные помещения и оборудование;

г) в соответствующих случаях необходимо представить информацию об испытаниях и критериях приемлемости на каждой критической стадии, информацию о качестве и контроле промежуточных продуктов, а также о валидации процесса и/или его оценке;

д) если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в тех случаях, когда последующая обработка обеспечивает их удаление и/или инактивацию, что подтверждается валидацией и приводится в соответствующем разделе по оценке вирусной безопасности;

е) необходимо предусмотреть для активной фармацевтической субстанции описание и анализ существенных изменений, внесенных в производственный процесс при разработке и/или на производственной

площадке, а также (в случае, если производитель лекарственного препарата не является производителем активной фармацевтической субстанции) представить копию письменного обязательства производителя активной фармацевтической субстанции информировать заявителя об изменениях в производственном процессе или спецификациях (в произвольной форме).

3.2.S.3. Описание характеристик активной фармацевтической субстанции:

Необходимо представить данные о структуре и других характеристиках активной фармацевтической субстанции.

Следует подтвердить структуру активной фармацевтической субстанции, основываясь на современных физико-химических, и/или иммунохимических, и/или биологических методах, а также представить информацию о примесях.

3.2.S.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции:

Необходимо представить подробную информацию о спецификациях, используемых для посерийного контроля активной фармацевтической субстанции, обоснование выбора этих спецификаций, методик испытаний и их валидации.

Необходимо представить результаты контроля качества отдельных серий, произведенных на этапе разработки.

3.2.S.5. Стандартные образцы или материалы:

Необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и стандартные образцы. По возможности, необходимо применять подходящие фармакопейные химические стандартные образцы и биологические стандартные материалы.

3.2.S.6. Система упаковки/укупорки:

Необходимо представить описание первичной упаковки и системы упаковки/укупорки и спецификации ее компонентов.

3.2.S.7. Стабильность:

а) необходимо представить резюме о проведенных исследованиях, использованные планы (программы) и полученные во время исследований результаты;

б) необходимо представить оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об использованных аналитических методиках и их валидации;

в) необходимо представить план (программу) исследования стабильности в пострегистрационный период и обязательства заявителя по его выполнению.

3.2.P. Лекарственный препарат.

3.2.P.1.Описание и состав лекарственного препарата.

Необходимо представить описание лекарственного препарата и его состав. Информация должна включать описание лекарственной формы и состава с перечнем всех компонентов готового лекарственного препарата, их количества в пересчете на единицу дозы, функциональное назначение компонентов:

активная фармацевтическая субстанция;

вспомогательное(ые) вещество(а) независимо от его (их) происхождения или количества, включая красители, консерванты, модификаторы, стабилизаторы, загустители, эмульгаторы, вкусовые и ароматические вещества и т.д.;

компоненты лекарственной формы, внешних оболочек лекарственных препаратов, попадающих в организм пациента при приеме внутрь или любым другим путем введения (твердые капсулы,

мягкие капсулы, капсулы ректальные, таблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой и т.п.);

эти сведения необходимо дополнить любыми существенными данными, касающимися типа контейнера и, если это применимо, способа его укупорки, вместе с подробной информацией об устройствах, с помощью которых будет использоваться или вводиться лекарственный препарат и которые будет поставляться вместе с лекарственным препаратом.

Выражение «принятая терминология», которое используется при описании компонентов лекарственных препаратов, независимо от применения других положений, означает следующее:

для веществ, имеющих рекомендованное ВОЗ МНН – МНН или, в случае если вещество находится в солевой, эфирной, гидратной или иной форме - соответствующее модифицированное МНН;

для других веществ (при отсутствии МНН) – общепринятое (группировочное) наименование с учетом солевых, эфирных, гидратных и иных форм; при отсутствии общепринятого (группировочного) наименования – химическое наименование по номенклатуре ИЮПАК, а при отсутствии последнего приводят данные об источниках и способах получения, наличии введенных добавок и др. (при необходимости с соответствующими подробными деталями).

для красителей – помимо наименования приводят соответствующий код, согласно Международной системе нумерации пищевых добавок Кодекс Алиментариус (Е-коды)[3].

В разделе «количественный состав» лекарственного препарата для активной фармацевтической субстанции необходимо, в зависимости от

[3] Codex Alimentarius. «Class Names and the International Numbering System for Food Additives (Ref: CAC/GL №36 publ. 1989, revised 2009, amended 2011)»

лекарственной формы, указать массу или количество единиц биологической активности в расчете на единицу дозирования лекарственной формы, или на единицу массы, или на единицу объема каждой активной фармацевтической субстанции.

Если активные фармацевтические субстанции представлены в виде соединений или производных, то необходимо представить их количественное выражение, указав их общую массу, а при необходимости – массу активной части молекулы.

Для лекарственных препаратов, содержащих активную фармацевтическую субстанцию, которая впервые заявлена в составе лекарственного препарата, количество активной фармацевтической субстанции, являющейся солью или гидратом, необходимо всегда указывать в пересчете на массу активной части молекулы.

В отношении лекарственных препаратов, содержащих активную фармацевтическую субстанцию, впервые регистрируемую в составе лекарственного препарата в каком-либо государстве – члене Союза, количественное содержание такой активной фармацевтической субстанции, если она является солью или гидратом, необходимо выразить согласно системному подходу по массе активной части молекулы. Количественное содержание такой же активной фармацевтической субстанции во всех последующих регистрируемых в государствах – членах Союза лекарственных препаратах необходимо указывать тем же способом.

Для субстанции или активного (действующего) вещества, которое нельзя определять химическим путем, указывают единицы биологической активности или, если таковые имеются, международные единицы биологической активности, установленные ВОЗ. Если международные единицы ВОЗ не установлены, то единицы

биологической активности нужно выражать таким образом, чтобы представить точную информацию об активности субстанции или активного (действующего) вещества, используя, где необходимо, единицы Фармакопеи Союза. По возможности должна быть указана биологическая активность на единицу массы.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка:

В этом разделе содержится информация об исследованиях по разработке, проведенных с целью доказательства того, что:

- лекарственная форма;
- состав;
- производственный процесс;
- система упаковки/укупорки;
- микробиологические характеристики;
- указания по приготовлению конечной лекарственной формы, пригодной для непосредственного использования

соответствуют планируемому применению, указанному в регистрационном досье заявителя.

Исследования, описанные в этом разделе, отличаются от рутинных контрольных испытаний, проводимых в соответствии со спецификациями. Необходимо определить и описать критические параметры состава и характеристики процесса, которые могут влиять на воспроизводимость серий, действие и качество лекарственного препарата. При необходимости при представлении дополнительных подтверждающих данных следует ссылаться на соответствующие пункты Модуля 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» и Модуля 5 «Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)» регистрационного досье:

а) необходимо обосновать совместимость активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами, а также основные физико-химические свойства активной фармацевтической субстанции, которые могут повлиять на характеристики лекарственного препарата, или совместимость разных активных фармацевтических субстанций друг с другом в случае комбинированных лекарственных препаратов;

б) необходимо обосновать выбор вспомогательных веществ, особенно в отношении их соответствующих функциональных характеристик и содержания;

в) необходимо представить описание разработки лекарственного препарата, учитывая предлагаемый путь введения и способ применения;

г) наличие любых избытков в составе должно быть обосновано;

д) необходимо указать и обосновать любые физико-химические и биологические свойства и любые параметры, влияющие на характеристики лекарственного препарата;

е) необходимо представить информацию о выборе и оптимизации производственного процесса, а также о отличиях (расхождениях) между производственным процессом, который использовали при изготовлении серий, задействованных в фазах клинических испытаний, и планируемым промышленным процессом производства готового лекарственного препарата;

ж) необходимо обосновать пригодность первичной упаковки и системы укупорки, которая используется для хранения, траспортировки и применения лекарственного препарата. При этом может потребоваться описание потенциального взаимодействия между лекарственным препаратом и материалом первичной упаковки;

з) как для нестерильных, так и для стерильных лекарственных препаратов необходимо представить микробиологические характеристики лекарственной формы в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза;

и) для представления соответствующих дополнительных сведений по применению растворителя(ей) или дозатора (дозирующего устройства), необходимо обосновать совместимость лекарственного препарата с растворителем(ями), предназначенным(и) для разведения перед применением, или с дозатором.

3.2.Р.3. Процесс производства лекарственного препарата:

а) описание способа производства, указанного в заявлении о государственной регистрации лекарственного препарата, излагается таким образом, чтобы представить адекватное краткое резюме характеру выполняемых операций.

С этой целью оно должно включать, как минимум:

описание различных стадий производства, включая контроль в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости для оценки того, могут ли процессы, используемые при производстве, повлечь любые нежелательные изменения компонентов лекарственной формы;

в случае непрерывного производственного процесса – описание мер, необходимых для обеспечения однородности лекарственного препарата;

экспериментальные исследования по валидации производственного процесса при использовании нестандартных методов производства или если он является критическим для лекарственного препарата;

для стерильных лекарственных препаратов – описание существующих процессов стерилизации и/или процедур по обеспечению асептических условий;

подробную производственную рецептуру (состав на серию).

Необходимо представить название и местонахождение производственных площадок и указать обязанности каждого производителя, включая контрактные производства, а также информацию о каждом из используемых производственных участков или испытательных лабораторий;

б) необходимо привести описание аналитических методик для контроля качества лекарственного препарата, которые могут применяться на промежуточных стадиях технологического процесса, с целью обеспечения однородности производственного процесса.

Эти методики являются важными с точки зрения проверки соответствия лекарственного препарата производственной рецептуре, особенно в тех случаях, когда заявитель предлагает аналитическую методику контроля лекарственного препарата, не включающую количественное определение всех активных фармацевтических субстанций (или всех вспомогательных веществ, которые должны соответствовать тем же требованиям, что и активные фармацевтические субстанции).

Это касается и случаев, когда контроль качества лекарственного препарата зависит от внутрипроизводственных испытаний, особенно в тех случаях, когда способ производства лекарственного препарата существенно влияет на его качество;

в) необходимо представить описание, документацию и результаты исследований по валидации для критических точек производства или

методов количественного определения, используемых в производственном процессе.

3.2.Р.4. Контроль качества вспомогательных веществ:

а) следует представить перечень всех исходных материалов, используемых для производства вспомогательных веществ, с указанием того, на каком этапе процесса применяется каждый из них. Должна представляться информация о качестве и контроле качества этих исходных материалов, а также информация, которая свидетельствует о том, что материалы соответствуют стандартам с точки зрения их предполагаемого применения.

Во всех случаях красители должны удовлетворять требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи Союза и требованиям Технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012), кроме того, красители должны соответствовать критериям чистоты, установленным требованиями документов Союза.

б) для каждого вспомогательного вещества должны быть представлены спецификации и их обоснование. Необходимо описать и должным образом валидировать аналитические методики, используемые для контроля их качества;

в) особое внимание необходимо уделить вспомогательным веществам человеческого или животного происхождения.

С целью соблюдения особых мер по предотвращению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных заявитель также должен подтвердить для вспомогательных веществ, что лекарственный препарат отвечает, в частности, требованиям соответствующей статьи

(монографии) Фармакопеи Союза по минимизации риска передачи данных возбудителей с производимыми лекарственными препаратами.

Соответствие вышеуказанным требованиям можно подтвердить, представив сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи в отношении возбудителей губчатой энцефалопатии или другие документы (данные), которые обосновывают это соответствие;

г) новые вспомогательные вещества:

Для вспомогательных веществ, которые используются впервые в лекарственном препарате или применяются при новом для этих вспомогательных веществ пути введения, необходимо представлять полное описание производства, свойств и контроля, со ссылкой на подтвержденные доклинические и клинические данные по безопасности. Эта информация должна быть оформлена так, как указано выше для активной фармацевтической субстанции.

Необходимо представить подробную химическую, фармацевтическую и биологическую информацию. Эта информация должна быть оформлена так, как указано в Модуле 3 относительно активной фармацевтической субстанции.

Информация о новом вспомогательном веществе может быть представлена в виде отдельного документа, составленного согласно вышеописанному формату.

Если заявитель и производитель нового вспомогательного вещества не являются одним и тем же лицом, такой отдельный документ должен представляться производителем заявителю.

Дополнительная информация о результатах исследования токсичности нового вспомогательного вещества должна представляться в Модуле 4 регистрационного досье.

Результаты клинических исследований для нового вспомогательного вещества следует описывать в Модуле 5.

3.2.Р.5. Контроль качества лекарственного препарата.

В целях контроля качества лекарственного препарата под серией лекарственного препарата, понимается продукция, включающая все количество единиц лекарственного препарата, произведенных из одинакового количества исходного сырья и материалов и подвергшихся одинаковым производственным и/или стерилизационным операциям или, при непрерывном процессе производства, все единицы лекарственного препарата, произведенные в определенный промежуток времени, характеризующиеся однородностью.

Максимально допустимое отклонение содержания активной фармацевтической субстанции в лекарственном препарате на дату его производства не должно превышать ± 5%, за исключением соответствующим образом обоснованных случаев.

Необходимо представить подробную информацию о спецификациях (при выпуске и в течение срока годности/срока хранения на основании проведенных испытаний стабильности) с обоснованием их выбора, методик испытаний и их валидации.

3.2.Р.6. Стандартные образцы и материалы:

Необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и стандартные образцы, используемые при контроле качества лекарственного препарата, если информация о них не указана в разделе, касающемся активной фармацевтической субстанции.

3.2.Р.7. Система упаковки/укупорки:

Необходимо представить описание первичной упаковки и укупорочные системы, включая материалы, из которых произведен каждый компонент первичной упаковки, а также их

спецификации. Спецификации должны включать описание и идентификацию материалов. При необходимости должна представляться информация о нефармакопейных методах (включая валидацию методик).

Для нефункциональных вторичных, промежуточных упаковочных материалов представляется только краткое описание. Для функциональных компонентов вторичной и промежуточной упаковки представляется дополнительная информация.

3.2.P.8. Стабильность лекарственного препарата:

а) необходимо представить резюме о видах проведенных исследований, использованные планы (программы) и полученные во время исследований результаты;

б) необходимо представить оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об использованных аналитических методиках и их валидации.

Для вакцин при необходимости следует представить информацию о кумулятивной стабильности;

в) необходимо представить план (программу) по изучению стабильности в пострегистрационный период и обязательства заявителя по его выполнению.

3.2.A. Дополнения.

3.2.A.1. Производственные помещения и оборудование.

3.2.A.2. Оценка безопасности относительно посторонних агентов.

3.2.A.3. Новые вспомогательные вещества.

3.2.R.1. Досье производственного участка.

3.2.R.2. Валидационный мастер план.

3.2.R.3. Последний обзор по качеству лекарственного препарата

3.2.R.4. Руководство по качеству или Лабораторное руководство.

3.2.R.5. Список аналитических методик, которые выполняет лаборатория контроля качества производителя.

4. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в Модуле 4: «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях»

4.1. Содержание Модуля 4.

4.2. Отчеты об исследованиях.

В отдельных случаях, согласно требованиям Части II настоящего Приложения и правил Союза по исследованию отдельных групп препаратов в данном разделе может быть приведен литературный обзор вместо данных собственных доклинических исследований.

Документы регистрационного досье о фармакологических и токсикологических испытаниях должны определять:

а) потенциальную токсичность лекарственного препарата и любые вредные или нежелательные токсические реакции, которые могут наблюдаться при предложенных условиях его применения человеком; должна быть приведена их оценка с учетом соответствующих патологических состояний;

б) фармакологические свойства лекарственного препарата по качественным и количественным показателям, по заявленному клиническому применению. Все результаты должны быть достоверными и общепримениимыми. При планировании экспериментальных исследований и оценке полученных данных необходимо использовать методы математической и статистической обработки результатов.

Кроме того, в регистрационном досье необходимо представить информацию для медицинских работников о терапевтическом и токсикологическом потенциале лекарственного препарата.

Для биологических лекарственных препаратов, таких как иммунологические лекарственные препараты и лекарственные препараты, получаемые из крови и плазмы человека, может потребоваться адаптация требований данного модуля к конкретному лекарственному препарату, поэтому заявитель должен представить обоснование использованной программы исследования.

В регистрационном досье по программе исследования необходимо учитывать, что:

все исследования, требующие многократного введения лекарственного препарата, должны планироваться с учетом возможной стимуляции образования антител и влияния антител на организм;

также необходимо рассмотреть вопрос целесообразности проведения исследований репродуктивной функции, эмбриональной/фетальной и перинатальной токсичности и возможного мутагенного и канцерогенного действия. Если причиной токсичности является не активное (действующее) вещество (далее по тексту – активное вещество)[4], а другие вещества, то можно не проводить исследования, при условии, что результатами валидации подтверждено, что эти компоненты из лекарственного препарата удалены.

Если вспомогательное вещество используется в фармацевтической практике впервые, необходимо провести его токсикологические и фармакокинетические исследования.

---

[4] В контексте настоящего документа, при описании Модулей 4 и 5 понятия активное (действующее) вещество, активное вещество и действующее вещество являются аналогичными.

Если существует вероятность значительного распада лекарственного препарата во время его хранения, необходимо рассмотреть вопрос о проведении токсикологического исследования продуктов распада.

4.2.1. Фармакология:

В регистрационного досье по фармакологическим исследованиям необходимо осветить два различных аспекта:

во-первых, фармакодинамическая активность лекарственного препарата, предлагаемого к терапевтическому применению, должна быть соответствующим образом исследованной и описанной. По возможности должны использоваться признанные и валидированные методики исследования как in vivo, так и in vitro. Описание новых экспериментальных методик должно быть достаточно подробным, чтобы обеспечить их воспроизводимость. Результаты нужно представлять по количественным показателям, например, кривыми доза-эффект и/или время-эффект и т.п. Результаты должны сопоставляться с данными, характеризующими вещество или вещества с аналогичным терапевтическим действием. Отсутствие сравнительных исследований должно быть обоснованным;

во-вторых, заявитель должен изучить потенциальные нежелательные фармакодинамические эффекты вещества на физиологические функции. Такое изучение необходимо проводить при экспозициях, соответствующих ожидаемому терапевтическому диапазону доз и превышающих его. Если экспериментальные методы не являются стандартными, они должны быть достаточно подробно описанными и валидированными, чтобы иметь возможность их воспроизведения и подтверждения их достоверности. Любые

количественные изменения реакций, возникших в ответ на многократное введение активного вещества, должны быть исследованы.

Документы регистрационного досье по изучению фиксированных комбинаций активных веществ относительно их фармакодинамического взаимодействия должны основываться либо на фармакологических предпосылках, либо на показаниях для их применения. В первом случае фармакодинамическое исследование должно подтвердить те взаимодействия, которые делают такую комбинацию значимой для терапевтического применения. Во втором случае, когда научное обоснование такой комбинации веществ базируется на экспериментальной терапии, исследование устанавливает возможность подтверждения на животных действий, которые ожидаются от такой комбинации веществ и по крайней мере, значимость любых выявленных сопутствующих эффектов.

4.2.2. Фармакокинетика.

Документы регистрационного досье по фармакокинетическим исследованиям включают анализ всех процессов, происходящих с активным веществом и его метаболитами в организме, и охватывают изучение абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения этих веществ.

Исследование каждого из этих этапов может выполняться как с помощью физических, химических или биологических методов, так и путем изучения фактической фармакодинамической активности самого активного вещества.

Информация о распределении и выведении из организма является необходимой во всех случаях, когда такие данные являются обязательными для определения доз для человека, а также для химиотерапевтических веществ (антибиотиков и др.) и веществ,

использование которых зависит от их нефармакодинамических эффектов (например, диагностические препараты и др.).

Исследования in vitro целесообразно проводить с использованием тест-систем, полученных от человека по сравнению с тест-системами животного происхождения (например, исследование связывания с белками, метаболизма, лекарственных взаимодействий).

В регистрационном досье необходимо представлять результаты фармакокинетических исследований фармакологически активных веществ. При использовании новых фиксированных комбинаций известных активных веществ, которые уже были исследованы в соответствии с положениями настоящих Правил информация по фармакокинетическим исследованиям может отсутствовать, если такое решение обосновано результатами исследований токсичности и экспериментальных терапевтических исследований.

Программа фармакокинетических исследований должна обеспечивать сравнение данных для животных и человека и экстраполяцию на человека результатов, полученных у животных.

4.2.3. Токсикология:

4.2.3.1. Токсичность при однократном введении:

Документы регистрационного досье по исследованию токсичности при однократном введении включают качественный и количественный анализ токсических проявлений, которые могут возникнуть вследствие однократного введения активного вещества или веществ, содержащихся в лекарственном препарате в таких же пропорциях и физико-химическом состоянии, как и в готовом лекарственном препарате.

Испытания токсичности при однократном введении необходимо проводить в соответствии с руководствами Комиссии или, при их

отсутствии, – соответствующими руководствами государств – членов Союза;

4.2.3.2. Токсичность при повторном (многократном) введении.

Документы регистрационного досье по исследованию токсичности при повторном (многократном) введении должны быть направленными на выявление любых физиологических и/или патологоанатомических изменений, возникших в результате многократного введения активного вещества или комбинации активных веществ, и определения того, как эти изменения зависят от дозы.

В регистрационном досье предпочтительно приводить информацию двух исследований: краткосрочного, продолжительностью 2-4 недели и долгосрочного. Продолжительность последнего зависит от продолжительности клинического применения лекарственного препарата. Его целью является экспериментальное определение и описание потенциальных нежелательных явлений, которые должны быть учтены при проведении клинических испытаний;

Продолжительность испытаний токсичности при многократном введении должна соответствовать руководствам Комиссии или, при их отсутствии, – соответствующим руководствам государств – членов Союза.

4.2.3.3. Генотоксичность.

В регистрационном досье приводится информация мутагенного и кластогенного потенциала, целью которой является выявление нарушений, которые может вызвать активное вещество в генетическом материале отдельного организма или в клетках. Мутагенные вещества опасны для здоровья человека, поскольку действие мутагена вызывает мутации в половых клетках и возникновение наследственных нарушений, а также в соматических клетках, что может приводить к

развитию злокачественных новообразований. Эти исследования являются обязательными для всех новых активных веществ;

4.2.3.4. Канцерогенность.

В регистрационном досье приводится информация по исследованиям канцерогенного потенциала, которые обычно проводятся, если:

лекарственный препарат предназначен для длительного непрерывного или периодического (с перерывами) применения в течение всей жизни больного;

при проведении исследований токсичности при многократном введении лекарственного препарата выявлены изменения, вызывающие предположения по поводу их канцерогенного потенциала;

активное вещество принадлежит к химическому классу или близко по структуре к известным канцерогенам или ко-канцерогенам (препарат того же класса или аналогичной структуры, либо на основании данных исследования токсичности при многократном введении).

Нет необходимости проводить такие исследования с безусловно генотоксичными соединениями, поскольку считается, что они являются канцерогенами, представляющими опасность для людей. Если такой лекарственный препарат предназначается для длительного лечения больных, возможно, потребуется проведение долговременного исследования для выявления раннего онкогенного эффекта;

4.2.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность.

В регистрационном досье приводится информация по исследованиям возможных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, а также негативного влияния на потомство, которые осуществляются с помощью соответствующих испытаний. Они включают исследования влияния на репродуктивную функцию

половозрелых самцов и самок животных, исследования токсического и тератогенного влияния на потомство на всех стадиях развития от зачатия до половой зрелости, а также латентных эффектов, когда исследуемый лекарственный препарат вводился беременным самкам животных.

Отсутствие подобных исследований в регистрационном досье должно быть соответствующим образом обосновано.

В зависимости от показаний к применению лекарственного препарата может потребоваться проведение дополнительных исследований (влияние на развитие потомства), когда обосновано введение лекарственного препарата неполовозрелым животным.

Документы регистрационного досье по доклиническим исследованиям должны содержать информацию по исследованию эмбриофетальной токсичности, которые проводятся, как правило, на двух видах млекопитающих, одним из которых должны быть не грызуны. Исследования перинатальной и постнатальной токсичности должны проводиться, по крайней мере на одном виде животных. Если известно, что метаболизм активного вещества для определенного вида животных аналогичен метаболизму у человека, при проведении исследований целесообразно использовать именно этот вид. Желательно также, чтобы один из видов был тем самым, который использовался при проведении исследований токсичности при многократном введении;

При определении дизайна исследования должен учитываться уровень научных знаний на момент подачи заявки.

4.2.3.6. Местная переносимость

Документы регистрационного досье по доклиническим исследованиям должны содержать информацию о местной

переносимости, целью которой является изучение и определение местного действия лекарственного препарата (активных и вспомогательных веществ) на ткани организма в тех участках, которые могут контактировать с лекарственным препаратом, в результате его введения при клиническом применении.

Стратегия исследования должна быть направлена на то, чтобы отличить любое механическое влияние введения или действие, обусловленное физико-химическими свойствами лекарственного препарата, от токсического или фармакодинамического эффекта.

В регистрационном досье должно быть доказано, что исследование местной переносимости осуществлялись с использованием лекарственного препарата, разработанного для применения человеком, во время которого животным контрольной группы вводится носитель/растворитель для введения исследуемого лекарственного препарата и/или вспомогательные вещества. При необходимости следует представить информацию о дополнительном включении группы положительного контроля или вещества сравнения.

Дизайн исследования местной переносимости (выбор видов животных, продолжительности, частоты, способа введения, дозы) зависит от задач исследования и предполагаемых особенностей клинического применения лекарственного препарата. При необходимости приводят информацию о проведенных исследованиях обратимости местных повреждений.

Информацию по исследованиям на животных можно заменить данными испытаний с использованием валидированных методик in vitro, если результаты исследований имеют сопоставимое качество и пригодны для анализа безопасности.

Для химических веществ, применяемых местно (например, дермальные, ректальные, вагинальные), должен быть оценен их сенсибилизирующий потенциал с использованием, по меньшей мере одной тест-системы (исследование на морских свинках или местных лимфатических узлах).

5. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в Модуле 5: Отчеты о клинических испытаниях.

5.1. Содержание Модуля 5.

5.2. Перечень всех клинических исследований (испытаний) в виде таблиц:

Особое внимание необходимо обратить на наличие в регистрационном досье следующей информации.

а) клиническая информация, которая должна позволить сформировать достаточно обоснованные и достоверные с научной точки зрения выводы относительно того, удовлетворяет ли препарат условиям регистрации. Важным требованием является то, что представлению подлежат результаты всех клинических испытаний как благоприятные, так и неблагоприятные/отрицательные;

б) клиническим испытаниям всегда должны предшествовать соответствующие фармакологические и токсикологические исследования, проведенные на животных, информация о которых приведена в Модуле 4 регистрационного досье. Исследователь должен ознакомиться с выводами, сделанными по результатам фармакологических и токсикологических исследований, и поэтому заявитель должен представить ему по крайней мере брошюру исследователя, в которую должна войти вся соответствующая

информация, известная на дату начала клинических испытаний, включая химические, фармакологические и биологические данные, результаты токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных, а также результаты предыдущих клинических испытаний, представляющих адекватные данные для обоснования характера, масштаба и продолжительности планируемого исследования; полные отчеты о фармакологических и токсикологических исследованиях должны представляться по требованию. При использовании материалов полученных от человека или животных, до начала исследования должны быть приняты все меры, обеспечивающие безопасность с точки зрения передачи инфекционных агентов;

в) держатели (держатели регистрационного удостоверения) должны обеспечить хранение основной документации клинического исследования (в том числе индивидуальные регистрационные карты) у владельцев полученных результатов, за исключением медицинских карт стационарных/амбулаторных больных (пациентов):

по крайней мере, в течение пятнадцати лет после завершения или прекращения исследования или,

по крайней мере в течение двух лет после последней регистрации в государствах – членах Союза при условии отсутствия в Союзе ожидающих утверждения или находящихся на рассмотрении заявлений о регистрации или,

по крайней мере, в течение двух лет после формального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного препарата.

Медицинские карты стационарных/амбулаторных больных (пациентов) должны храниться в соответствующих условиях и в

течение срока, предусмотренного действующим законодательством государства – члена Союза и в соответствии с максимальным периодом времени, разрешенным клиническим центром, институтом или учреждением частной практики. Документы могут храниться в течение более длительного времени, если этого требуют соответствующие регламентирующие правила или по соглашению со спонсором исследования. Уведомление клинического центра, института или учреждения частной практики о том, что больше нет необходимости хранить документы, является обязанностью спонсора исследования. Спонсор исследования или другой собственник/владелец данных должен хранить всю другую документацию, имеющую отношение к исследованиям, в течение всего периода времени, в течение которого лекарственный препарат имеет регистрационное удостоверение. Эта документация включает: протокол, содержащий обоснование, цели, статистический план и методологию исследования с условиями его проведения, организацию/управление, подробную информацию об исследуемом лекарственном препарате, использованном стандарте/препарате сравнения и/или плацебо; стандартные операционные процедуры; все письменные отзывы по протоколу и процедурам; брошюру исследователя; индивидуальную регистрационную карту каждого субъекта исследования; итоговый отчет; сертификат о прохождении аудита, если таковой имеется. Заключительный отчет должен храниться спонсором исследования или его правоприемником в течение пяти лет после окончания действия регистрационного удостоверения на лекарственный препарат. Держатель регистрационного удостоверения должен принять дополнительные меры по архивированию документации в соответствии положениями надлежащей клинической практики и внедрению

подробных руководств/рекомендаций. Информация о любом изменении права собственности в отношении имеющихся данных должна быть соответственно оформленной; все данные и документы должны представляться по требованию соответствующих уполномоченных органов.

г) описание каждого клинического исследования должно содержать достаточное количество информации, чтобы составить объективное заключение: протокол, содержащий обоснование, цели, статистический план и методологию исследования с условиями его проведения и организации, и подробную информацию об исследуемом лекарственном препарате;

сертификат о прохождении аудита (если такой проводился);

список исследователей;

каждый исследователь должен сообщить свою фамилию, адрес, занимаемую должность, квалификационные данные и обязанности при проведении клинических исследований;

указать, где проводилось исследование, представить информацию относительно каждого отдельного пациента, включая индивидуальные регистрационные карты

заключительный отчет, подписанный исследователем, а при многоцентровом исследовании - всеми исследователями или координатором (главным исследователем);

д) вышеуказанные данные клинических исследований должны быть представлены уполномоченным органам государств – членов Союза, осуществляющих регистрацию лекарственных препаратов. Однако, по согласованию с уполномоченными органами, заявитель вправе не представлять часть указанных сведений. Полная документация должна представляться по запросу незамедлительно.

В отчете о клиническом исследовании должна быть отражено мнение исследователя на основе экспериментальных доказательств о безопасности лекарственного препарата при обычных условиях его применения, его переносимость, эффективность, какая-либо полезная информация относительно показаний для применения и противопоказаний, режима дозирования, продолжительности терапии, а также по особым мерам предосторожности, которые необходимо принять во время лечения и при появлении клинических симптомов передозировки. В отчете о результатах многоцентрового исследования, который приводится в регистрационном досье, исследователь-координатор в своих выводах должен выразить мнение о безопасности и эффективности исследуемого лекарственного препарата, от имени всех центров во время многоцентрового исследования;

е) клинические наблюдения по каждому виду исследования должны быть обобщенными с указанием: количества и пола субъектов, получивших препараты; отбора и распределения по возрасту пациентов в исследуемых и контрольных группах; количества пациентов, досрочно выбывших из исследования, и причин, по которым это произошло; если контролируемые исследования проводились при указанных выше условиях, указать, что происходило с участниками контрольной группы (не получали лечения, получали плацебо, получали другой лекарственный препарат с известным действием, получали другой вид лечения без применения лекарственных препаратов);

частоты наблюдавшихся нежелательных реакций;

сведения о пациентах, входящих в группы повышенного риска, например, люди пожилого возраста, дети, беременные или женщины репродуктивного возраста, или больные, физиологическое или патологическое состояние которых требует особого внимания;

параметров или критериев оценки эффективности и полученных результатов;

статистической оценки результатов, если этого требует дизайн исследования, и различные воздействующие факторы.

ж) в регистрационном досье должна отображаться информация по наблюдению исследователя о: любых признаках привыкания, зависимости или трудностей у пациентов, возникающих при отмене лекарственного препарата; любых взаимодействий, имевших место при одновременном введении с другими лекарственными препаратами; критериях, определяющих необходимость исключения некоторых пациентов из исследования; летальных случаях во время исследования или в период последующего наблюдения.

з) информация о новой комбинации активных веществ должна быть идентичной данным о новом лекарственном препарате и в регистрационное досье необходимо включать обоснование безопасности и эффективности комбинации.

к) в случае полного или частичного отсутствия вышеуказанных данных в регистрационном досье необходимо представить объяснение причины. Если при проведении клинических исследований будут получены неожиданные результаты, необходимо провести дополнительные доклинические токсикологические и фармакологические исследования и сделать обзор полученных результатов.

л) если лекарственный препарат предназначен для длительного применения, в регистрационном досье необходимо представить описание любых изменений фармакологического действия в результате многократного применения лекарственного препарата, а также необходимо обосновать выбор дозировок для длительного применения.

5.3. Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях).

5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях.

В состав регистрационного досье необходимо включить отчеты об исследовании биодоступности, сравнительной биодоступности, биоэквивалентности, корреляции in vitro - in vivo и описание биоаналитических и аналитических методик. Кроме того, при необходимости демонстрации биоэквивалентности лекарственных препаратов должна быть приведена информация о проведенной оценке их сравнительной биодоступности.

В случае применения процедуры биовейвер в регистрационном досье необходимо представить отчет о проведении исследований in vitro. Оценка и проведение исследований биоэквивалентности или обоснование его не проведения должны быть представлены в соответствии с требованиями Правил исследования биоэквивалентности лекарственных средств Союза.

5.3.2. Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека.

К биоматериалам, полученным от человека, относят белки, клетки, ткани и связанные с ними материалы, полученные от человека, которые используются при проведении исследований in vitro или in vivo для оценки фармакокинетических свойств активных веществ. В регистрационном досье необходимо представить отчеты об исследовании связывания с белками плазмы, метаболизма в печени и взаимодействия активного вещества, а также исследования с использованием других биоматериалов, полученных от человека.

5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека:

а) в регистрационном досье необходимо описать следующие фармакокинетические характеристики: абсорбция (скорость и степень);

распределение; метаболизм; выведение. Необходимо представить информацию относительно описания клинически важных характеристик, включая значение кинетических данных при определении режима дозирования лекарственного препарата для пациентов из групп риска, и различий между человеком и видами животных, использованных при проведении доклинических исследований.

В регистрационном досье кроме информации о стандартных фармакокинетических исследованиях с использованием значительного количества образцов при анализе популяционной фармакокинетики, основанных на разреженном отборе проб во время клинических исследований, также может приводиться информация о влиянии внутренних и внешних факторов на вариабельность взаимосвязи между дозой и значениями фармакокинетических параметров/реакцией. Необходимо представить отчеты об исследовании фармакокинетики и первые исследования переносимости лекарственного препарата здоровыми добровольцами и пациентами, отчеты об изучении фармакокинетики с целью оценки влияния внутренних и внешних факторов, а также отчеты о популяционной фармакокинетики;

б) если лекарственный препарат обычно применяется вместе с другими лекарственными препаратами, в регистрационном досье должно быть представлено описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия. Необходимо представить информацию по изучению фармакокинетического взаимодействия активного вещества с другими лекарственными препаратами или веществами.

5.3.4. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека:

а) в регистрационном досье необходимо подтвердить корреляцию фармакодинамического действия и эффективности, включая: зависимость доза-эффект и ее развитие во времени; обоснование режима дозирования и условий введения; механизм действия, если возможно. Необходимо представить описание фармакодинамического действия, не связанного с эффективностью. Подтверждение фармакодинамических эффектов у человека не должно само по себе быть достаточным обоснованием наличия какого-либо определенного терапевтического эффекта;

б) если лекарственный препарат, как правило, применяется вместе с другими лекарственными препаратами, должно быть представлено описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия. Необходимо указать информацию по изучению фармакодинамического взаимодействия активного вещества с другими лекарственными препаратами или веществами.

5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности.

5.3.5.1. Отчеты о контролируемых клинических исследованиях относительно подтверждения заявленных показаний для применения.

Информация должна быть представлена по проведенным клиническим исследованиям, которые, по возможности, должны быть рандомизированными и контролируемыми, где исследуемый лекарственный препарат сравнивается с плацебо и (или) лекарственным препаратом с доказанной терапевтической эффективностью, использование любого другого дизайна исследования необходимо обосновать. Выбор контрольных групп различается в каждом конкретном случае в зависимости от этических аспектов и области

применения, поэтому, в отдельных случаях, более целесообразно сравнивать эффективность нового лекарственного препарата с эффективностью лекарственного препарата с доказанной (установленной) терапевтической эффективностью, чем с плацебо.

При представлении оценки необходимо применять меры, позволяющие избежать необъективности, включая методы рандомизации и слепого контроля.

Протокол исследования, содержащийся в регистрационном досье, должен включать описание использованных статистических методов, число пациентов и причины для их включения (включая расчеты статистической мощности исследований), примененный уровень значимости и описание статистической единицы (используемые статистические параметры). Меры, принятые во избежание необъективной оценки, особенно методы рандомизации, должны быть соответственно обоснованы и документированы. Информация о включении большого количества пациентов для участия в исследовании не должна считаться равноценной заменой соответствующим образом контролируемому исследованию.

При проведении анализа данных по безопасности необходимо уделить внимание обстоятельствам, которые привели к корректировке режима дозирования или необходимости сопутствующего применения другого лекарственного препарата, серьезных нежелательных явлениях, явлениях, которые стали причиной исключения из участия в исследовании и привели к смерти. Необходимо идентифицировать пациентов или группы пациентов исследования с повышенной степенью риска и обратить особое внимание на потенциально уязвимые группы, количество которых может быть небольшим, например, дети, беременные, люди пожилого возраста с ослабленным здоровьем, люди

со значительными нарушениями обмена веществ или экскреции и др. Должна быть описана итоговая оценка безопасности в отношении возможных областей применения лекарственного препарата.

5.3.5.2. Отчеты о неконтролируемых клинических исследованиях, отчеты об анализах данных по нескольким исследованиям и отчеты о других клинических исследованиях.

Эти отчеты необходимо включить в регистрационное досье.

5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения.

Если лекарственный препарат уже зарегистрирован в других странах, в регистрационном досье необходимо представить информацию о нежелательных реакциях на рассматриваемый лекарственный препарат и лекарственные препараты с тем же активным веществом, по возможности, в сравнении с объемом их клинического применения.

5.3.7. Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов.

К регистрационному досье прилагаются индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов, которые подлежат представлению в том же порядке, что и отчеты о клинических исследованиях с индексацией по исследованию, с сохранением конфиденциальности персональных данных пациентов исследования.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработки результатов клинических исследований.

Часть II. специальные требования к модулям регистрационного досье, сопровождающим заявление на регистрацию лекарственного препарата.

6. Требования к документам регистрационного досье воспроизведенных лекарственных препаратов.

Регистрационное досье воспроизведенного лекарственного препарата предоставляется в соответствии с требованиями данного раздела с учетом Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе.

Выбор референтного препарата в исследованиях биоэквивалентности осуществляется в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе.

Для воспроизведенного лекарственного препарата биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату должна быть продемонстрирована соответствующими исследованиями биодоступности в соответствии с Правилами проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе.

ОХЛП и ИМП воспроизведенного лекарственного препарата должны соответствовать ОХЛП и ИМП оригинального лекарственного препарата. В случае отличия показаний к применению в сторону расширения, или режима дозирования или пути введения в инструкции по медицинскому применению воспроизведенного лекарственного препарата от оригинального лекарственного препарата следует предоставить результаты соответствующих клинических исследований.

6.1. Модуль 1

В разделе 1.8.2. заявитель должен представить краткую информацию (до 5 страниц), в которой резюмируются обоснования и факты, использующиеся для того, чтобы показать, что лекарственный препарат, для регистрации которого подается заявление, является:

воспроизведенным лекарственным препаратом соответствующего оригинального лекарственного препарата; данное резюме должно

содержать информацию о препарате, его качественном составе и количественном содержании активного вещества, его лекарственной форме и профиле безопасности и (или) эффективности его активного вещества по сравнению с активным веществом оригинального препарата, а также, при необходимости, сведения о биологической доступности и биоэквивалентности данного препарата;

в определенных случаях, может потребоваться план управления рисками.

В случае отсутствия определенных элементов следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе.

6.2. Модуль 2.

В обзоре доклинических и клинических данных необходимо уделить особое внимание следующим элементам:

- резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях, возможных продуктов разложения, образующихся при хранении) в сериях препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;

- оценке исследований биоэквивалентности или объяснение, почему подобные исследования не проводились;

- обновление литературных публикаций по активному веществу в рамках настоящего заявления на регистрацию; данное требование может выполняться путем ссылок на статьи в рецензируемых журналах;

- каждый пункт в общей характеристике лекарственного препарата, ранее не известный или вытекающий из характеристик препарата и/или его терапевтической группы, следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах (резюме) и подкрепить доказательствами из опубликованной литературы и/или из результатов дополнительных исследований;

- при различии химических форм активного вещества: солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества оригинального препарата, следует представить дополнительную информацию, доказывающую, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у оригинального препарата.

6.3. Модуль 3

Следует представить Модуль 3 полностью.

6.4. Модули 4 и 5

Результаты исследований биоэквивалентности, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включить в раздел 5.3.1. Результаты доказательства эквивалентности по процедуре биовейвер должны быть представлены в разделе 5.3.1.2. Также необходимо представить отчет о валидации биоаналитического метода. Также необходимо предоставить данные по концентрации, фармакокинетике и по статистическому анализу.

В отчете необходимо указать сведения об исследователе(ях) и организации, где они работают, место (организации) и периода проведения исследования. К отчету необходимо приложить сертификаты аудитов, при наличии.

В отчете исследования или отдельном официальном письме должны быть подтверждение выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе, а также указаны следующие сведения об референтном препарате – торговое наименование, дозировка, лекарственная форма, держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а) –

член(-ы) Союза, где зарегистрирован референтный препарат, номер серии, наименование производителя, срок годности и страна приобретения. При наличии необходимо предоставить рекомендацию Экспертного комитета по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии по выбору референтного препарата.

Необходимо указать название и состав тестируемого препарата(-ов), размер серии, дату производства, и, если возможно, дату окончания срока годности.

В приложении к отчету об исследовании необходимо добавить сертификаты анализа серии референтного и тестируемого препаратов, использованных в исследовании.

Следует предоставить документ (официальное письмо), подписанный уполномоченным лицом по качеству производителя и подтверждающий, что количественный состав и производство исследуемого препарата идентично количественному составу и производству лекарственного препарата, заявленного на регистрацию.

При различии химических форм активного вещества: солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества референтного препарата, следует представить дополнительную информацию (в соответствии со структурой общего технического документа), доказывающую, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата.

Результаты доклинических, клинических исследований воспроизведенного лекарственного препарата, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включать в соответствующие разделы Модулей 4 и 5.

Исследования биодоступности не будут требоваться в случае наличия данных о соответствии воспроизведенного лекарственного препарата критериям, определенным в Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе.

Для воспроизведенного лекарственного препарата, активное вещество которого представлено другой солью, эфиром или производным активного вещества зарегистрированного препарата, представляются дополнительная информация (библиографические обзоры) или отчеты соответствующих доклинических и (или) клинических исследований (исследований сравнительной биодоступности), доказывающие отсутствие изменений в фармакокинетике, фармакодинамике и (или) токсичности воспроизведенного лекарственного препарата. В случае непредставления таких доказательств, данное вещество рассматривается как новое активное вещество.

7. Требования к документам регистрационного досье гибридного лекарственного препарата

Регистрационное досье гибридного лекарственного препарата должно содержать дополнительные данные доклинических и клинических исследований в соответствии с требованиями данного раздела.

7.1. Модуль 1.

В разделе 1.8.2 заявитель должен представить краткую информацию (до 5 страниц), в которой обобщаются обоснования и факты, использующиеся для того, чтобы показать, что препарат, для

регистрации которого подается заявление, является гибридным препаратом по отношению к соответствующему оригинальному препарату; такое обобщение должно содержать информацию о препарате, активной фармацевтической субстанции, лекарственной форме, дозировках, показаниях к применению, способе применения по сравнению с оригинальным препаратом, а также, при необходимости, сведения о биодоступности и биоэквивалентности данного препарата.

В определенных случаях, может потребоваться план управления рисками.

В случае отсутствия определенных элементов следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе.

7.2. Модуль 2.

В обзоре доклинических и клинических данных необходимо уделить особое внимание следующим элементам:

- резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях, возможных продуктов разложения, образующихся при хранении) в сериях препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;

- обновление литературных публикаций по активному веществу в рамках настоящего заявления на регистрацию; данное требование может выполняться путем ссылок на статьи в рецензируемых журналах;

- каждый пункт в общей характеристике лекарственного препарата, ранее не известный или вытекающий из характеристик препарата и/или его терапевтической группы, следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах/резюме и подкрепить доказательствами из опубликованной литературы и/или из результатов дополнительных исследований;

- следует представить дополнительную информацию, доказывающую, что профили безопасности и/или эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата (резюме собственных доклинических и (или) клинических исследований).

7.3. Модуль 3

Следует представить Модуль 3 полностью.

7.4. Модули 4 и 5

Результаты доклинических и (или) клинических исследований гибридного лекарственного препарата следует включать в соответствующие разделы Модулей 4 и 5.

Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями

	Варианты представления заявок	Дополнительные данные, которые требуются
a)	различные соли/сложные эфиры/ комплексы/их производные (с одной и той же активной частью молекулы)	Доказательства того, что нет никаких изменений в фармакокинетике активной части молекулы, фармакодинамике и/или токсичности, которые могут существенно повлиять на профиль безопасности/эффективности (иначе следует рассматривать как новое активное вещество)
b)	Другой способ применения/другая лекарственная форма (для парентерального введения, необходимо проводить различия между внутриартериальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным и другими методами введения) i) новый путь введения ii) иная лекарственная форма (при том же способе введения)	Клинические данные (безопасность/эффективность), фармакокинетика, соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость), если это применимо
c)	другая дозировка при том же пути введения/лекарственной форме и показаниям к применению	Сравнительная биодоступность (см. Правила проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе)
d)	сверхбиодоступные препараты при сохранении интервала дозирования, но со снижением дозы, предназначенные для	В отдельных случаях достаточно исследований сравнительной биодоступности (см. Правила проведения

	достижения сходной концентрации в плазме/крови	исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе).

8. Требования к документам регистрационного досье лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением

Для лекарственных препаратов, активное вещество которых хорошо изучено в медицинском применении, с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности (к которым относятся, в том числе, но не ограничиваясь данным перечислением: лекарственные препараты из сырья природного происхождения (деготь березовый, змеиный яд, продукты пчеловодства, медицинские пиявки, желчь, минералы и др.), витамины и витаминно-минеральные комплексы, а также лекарственные препараты, фармакологическую активность которых определяет комплекс биологически активных веществ природного происхождения, растворы антисептиков (перекись водорода, йод, бриллиантовый зеленый и др.), вода для инъекций, адсорбенты (уголь активированный и т.д.), карминативные лекарственные препараты, лекарственные препараты из группы раздражающих и обволакивающих средств), должны применяться следующие специальные правила.

Заявитель должен подавать Модули 1, 2 и 3, как описано в части I настоящего приложения.

В Модулях 4 и 5 в подробной научной библиографии необходимо указывать доклинические и клинические характеристики.

Для подтверждения хорошо изученного медицинского применения должны быть представлены все следующие данные:

1) факторы, которые необходимо учитывать при определении хорошо изученного медицинского применения компонентов лекарственных препаратов:

время, в течение которого используется активное вещество в медицинской практике;

количественные аспекты использования активного вещества;

частота научных публикаций и актуальности использования активного вещества в течение последних 5 лет перед подачей заявления (со ссылкой на публикации в научных источниках);

согласованность научных оценок.

Для определения хорошо изученного применения различных активных веществ может понадобиться оценка за различные периоды времени. Период времени, необходимый для определения хорошо изученного медицинского применения активного вещества, должен составлять не менее 10 лет с момента его документированного применения не менее, чем в трех государствах – членах Союза. Биологические лекарственные препараты и лекарственные препараты, для которых требуется проведение исследований биоэквивалентности и (или) клинических исследований, не относятся к категории лекарственных препаратов с хорошо изученным применением;

2) материалы регистрационного досье, представленные заявителем, должны включать все аспекты оценки безопасности и эффективности, содержать или давать ссылку на обзор соответствующей литературы с учетом пред- и пострегистрационных исследований и опубликованной научной литературы относительно результатов эпидемиологических исследований и особенно сравнительных эпидемиологических исследований, всю документацию, как положительную, так и отрицательную. Библиографическая ссылка

на другие источники доказательств (пострегистрационные исследования, эпидемиологические исследования и т.п.), кроме данных, касающихся методов контроля и испытаний, может быть доказательством безопасности и эффективности лекарственного препарата при условии, что в регистрационном досье четко объяснено и обосновано использование этих источников информации;

3) необходимо обосновать, почему может считаться доказанным приемлемый уровень безопасности и (или) эффективности, несмотря на отсутствие некоторых исследований;

4) в доклинических и/или клинических обзорах необходимо объяснить значимость любых представленных данных, касающихся уже зарегистрированного лекарственного препарата, отличного от того, который предлагается к регистрации. Необходимо представить обоснование по поводу того, можно ли заявленный лекарственный препарат считать подобным уже зарегистрированному лекарственному препарату, несмотря на существующие различия;

5) пострегистрационный опыт использования может содержать информацию об использовании других лекарственных препаратов, содержащих те же активные вещества.

6) в случае если лекарственный препарат имеет опыт применения на рынках третьих стран представляется периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за последние 5 лет до подачи заявления на регистрацию.

9. Требования к регистрационному досье комбинированных лекарственных препаратов.

Для новых лекарственных препаратов, представляющих собой комбинацию двух или более ранее известных активных веществ[5] в одной лекарственной форме, представляется полное регистрационное досье (Модули 1-5), в соответствии с частью 1 данного приложения. Модуль 3 включает сведения о производстве, контроле качества, производителе каждого активного вещества, входящего в состав комбинированных лекарственных препаратов [6]. В Модулях 4 и 5 представляются результаты доклинических и клинических исследований заявляемых комбинаций активных веществ.

10. Требования к регистрационному досье биоаналогов (биоподобных лекарственных препаратов).

Для регистрации биоаналога (биоподобного лекарственного препарата) предоставляются данные сравнительных исследований его с рефрентным биологическим лекарственным препаратом. Качество, безопасность, эффективность и иммуногенность биоаналога (биоподобного лекарственного препарата) на производственной, доклинической и клинической фазе его разработки должны сравниваться с одним и тем же референтным биологическим лекарственным препаратом в соответствии с Правилами исследования биологических лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе. Регистрационное досье биоаналога (биоподобного лекарственного препарата) предоставляется в соответствии с требованиями данного раздела.

10.1. Модуль 1.

---

[5] Активные вещества, входящие в состав комбинированных лекарственных препаратов, ранее зарегистрированные в составе однокомпонентных препаратов.

[6] Однокомпонентные лекарственные препараты, представленные в комбинированной упаковке, не могут рассматриваться в качестве комбинированных лекарственных препаратов.

10.1.1. В разделе 1.5.2. заявитель должен представить краткую информацию, в которой обобщаются обоснования и факты, использующиеся для того, чтобы показать, что препарат, для регистрации которого подается заявление, является биосимиляром оригинального лекарственного препарата. Такое обобщение должно содержать информацию о препарате, активном веществе, лекарственной форме, дозировках, показаниях к применению, способе применения по сравнению с оригинальным препаратом.

10.1.2. В разделе 1.7. вместе с краткой информацией о системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения представляется план управления рисками на заявляемый биосимиляр.

10.1.3. В случае отсутствия определенных элементов, следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе.

10.2. Модуль 2

В обзоре данных по качеству, доклинических и клинических данных необходимо дополнительно представить сравнительную информацию с референтным лекарственным препаратом, критерии выбора референтного препарата.

В отчете исследования или отдельном официальном письме должны быть подтверждение выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе, а также указаны следующие сведения об референтном препарате – торговое наименование, дозировка, лекарственная форма, держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а) – член(-ы) Союза, где зарегистрирован референтный препарат, номер серии, наименование производителя, срок годности и страна приобретения. При наличии

необходимо предоставить рекомендацию Экспертного комитета по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии по выбору референтного препарата.

Необходимо указать название и состав тестируемого препарата(-ов), размер серии, дату производства, и, если возможно, дату окончания срока годности.

Необходимо представить обоснование объема проведенных сравнительных доклинических и (или) клинических исследований с учетом требований Правил проведения исследований биологических лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе. В приложении к отчету об исследовании необходимо добавить сертификаты анализа серии референтного и тестируемого препаратов, использованных в исследовании.

10.3. Модуль 3

В Модуле 3 необходимо дополнительно представить следующие данные с учетом требований Правил проведения исследований биологических лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе:

1) подтверждение сходства молекулярных и биологических характеристик активных веществ биосимиляра и референтного биологического лекарственного препарата (данные по первичной структуре и структурам более высокого порядка; посттрансляционным модификациям, включая, в частности, гликоформы; биологической активности; чистоте; примесям);

2) подтверждение сходства характеристик лекарственного препарата (лекарственная форма, количественный и качественный состав, дозировка, способ применения, условия хранения, срок

хранения, стабильность, профиль примесей) биосимиляра и референтного биологического лекарственного препарата;

3) при наличии различий в примесях и вспомогательных веществах должно быть оценено их потенциальное влияние на профиль клинической безопасности и эффективности биосимиляра, и представлено обоснование приемлемости этих различий (по результатам собственного исследования или данных научной литературы); при наличии различий с неизвестной клинической значимостью, особенно в плане безопасности, требуется проведение дополнительных исследований в пред- и пострегистрационный период;

4) полное описание и данные по производственному процессу, начиная с разработки экспрессирующих конструкций (систем), исходного штамма-продуцента и банков клеток, культуры/культивирования клеток, сбора, очистки, дополнительные производственные процессы после выделения и очистки продукта, наполнения контейнеров для нерасфасованного продукта и готовой лекарственной формы, хранения;

5) исследования, проводимые в ходе фармацевтической разработки для определения и обоснования лекарственной формы, состава и системы упаковки/укупорки (включая их целостность для предотвращения микробного загрязнения);

6) спецификация биосимляра, которая должна отражать и регламентировать важные качественные показатели лекарственного препарата, известные для референтного биологического лекарственного препарата (такие как идентификация; чистота; активность; молекулярная гетерогенность в плане размеров, заряда и гидрофобности, где возможно их определение; степень сиалирования; количество отдельных полипептидных цепей; гликозилирование

функциональной области; степень агрегации; примеси, такие как белок и ДНК клетки-хозяина и др.);

7) исследования стабильности.

10.4. Модуль 4.

В Модуле 4 следует представить результаты доклинических (неклинических) исследований биосимиляра в сравнении с референтным биологическим лекарственным препаратом в соответствии с требованиями Правил проведения исследований биологических лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе.

10.5. Модуль 5

В Модуле 5 представляются в соответствии с требованиями Правил проведения исследований биологических лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе:

1) результаты клинических исследований биосимиляра в сравнении с референтным лекарственным препаратом:

- фармакокинетические исследования (фармакокинетические исследования при однократном введении; фармакокинетические исследования при многократном введении при наличии зависимости фармакокинетики от дозы и времени; фармакокинетическое сравнение биосимиляра и референтного препарата должно включать изучение абсорбции, биодоступности, характеристик выведения, т.е. клиренса и/или периода полувыведения); фармакодинамические исследования (фармакодинамические эффекты должны оцениваться на подходящей популяции и с применением доз из крутой части кривой зависимости доза-эффект в доклинических исследованиях; фармакодинамические маркеры должны выбираться в зависимости от их клинической значимости);

- сравнительные клинические исследования, включая оценку вида, частоты и тяжести нежелательных явлений/реакций; исследования иммуногенности на целевой группе (сравнение частоты образования и типа образующихся антител, потенциальные клинические последствия иммунного ответа для биосимиляра и референтного препарата); иммуногенность должна быть исследована на популяции пациентов с самым высоким риском иммунного ответа и иммунных нежелательных реакций;

- должно быть обоснование стратегии определения антител, включая выбор, оценку и характеристику методов, установление времени отбора проб, в том числе до применения препарата, объемы, обработку и хранение проб, а также статистические методы анализа данных; аналитические методики определения антител должны быть валидированы для намеченной цели, должен быть проведен предварительный анализ достаточной чувствительности метода, должно быть проведено определение нейтрализующих антител;

- период наблюдения при исследованиях на иммуногенность должен соответствовать планируемой длительности лечения и предполагаемого времени образования антител, и не должен быть меньше 12 месяцев, при другой длительности исследования должно быть представлено обоснование;

- при клинически значимых случаях образования титров антител и сохранения их титра в течение определенного времени, потенциальные изменения характера иммунного ответа и клинические последствия требуется изучить в пред- и пострегистрационный период;

- основные клинические данные должны быть получены с использованием лекарственного препарата, произведенного путем окончательного производственного процесса, т.е. лекарственного

препарата, на которое подается заявление на регистрацию; для любых отклонений от этих требований заявитель должен представить обоснование, и при необходимости, данные дополнительных исследований сопоставимости лекарственного препарата с окончательным и более ранним составом, согласно Правилам проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического Союза;

2) план управления рисками, включающий спецификацию безопасности (с описанием важных выявленных и возможных негативных аспектов безопасности референтного препарата, класса лекарственных средств и/или биосимиляра) и план фармаконадзора биосимиляра в пострегистрационный период (с описанием планируемых пострегистрационных мероприятий и методов, основывающихся на спецификации безопасности, плана управления и минимизации рисков, в том числе информационные материалы для пациентов и/или медицинских и фармацевтических работников).

11. Регистрационное досье для заявлений на регистрацию лекарственных препаратов «в исключительных случаях»

Регистрационное удостоверение может выдаваться на условиях выполнения определенных обязательств если, заявитель может подтвердить (обосновать), что невозможно представить полные данные об эффективности и безопасности при обычных условиях использования, так как:

- показания к применению, по которым предполагается применять лекарственный препарат, настолько редки, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения, или

- при существующих научных данных не может быть представлена полная информация, или

- сбор такой информации будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

Эти обязательства могут включать следующее:

- заявитель должен завершить определенную программу исследований по безопасности или эффективности в период времени, указанный уполномоченным органом государства – члена Союза, результаты которой должны являться основой для повторной оценки соотношения польза/риск;

- лекарственный препарат, который рассматривается, может отпускаться только по рецепту и может, в определенных случаях, применяться только под строгим медицинским наблюдением, возможно в больнице, а в случае с радиофармацевтическими средствами, уполномоченным лицом;

- инструкция по медицинскому применению, ОХЛП, регистрационное удостоверение и любая медицинская информация должны обратить внимание медицинского работника на тот факт, что имеющиеся характеристики рассматриваемого лекарственного препарата являются недостаточными в определенных разделах эффективности или безопасности.

Часть III. Специальные требования к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов

12. Биологические лекарственные препараты

Модуль 3 регистрационное досье вакцин, препаратов крови формируется с учетом их особенностей, указанных в данном разделе.

12.1. Лекарственные препараты, полученные из плазмы

Для лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы крови человека, в порядке исключения из общих требований к Модулю 3 регистрационного досье, требования к исходным материалам и сырью, полученным из крови/плазмы человека, могут заменяться мастер файлом на плазму, соответствующим настоящей части.

12.1.1. Общие принципы.

В рамках этого приложения:

мастер файл на плазму крови является самостоятельным документом, отдельным от регистрационного досье, содержащим все значимые подробные сведения о характеристиках всей плазмы крови человека, использованной в качестве исходного материала и/или сырья при производстве субфракций или промежуточных фракций, компонентов вспомогательных веществ или активных веществ, являющихся частью лекарственных препаратов или медицинских изделий;

каждый центр или учреждение, фракционирующие/перерабатывающие плазму человека должны готовить и поддерживать обновленным набор подробной значимой информации, указанной в мастер файле на плазму крови;

мастер файл на плазму должен представляться заявителем или держателем регистрационного удостоверения в уполномоченный орган. Если заявитель или держатель регистрационного удостоверения не являются владельцем мастер файла, матер файл должен быть доступен для заявителя или держателя регистрационного удостоверения для его представления в уполномоченные органы. В любом случае заявитель или держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за лекарственный препарат;

если регистрационное досье касается компонента, полученного из плазмы, должна быть сделана ссылка на мастер файл владельца относительно использованной плазмы в качестве исходного материала/сырья.

12.1.2. Дополнительные требования к содержанию материалов регистрационного досье.

Мастер файл владельца должен содержать информацию о плазме, использованной как исходный материал/сырье, а именно:

1) Происхождение плазмы

информация о центрах или учреждениях, в которых проводится сбор крови/плазмы, включая инспекцию и специальное разрешение на ведение данного вида деятельности, а также эпидемиологические данные об инфекциях, передающихся через кровь в регионе;

информация о центрах или учреждениях, в которых проводится контроль донаций и пулов плазмы, включая инспекционный и регуляторный статус;

критерии отбора/исключения доноров крови/плазмы;

описание действующей системы, позволяющей отследить путь каждой донации от учреждения, где собирают кровь/плазму, до готового лекарственного препарата и наоборот.

2) Качество плазмы и ее безопасность

соответствие статьям (монографиям) Фармакопеи Союза, либо при отсутствии таких статей (монографий) – в соответствии со статьями (монографиями) государственных фармакопей государств – членов Союза или ведущих фармакопей в соответствии с Концепцией;

контроль собранной крови/плазмы и ее пулов на наличие возбудителей инфекций, включая информацию о методах контроля и, в случае пулов плазмы, данные валидации использованных методик.

технические характеристики контейнеров для сбора крови и плазмы, включая информацию об использованных растворах антикоагулянтов.

условия хранения и транспортировки плазмы.

процедура хранения любого материала и/или период карантина.

характеристика пула плазмы.

3) Описание установленной системы взаимодействия между производителем лекарственного препарата, полученного из плазмы, и (или) центром или учреждением, фракционирующим и (или) перерабатывающим плазму, с одной стороны, и центром или учреждением по сбору и контролю крови/плазмы – с другой, а также согласованные ими спецификации.

Дополнительно, мастер файл на плазму должен содержать перечень лекарственных препаратов на которые он распространяется, независимо от того, являются ли эти лекарственные препараты зарегистрированными, или находятся в процессе регистрации, или в стадии клинических исследований.

12.1.3. Экспертиза и выдача заключения.

В отношении незарегистрированных лекарственных препаратов заявитель должен подать в уполномоченный орган полное досье, которое будет сопровождаться отдельным мастер файлом на плазму, если таковой ранее им не составлялся и не представлялся.

Мастер файл на плазму подлежит экспертизе в рамках регистрации. При положительных результатах экспертизы выдается заключение (сертификат, свидетельство) Союза на мастер файл, которое должно сопровождаться экспертным отчетом. Выданное заключение (сертификат, свидетельство) действительно на всей территории Союза.

Мастер файл на плазму подлежит ежегодному обновлению и повторной экспертизе.

При внесении изменений в мастер файл на плазму он подлежит экспертизе в соответствии с процедурой внесения изменений.

Выданное заключение (сертификат, свидетельство) Союза принимается уполномоченными органами государств – членов Союза при осуществлении процедур регистрации (подтверждения регистрации, внесения изменений в регистрационное досье) лекарственных препаратов, полученных из плазмы/крови человека.

12.2. Вакцины.

В отношении вакцин для медицинского применения, в порядке исключения из общих требований к Модулю 3 регистрационного досье «Активная фармацевтическая субстанция», применяются следующие требования на основании использования системы мастер файла вакцинного антигена.

Регистрационное досье на вакцину, не являющуюся вакциной для профилактики гриппа человека, должно включать мастер файла вакцинного антигена для каждого антигена, который является активным веществом этой вакцины.

12.2.1. Общие принципы.

В рамках этого приложения:

мастер файл вакцинного антигена является отдельной частью регистрационного досье на вакцину, которая содержит всю значимую информацию биологического, фармацевтического и химического характера относительно каждого из активных веществ, которые являются частью данного лекарственного препарата. Эта отдельная часть может быть общей для одной или более моновалентных и/или

комбинированных вакцин, представляемых одним и тем же заявителем или держателем регистрационного удостоверения;

вакцина может содержать один или несколько различных вакцинных антигенов. Количество активных веществ в вакцине соответствует количеству вакцинных антигенов;

комбинированная (поливалентная) вакцина содержит, по крайней мере, два различных вакцинных антигена, которые предназначены для профилактики одного или нескольких инфекционных заболеваний;

моновалентная вакцина – это вакцина, которая содержит один вакцинный антиген, предназначенный для профилактики одного инфекционного заболевания.

12.2.2. Дополнительные требования к содержанию материалов регистрационного досье.

Мастер файл вакцинного антигена должен содержать следующую информацию, извлеченную из соответствующей части (Активная фармацевтическая субстанция) Модуля 3 «Качество», как описано в части I этого приложения.

Активное вещество

1. Общая информация, включая сведения о соответствии статье(ям) (монографии(ям)) Фармакопеи Союза, либо при отсутствии таких статей (монографий) – статьям (монографиям) государственных фармакопей государств – членов Союза или ведущих фармакопей в соответствии с Концепцией.

2. Информация о производителе активного вещества: информация о производственном процессе, исходных материалах и сырье, специальных мерах относительно трансмиссивных губчатых энцефалопатий и оценке безопасности посторонних инфекционных агентов, помещениях и оборудовании.

3. Характеристика активного вещества.

4. Контроль качества активного вещества.

5. Стандартные образцы и материалы.

6. Первичная упаковка и укупорочная система активного вещества.

7. Стабильность активного вещества.

в) Экспертиза и выдача заключения.

- Для новых вакцин, которые содержат новый вакцинный антиген, заявитель должен подать в уполномоченный орган государства – члена полное регистрационное досье, включая все мастер файлы вакцинного антигена на каждый вакцинный антиген, который является частью новой вакцины, если мастер файл вакцинного антигена на такой вакцинный антиген отсутствует. При положительных результатах экспертизы выдается заключение (сертификат, свидетельство) Союза на мастер файл, которое должно сопровождаться экспертным отчетом. Выданное заключение (сертификат, свидетельство) действительно на всей территории Союза.

- Требования, указанные в предыдущей части настоящего пункта также применяются к каждой вакцине, которая состоит из новой комбинации вакцинных антигенов, независимо от того, является один или более антигенов частью вакцин, которые уже зарегистрированы в государствах – членах Союза.

- При внесении изменений в мастер файл на вакцинный антиген он подлежит экспертизе в соответствии с процедурой внесения изменений.

- Выданное заключение (сертификат, свидетельство) Союза принимается уполномоченными органами государств – членов Союза при осуществлении процедур регистрации (подтверждения регистрации, внесения изменений в регистрационное досье) вакцин.

12.3. Упрощенное регистрационное досье для вакцин с хорошо изученным медицинским применением, производство которых на территории государств – членов Союза осуществлялось до 2000 года

Для вакцин, вакцинный антиген которых хорошо изучен в медицинском применении, с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, производство которых на территории государств – членов Союза осуществлялось до 2000 года должны применяться следующие специальные правила.

Заявитель должен подавать Модуль 3, как описано в части I настоящего приложения и разделе 12.2 части II настоящего приложения.

В Модулях 4 и 5 вместо отчетов о доклиническом и клиническом изучении представляется научная обзорная библиография в которой необходимо указывать доклинические и клинические характеристики.

13. Радиофармацевтические препараты и прекурсоры

Регистрационное досье на регистрацию радиофармацевтических препаратов и их прекурсоров представляются в соответствии с требованиями данного раздела.

13.1. Радиофармацевтические препараты

13.1.1. Модуль 3

а) В радиофармацевтическом наборе, который снабжается радиоактивной меткой после поставки производителем, за активное вещество принимают часть набора, предназначенную для переноса или связывания радионуклида. Описание метода производства радиофармацевтического набора должно включать подробные данные по производству набора и данные рекомендуемой окончательной

обработки для производства радиоактивного лекарственного препарата. Требуемые спецификации радионуклида должны описываться в соответствии, если применимо, с общей или частной статьей (монографией) Фармакопеи Союза, либо при отсутствии таких статей (монографий) – в соответствии со статьями (монографиями) государственных фармакопей государств – членов Союза или базовой фармакопеи.

В дополнение, следует описать все соединения, необходимые для введения радиоактивной метки. Также следует описать структуру соединения с радиоактивной меткой.

Необходимо проанализировать ядерные реакции радионуклидов.

Как материнский, так и дочерний радионуклиды генератора считаются активными веществами.

б) Необходимо представить сведения о природе радионуклида, подлинности изотопа, возможных примесях, носителе, применении и специфической активности.

в) Исходные материалы включают целевые материалы для облучения.

г) Необходимо рассмотреть химическую/радиохимическую чистоту и ее связь с биораспределением.

д) Необходимо описывать радионуклидную чистоту, радиохимическую чистоту и специфическую активность.

е) Для генераторов требуются подробные данные испытаний материнских и дочерних радионуклидов. Для генераторов-элюатов необходимо представить испытания материнских радионуклидов и других компонентов системы генератора.

ж) Требование выразить содержание активных веществ на основании массы активной части молекулы должно применяться только

к радиофармацевтическим наборам. Для радионуклидов радиоактивность необходимо выражать в беккерелях, с указанием даты и, если необходимо, времени и часового пояса. Необходимо указывать тип радиоктивности.

з) Спецификации лекарственного препарата, являющегося радиофармацевтическим набором, должны включать испытания свойств препарата после введения радиоактивной метки. Необходимо включать соответствующие контроли на радиохимическую и радионуклидную чистоту соединения с радиоактивной меткой. Любой материал, необходимый для введения радиоактивной метки полдлежит установлению подлинности и количественному определению.

и) Необходимо представлять информацию о стабильности для изотопных генераторов, изотопных наборов и лекарственных препаратов с радиоактивной меткой. Необходимо указывать стабильность при использовании радиофармацевтических лекарственных препаратов в контейнерах для многоразового использования.

13.1.2. Модуль 4

Токсичность может быть связана с дозой излучения. В диагностике – это нежелательное последствие применения радиофармацевтических лекарственных препаратов; в терапии – это желаемое свойство, поэтому при оценке безопасности и эффективности радиофармацевтических препаратов необходимо указывать требования к лекарственным препаратам и аспекты радиационной дозиметрии. Необходимо документировать действие излучения на орган/ткань. Показатель поглощенной дозы излучения необходимо рассчитывать с указанием системы использованных международно признанных единиц измерения при определенном пути введения.

13.1.3. Модуль 5

Если применимо, необходимо представить результаты клинических испытаний или привести в клинических обзорах (Модуль 2) обоснование их отсутствия.

13.2 Радиофармацевтические прекурсоры, используемые для введения радиоактивных меток

В случае радиофармацевтического прекурсора, предназначенного только для введения радиоактивных меток, прежде всего, необходимо представить информацию, которая будет касаться возможных последствий недостаточной эффективности введения радиоактивных меток или диссоциации in vivo конъюгата с радиоактивной меткой, т.е. вопросы, связанные с действием, которое оказывает на пациентов свободный радионуклид. В дополнение, также необходимо представить соответствующую информацию относительно факторов риска, т.е. радиоактивного воздействия на персонал больницы и окружающую среду.

В частности необходимо представить следующую информацию:

13.2.1. Модуль 3

Положения Модуля 3 должны применяться при регистрации радиофармацевтических прекурсоров, как указано выше (абзацы а-и), если применимо.

13.2.2. Модуль 4

Относительно токсичности при однократном и многократном введении необходимо представить результаты доклинических исследований, проведенные в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики.

Исследования на мутагенность радионуклидов не считаются применимыми в данном конкретном случае.

Необходимо представить информацию относительно химической токсичности и распределения соответствующего «холодного» (не содержащего радиоактивных веществ) нуклида.

13.2.3. Модуль 5

Клиническая информация, полученная в ходе клинических исследований с использованием прекурсора самого по себе, не считается значимой в случае радиофармацевтического прекурсора, предназначенного исключительно для введения радиоактивной метки.

Необходимо представить информацию, подтверждающую клиническую эффективность радиофармацевтического прекурсора при присоединении к молекулам соответствующего носителя.

14. Гомеопатические лекарственные препараты

14.1. Модуль 3.

а) Терминология.

Научное название на латинском языке гомеопатической фармацевтической субстанции, описанной в регистрационном досье, должно соответствовать научному названию на латинском языке монографии Фармакопеи Союза или, при отсутствии таковой, гомеопатической фармакопеи государств – членов Союза, или гомеопатической фармакопеи Германии, фармакопеи Франции и Европейской фармакопеи.

б) Контроль исходных материалов.

В материалах регистрационного досье должны быть приведены документы, подтверждающие соответствие качества всех компонентов препарата, включая гомеопатическую фармацевтическую субстанцию и вспомогательные вещества, требованиям приведенных в разделе

«Состав» ссылкам на монографии или нормативную документацию. Для гомеопатической фармацевтической субстанции – это монографии фармакопей Союза (при наличии) или государств – членов Союза или монографии гомеопатической фармакопеи Германии, или монографии Франции, или Европейской фармакопеи; для вспомогательных компонентов – нормативная документация или монографии фармакопей.

Основные требования по качеству должны применяться не только ко всем исходным материалам и сырью, но и промежуточным продуктам (разведениям субстанции), до конечного разведения, которое вводится в лекарственный препарат. В случае использования гомеопатической фармацевтической субстанции, содержащей сильнодействующее или ядовитое действующее вещество, содержание такого действующего вещества должно быть определено подходящим методом и соответствующим образом регламентировано (например, или двусторонним нормированием содержания такого действующего вещества или испытанием четвертого десятичного разведения). Как правило, разведение выше D4 десятичной шкалы и разведения сотенной шкалы не позволяют провести такую оценку.

В случае, если для производства гомеопатического лекарственного препарата используется разведение гомеопатической(-их) фармацевтической(их) субстанции(ий) их получают в соответствии с методами и способами, описанными в соответствующей монографии фармакопеи Союза или (при отсутствии), в монографии фармакопей государств – членов Союза, или монографии гомеопатической фармакопеи Германии, монографии Франции или Европейской фармакопеи и указывают шкалу и степень разведения.

в) Контрольные испытания лекарственного препарата.

К гомеопатическим лекарственным препаратам должны применяться основные требования по качеству, любые исключения заявителю необходимо обосновать.

В случае, если для производства гомеопатического лекарственного препарата используется гомеопатическая фармацевтическая субстанция, содержащая сильнодействующее или ядовитое действующее вещество, должны проводиться испытания с целью установления подлинности и количественного определения указанных веществ в гомеопатическом лекарственном препарате (если применимо). При наличии обоснования о невозможности количественного определения и (или) идентификации всех токсикологически значимых компонентов, например, из-за степени разведения в лекарственном препарате, качество необходимо подтвердить полной валидацией производственного процесса и процесса разведения. В случае, если для производства гомеопатического лекарственного препарата используется гомеопатическая фармацевтическая субстанция, не содержащая сильнодействующего или ядовитого действующего вещества, должны проводиться испытания с целью установления подлинности и количественного определения веществ согласно монографиям на гомеопатические фармацевтические субстанции конкретного наименования (если применимо).

г) Испытания на стабильность.

Необходимо подтвердить стабильность лекарственного препарата. Данные испытаний стабильности исходного гомеопатического материала, как правило, действительны для разведений и тритураций, приготовленных из данного материала. Если количественное определение или идентификация активного вещества невозможны из-за

степени разведения, могут рассматриваться данные испытаний стабильности лекарственной формы.

14.2. Модуль 4.

Данные доклинических исследований токсичности.

Отсутствие любой информации необходимо обосновать, например, обосновать, как может быть подтвержден допустимый уровень безопасности при отсутствии некоторых исследований.

Для новых гомеопатических лекарственных средств (матричных настоек, тритураций и других компонентов), не упоминаемых в фармакопеях и монографиях: обязательно представляются данные токсикологических исследований, обоснование подбора различных дозировок и последующие данные клинического исследования

14.3. Модуль 5.

Данные клинических исследований, применения в пострегистрационный период (при наличии).

Отсутствие любой информации необходимо обосновать, например, обосновать, как может быть подтвержден допустимый профиль эффективности и безопасности при отсутствии некоторых исследований.

Для гомеопатических лекарственных средств (матричных настоек, тритураций и других компонентов), не упоминаемых в фармакопеях и монографиях обязательно представляются данные клинических исследований (в соответствии с требованиями настоящего приложения), обоснование подбора различных дозировок.

Для гомеопатических лекарственных средств, имеющих многолетний опыт применения и включенных в фармакопеи: представляется обзор данных научной литературы об эффективности и

безопасности гомеопатического лекарственного средства в заявляемой области применения.

В ОХЛП и ИМП лекарственного препарата включается указание: «гомеопатический лекарственный препарат».

14.4. Упрощенное регистрационное досье для гомеопатических лекарственных препаратов.

Для регистрации гомеопатических лекарственных препаратов, удовлетворяющих всем следующим условиям предоставляется упрощенное досье:

а) предназначены для приема внутрь или для наружного, местного, ингаляционного применения;

б) на упаковке лекарственного препарата, ОХЛП или ИМП не приведено конкретного терапевтического показания к применению;

в) степень разведения является достаточной для того, чтобы гарантировать безопасность лекарственного препарата, в частности лекарственный препарат содержит не более чем 1/10 000 частей гомеопатической субстанции (настойки матричной гомеопатической) или содержит не более чем 1/100 от минимальной дозы, применяемой в аллопатии в отношении действующих веществ, наличие которых в лекарственном препарате требует отпуска по рецепту,

Доказательства терапевтической эффективности для данных гомеопатических лекарственных препаратов не требуется. Категория отпуска таких гомеопатических лекарственных препаратов устанавливается во время регистрации.

Заявка на проведение специальной, упрощенной процедуры регистрации может охватывать серию лекарственных препаратов, полученных из одной и той же гомеопатической фармацевтической субстанции или нескольких гомеопатических фармацевтических

субстанций, объединенных природой происхождения (например, животного, минерального или растительного происхождения).

Для того, чтобы подтвердить фармацевтическое качество и однородность препарата от серии к серии, заявка сопровождается регистрационным досье со следующими документами:

- приведенное в фармакопее научное название на латинском языке гомеопатической фармацевтической(их) субстанции(ий) с указанием шкалы и степени разведения, данные о путях введения, лекарственных формах и степени разведения, подлежащих регистрации;

- один или более макетов потребительской и первичной упаковки, а также ОХЛП и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) гомеопатических лекарственных препаратов, заявляемых на процедуру упрощенной регистрации;

- досье с описанием способа получения и контроля гомеопатической фармацевтической(их) субстанции(ий), сырья или видов сырья обоснование его (их) гомеопатического использования на основании соответствующей библиографии;

- описание производства и контроля для каждой лекарственной формы, описание шкалы, способа разведения (потенцирования);

- лицензия на производство лекарственных препаратов и документ, подтверждающий соответствие надлежащей производственной практике Союза;

- копии свидетельств о регистрации лекарственного препарата по упрощенной процедуре, полученных в других странах;

- данные о стабильности гомеопатического лекарственного препарата или гомеопатических лекарственных препаратов.

15. Лекарственный растительный препарат.

Регистрационное досье на регистрацию лекарственных растительных препаратов представляются в соответствии с требованиями данного раздела.

15.1. Модуль 3.

Положения Модуля 3, включая соответствие фармакопейным статьям (монографиям) Фармакопеи Союза или Фармакопеям государств – членов Союза, должны применяться при регистрации лекарственных растительных препаратов. Необходимо учитывать имеющиеся научные сведения на момент подачи заявки.

15.1.1. Субстанции растительного происхождения.

В рамках этого приложения термин «фармацевтическая субстанция растительного происхождения» считается более общим термином, объединяя в себе термины «лекарственное растительное сырье» и «продукт из лекарственного растительного сырья».

Для фармацевтической субстанции растительного происхождения, полученной после измельчения лекарственного растительного сырья, необходимо указывать биноминальное научное название производящего растения: родовое и видовое, разновидность и автора) на латинском языке, хемотип (при необходимости), источник происхождения (дикорастущее или культивируемое), морфологическую группу производящего растения, название (определение) субстанции растительного происхождения.

Для фармацевтической субстанции растительного происхождения, полученной после обработки лекарственного растительного сырья различными способами (экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование, ферментация и др.), необходимо указывать биноминальное научное название производящего

растения: родовое и видовое, разновидность и автора) на латинском языке, хемотип (при необходимости), источник происхождения (дикорастущее или культивируемое), морфологическую группу производящего растения, название (определение) субстанции растительного происхождения.

Раздел «Структура» для фармацевтической субстанции растительного происхождения, полученной после измельчения лекарственного растительного сырья, включает указание его категории (цельное, измельченное, порошок); для фармацевтической субстанции растительного происхождения, полученной после обработки лекарственного растительного сырья различными способами (экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование, ферментация и др.) включает указание агрегатного/физического состояния (например: экстракт сухой/густой/жидкий), описание компонентов с известным терапевтическим действием или маркеры (молекулярная формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, включая относительную и абсолютную пространственную структуру, молекулярную формулу и относительную молекулярную массу), а также другие компоненты.

Раздел о производителе лекарственного растительного сырья, должен содержать сведения: название, адрес и ответственность каждого поставщика, каждый производственный участок или лаборатория, задействованные в заготовке/производстве и контроле качества лекарственного растительного сырья.

Раздел о производителе продукта из лекарственного растительного сырья должен содержать сведения: название, адрес и ответственность каждого поставщика, каждый производственный участок или

лаборатория, задействованные в производстве и контроле качества продукта из лекарственного растительного сырья.

Раздел «Описание производственного процесса и его контроля» для лекарственного растительного сырья должен содержать сведения о процессе заготовки дикорастущего или культивируемого лекарственного растительного сырья (географический источник лекарственного растения, описание процесса культивирования) и способы его дальнейшей обработки (сбора, высушивания) и условий хранения. Для продукта из лекарственного растительного сырья необходимо представить сведения: о производственном процессе получения продукта, включая описание обработки, растворителей и реагентов, стадий очистки и, если применимо, стандартизации.

В отношении разработки производственного процесса необходимо представить резюме, в котором описывается разработка растительной(ых) субстанции(й). В отношении разработки производственного процесса продукта из лекарственного растительного сырья необходимо представить резюме, в котором описывается разработка продукта, учитывая предполагаемый путь введения лекарственного растительного препарата и его медицинское применение. Необходимо рассмотреть результаты, сравнительного фито-химического анализа лекарственного растительного сырья и продукта из лекарственного растительного сырья, если необходимо, с использованием библиографических данных.

При описании структуры и других характеристик растительного лекарственного сырья необходимо представить сведения о ботанической, макроскопической, микроскопической, фитохимической характеристиках и биологической активности, если необходимо.

При описании состава и других характеристик продукта из растительного лекарственного сырья необходимо представить сведения о фито- и физико-химических характеристиках и биологической активности продуктов растительного происхождения, если необходимо.

Следует представить спецификации для растительного лекарственного сырья и продуктов из растительного лекарственного сырья, если применимо.

Необходимо указать используемые аналитические методики для испытаний фармацевтической субстанции растительного происхождения, представить отчеты по их валидации (если они не являются фармакопейными), включая экспериментальные данные для аналитических методик, используемых для испытаний.

Данные анализа серий необходимо представить как описание серий и результатов анализов серий для субстанции растительного происхождения, включая таковые для фармакопейных субстанций.

Необходимо представить обоснование спецификаций субстанции растительного происхождения, если применимо.

Следует представить информацию о стандартных образцах и материалах, используемых для испытаний субстанции растительного происхождения.

Если монография на субстанцию растительного происхождения включена в Европейскую Фармакопею, заявитель может представить сертификат соответствия, выдаваемый Европейским директоратом по качеству лекарственных средств (при наличии).

15.1.2. Лекарственные растительные препараты.

Относительно разработки состава необходимо представить резюме, в котором описана разработка лекарственного растительного препарата, учитывая предполагаемый путь введения и использование.

Необходимо проанализировать данные по фитохимическому составу заявленного лекарственного растительного препарата, и данные приведенные в библиографических научных источниках.

Раздел «Описание производственного процесса и его контроля» для лекарственного растительного препарата должен содержать сведения о производственном процессе получения препарата, включая описание обработки, растворителей и реагентов, вспомогательных веществ, стадий очистки и, если применимо, стандартизации.

15.1.3 Модули 4 и 5.

Результаты доклинических (токсикологических и фармакологических) и клинических исследований;

В случае комбинированных растительных препаратов (включая комбинации с витаминами и (или) минералами), если отдельные компоненты комбинации изучены недостаточно, должны быть представлены данные по каждому отдельному компоненту комбинации.

15.2. Упрощенное регистрационное досье лекарственных растительных препаратов.

Упрощенное регистрационное досье на регистрацию лекарственных растительных препаратов предоставляется для лекарственных растительных препаратов в лекарственных формах настойки, экстракты и др., а также измельченных или порошкообразных, резано-прессованных частей растения и других препаратов при соблюдении следующих требований:

а) показания к применению соответствуют общеизвестным свойствам и составу лекарственного растения и предназначены для применения без контроля со стороны врача в целях профилактики или лечения;

б) при определенных общей характеристикой лекарственного препарата способах применения и дозах;

в) предназначены для приема внутрь, для наружного, местного и (или) ингаляционного применения;

г) безопасность применения лекарственного растительного препарата основывается на длительном опыте (не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения лекарственного растительного препарата не менее, чем в трех государствах – членах Союза);

д) маркировка и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) лекарственного растительного препарата должны содержать указания о том, что:

- препарат представляет собой лекарственный растительный препарат для применения по указанному назначению, основывающегося на опыте продолжительного применения; и

- потребитель должен проконсультироваться у врача или квалифицированного медицинского специалиста, если при применении лекарственного средства сохраняются симптомы или наблюдаются нежелательные реакции, не указанные в инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш).

При наличии в составе лекарственного растительного препарата витаминов или минералов упрощенная процедура регистрации проводится при условии, что представлены обоснованные данные, доказывающие, что действие витаминов или минералов является вспомогательным действию растительных активных ингредиентов, в отношении заявленных показаний к применению.

15.2.1. Модуль 2.

Библиографические данные или заключение специалиста, подготовившего разделы 2.4-2.4 модуля о том, что рассматриваемый лекарственный растительный препарат, или соответствующий препарат использовался в течение, не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения лекарственного растительного препарата во всех государствах – членах Союза.

15.2.2. Перечень документов упрощенного регистрационного досье.

Для того чтобы подтвердить, фармацевтическое качество и однородность препарата от серии к серии, заявление сопровождается регистрационным досье, состоящим из модулей 1-3 в соответствии с приложением 4-1. Вместо модулей 4-5 представляются копии библиографических источников и данных на которых основаны подготовленные специалистом обзоры в разделах 2.4-2.5 модуля 2 регистрационного досье.

16. Орфанные препараты (препараты, предназначенные для лечения редких заболеваний).

В случае орфанных препаратов могут применяться основные положения части II (исключительные обстоятельства). Заявитель должен обосновать в доклинических и клинических резюме причины, по которым невозможно представить полную информацию, и представить обоснование соотношения польза/риск для рассматриваемых орфанных препаратов.

Часть IV. Высокотехнологические лекарственные препараты.

17.1. Введение.

Для регистрационных досье высокотехнологических лекарственных препаратов необходимо соблюдать требования к формату (Модуль 1, 2, 3, 4 и 5), описанные в части I этого приложения.

Технические требования к Модулям 3, 4 и 5 необходимо применять к высокотехнологичным биологическим лекарственным препаратам, как описано в части I этого приложения. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам, описанные в разделах 17.3, 17.4 и 17.5 этой части, объясняют, как требования в части I применяются к высокотехнологическим лекарственным препаратам.

Ввиду специфической природы высокотехнологических лекарственных препаратов может применяться подход, основанный на анализе риска для определения объема необходимых сведений и требований к качеству, доклиническому и клиническому изучению, для их включения в регистрационное досье в соответствии с применимыми руководствами Союза или при их отсутствии – в соответствии с руководствами государств – членов Союза.

Анализ рисков может включать всю разработку. Факторы риска, которые могут рассматриваться, включают: происхождение клеток (аутологичные, аллогенные, ксеногенные), способность к пролиферации и/или дифференцировке, а также способность вызывать иммунный ответ, манипуляции с клетками, комбинация клеток с биоактивными молекулами или медицинскими изделиями, природа генотерапевтического лекарственного препарата, способность к репликации вирусов или размножению микроорганизмов, используемых in vivo, степень интеграции последовательностей нуклеиновых кислот или генов в геном, продолжительность

функционирования (существования), риск онкогенности и способ введения или использования.

Соответствующие имеющиеся неклинические и клинические данные или опыт с другими связанными высокотехнологическими лекарственными препаратами может также рассматриваться при анализе рисков.

Любое отклонение от требований этого приложения должно быть научно обосновано в Модуле 2 досье. Если проводится анализ рисков, описанный выше, он должен включаться и описываться в Модуле 2. В этом случае необходимо рассмотреть используемую методологию, характер выявленных рисков и влияние результатов подхода, основанного на анализе рисков на программу разработки и оценки лекарственного препарата. Также необходимо описать любые отклонения от требований этого приложения обусловленные результатами анализа рисков.

17.2. Определения.

17.2.1. Генотерапевтические лекарственные препараты.

Генотерапевтический лекарственный препарат – это биологический лекарственный препарат:

(а) содержащий активное вещество, содержащее или состоящее из рекомбинантной нуклеиновой кислоты, используемой или вводимой человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности;

(б) терапевтический, профилактический или диагностический эффекты которого напрямую обусловлены последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты, которую он содержит, или с продуктом генетической экспрессии этой последовательности.

Генотерапевтические лекарственные препараты не включают вакцины против инфекционных заболеваний.

17.2.2. Лекарственные препараты на основе соматических клеток

Лекарственный препарат на основе соматических клеток – это биологический лекарственный препарат:

(а) содержащий или состоящий из клеток или тканей, которые подвергались существенным манипуляциям, таким образом, что их биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства, значимые для клинического использования были изменены; или состоящий из клеток или тканей, которые не предназначены для применения с целью осуществления одних и тех же основных функций у реципиента и донора;

(б) применяемый у человека с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия, входящих в его состав клеток или тканей.

В рамках пункта (а) такие манипуляции как: разрезание, измельчение, придание формы, центрифугирование, обработка растворами антибиотиков или антисептиков, стерилизация, облучение, разделение клеток, их концентрирование или очистка, фильтрование, лиофилизация, замораживание, криоконсервация, витрификация, в частности, не рассматриваются как существенные манипуляции.

17.3. Специальные требования к Модулю 3.

17.3.1. Специальные требования для всех высокотехнологических лекарственных препаратов.

Необходимо представить описание системы прослеживаемости, которую заявитель обязуется установить и поддерживать, чтобы проследить источники получения (происхождения), производство,

упаковку, хранение, транспортировку и доставку в медицинскую организацию отдельного лекарственного препарата и его исходных материалов и сырья, включая все вещества, контактировавшие с содержащимися в нем клетками или тканями.

Система прослеживаемости должна дополнять и согласовываться с требованиями к системам прослеживаемости, государств – членов Союза относительно клеток и тканей человека.

17.3.2. Специальные требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам.

17.3.2.1. Введение: лекарственный препарат, активное вещество и исходные материалы.

17.3.2.1.1. Генотерапевтические лекарственные препараты, содержащие последовательность(и) рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм(ы) или вирус(ы).

Лекарственный препарат должен состоять из последовательности(ей) нуклеиновой кислоты или генетически модифицированного микроорганизма(ов) или вируса(ов), и быть упакован в первичную упаковку для медицинского использования. Лекарственный препарат может комбинироваться с медицинским изделием.

Активное вещество должно состоять из последовательности(ей) нуклеиновой кислоты или генетически модифицированного микроорганизма(ов) или вируса(ов).

17.3.2.1.2. Генотерапевтические лекарственные препараты, содержащие генетически модифицированные клетки.

Лекарственный препарат должен состоять из генетически модифицированных клеток, и быть упакован в первичную упаковку для

медицинского использования. Лекарственный препарат может комбинироваться с медицинским изделием.

Активное вещество должно состоять из клеток, генетически модифицированных одним из продуктов, описанных в разделе 17.3.2.1.1.

17.3.2.1.3. Для продуктов, состоящих из вирусов или вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, из которых получают вирусный вектор: главный банк (посевной материал) вирусного или плазмидного вектора, использующийся для трансфекции клеток-реципиентов (пакующих клеток), и главный банк линии клеток-реципиентов (клеточной пакующей линии).

17.3.2.1.4. Для продуктов, состоящих из плазмид, невирусных векторов и генетически модифицированного организма(ов), отличных от вирусов и вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, используемые для получения клеток-продуцентов: плазмиды, бактериальные клетки-хозяева и главный банк рекомбинантных микробных клеток.

17.3.2.1.5. Для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, т.е. исходные материалы для получения вектора, вектор и клетки человека и животных. Принципы надлежащей производственной практики должны применяться начиная с системы банков, используемой для производства вектора и далее до готового продукта.

17.3.2.2. Специальные требования.

В дополнение к требованиям, изложенным в разделе 3.2.1 и 3.2.2 части I этого приложения, должны применяться следующие требования:

а) информацию необходимо представить по всем исходным материалам, используемым для производства активного вещества, включая продукты, необходимые для генетической модификации клеток человека и животных и, если необходимо, последующего культивирования и консервирования генетически модифицированных клеток, учитывая возможное отсутствие этапов очистки;

б) для продуктов, содержащих микроорганизмы (в том числе вирусы), необходимо представить данные о генетической модификации, секвенировании, аттенуации микроорганизмов, тропизме для определенных типов тканей и клеток, зависимости свойств микроорганизмов от клеточного цикла, патогенности и характеристиках родительского штамма;

в) необходимо описать в соответствующих разделах досье производственные и родственные примеси и, в особенности, контаминирующие агенты в виде способных к репликации вирусов, если вектор должен быть неспособен к репликации;

г) для плазмид необходимо проводить количественное определение различных форм плазмид на протяжении срока годности продукта;

д) для генетически модифицированных клеток необходимо проводить тестирование характеристик клеток до и после генетической модификации, а также до и после какой-либо последующей процедуры заморозки/хранения.

Для генетически модифицированных клеток в дополнение к определенным требованиям к генотерапевтическим лекарственным препаратам следует применять требования к качеству для лекарственных препаратов на основе соматических клеток и препаратов тканевой инженерии (см. раздел 17.3.3.).

17.3.3. Специальные требования к соматотерапевтическим лекарственным препаратам и препаратам тканевой инженерии.

17.3.3.1. Введение: лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция и исходные материалы (вещества).

Лекарственный препарат должен состоять из фармацевтической субстанции, заключенной в первичную упаковку с целью предлагаемого медицинского применения, и в его окончательной комбинации, если это комбинированный высокотехнологичный лекарственный препарат.

Фармацевтическая субстанция должна состоять из клеток и (или) тканей, подвергнутых инженерии.

Дополнительные вещества (например, каркасы, матрицы, изделия, биоматериалы, биомолекулы и (или) прочие компоненты), которые комбинируются с подвергнутыми обработке клетками, вместе с которыми они образуют единое целое, являются исходными материалами, даже если не имеют биологического происхождения.

Материалы, использованные в производстве фармацевтической субстанции (например, питательная среда, факторы роста), которые не предназначены для включения в качестве компонента фармацевтической субстанции, являются сырьем.

17.3.3.2. Специальные требования.

В дополнение к требованиям, описанным в разделах 3.2.1 и 3.2.2 Части I настоящего Приложения, применяются следующие требования:

17.3.3.2.1. Исходные материалы.

(a) Необходимо представить резюме о получении, заготовке и испытании тканей и клеток человека, использованных в качестве исходных материалов. Необходимо представить обоснование, если в качестве исходных материалов использовались нездоровые клетки или ткани (например, раковые).

(б) Если популяции аллогенных клеток подверглись объединению, необходимо описать стратегию объединения и принять меры, обеспечивающие отслеживание.

(в) При валидации процесса производства, описании свойств фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, аналитических методик, использованных в разработке, составлении спецификаций и определении стабильности необходимо учитывать потенциальную вариабельность, обусловленную использованием тканей и клеток человека или животных.

(г) В отношении ксеногенных клеточных лекарственных препаратов необходимо представить сведения об источнике животных (например, географическое происхождение, животноводческое хозяйство, возраст), особых критериях приемлемости, мерах по предотвращению и наблюдению за инфекциями у животных-доноров, испытания животных на инфекционные агенты, включая вертикально передаваемые микроорганизмы и вирусы, и подтверждения пригодности условий содержания животных.

(д) В отношении клеточных лекарственных препаратов, полученных из генетически модифицированных животных, необходимо описать особые свойства клеток, обусловленные их генетической модификацией. Необходимо представить подробное описание метода создания и описания свойства трансгенных животных.

(е) В отношении генетически модифицированных клеток необходимо также учитывать требования, описанные в разделе 17.3.2.

(ж) Необходимо описать и обосновать условия испытания всех дополнительных веществ (каркасы, матрицы, изделия, биоматериалы, биомолекулы и (или) прочие компоненты), которые комбинировались с клетками, подвергнутыми инженерии.

(з) В отношении каркасов, матриц и изделий, подпадающих под определение медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия, необходимо представить сведения, перечисленные в разделе 17.3.4, требуемые для экспертизы комбинированных лекарственных препаратов для передовой терапии.

17.3.3.2.2. Производственный процесс

(а) В целях обеспечения однородности серий и процесса производства, функциональной целостности клеток в ходе производства и транспортировки (вплоть до момента применения или введения) и надлежащего состояния дифференцировки необходимо валидировать процесс производства.

(б) Если клетки напрямую выращены внутри или на матрице, каркасе или изделии, необходимо представить сведения о валидации процесса получения клеточной культуры с точки зрения роста клеток, функции и целостности такой комбинации.

17.3.3.2.3. Стратегия описания свойств и контроля качества.

(а) Необходимо представить соответствующие сведения об описании свойств популяции клеток или смеси клеток с точки зрения их подлинности, чистоты (например, наличия посторонних микробных агентов или клеточных контаминантов), жизнеспособности, активности, кариологии, туморогенности и пригодности для предлагаемого медицинского применения. Необходимо подтвердить генетическую стабильность клеток.

(б) Необходимо представить качественные и, по возможности, количественные сведения о производственных и родственных примесях, а также сведения обо всех материалах, которые могут привести к образованию продуктов деградации в ходе производства. Необходимо обосновать степень изучения примесей.

(в) Необходимо представить обоснование, что определенные испытания выпускающего контроля качества с фармацевтической субстанцией или лекарственным препаратом провести невозможно, но такое возможно с ключевыми промежуточными продуктами и (или) в рамках внутрипроизводственного контроля.

(г) Если в качестве компонентов клеточных лекарственных препаратов содержатся биологически активные молекулы (например, факторы роста, цитокины), необходимо описать их влияние и взаимодействие с другими компонентами фармацевтической субстанции.

(д) Если трехмерная структура является частью предполагаемой функции, то частью описания свойств таких клеточных лекарственных препаратов должны стать состояние дифференцировки, структурная и функциональная организация клеток и, если применимо, образующийся внеклеточный матрикс. При необходимости описание физико-химических свойств должны дополнять доклинические исследования.

17.3.3.2.4. Вспомогательные вещества.

В отношении вспомогательных веществ, использованных в соматотерапевтических лекарственных препаратах и препаратах тканевой инженерии (например, компоненты среды переноса), применяются требования к новым вспомогательным веществам, перечисленным в Части I настоящего Приложения, если данные о взаимодействии между клетками или тканями и вспомогательными веществами отсутствуют.

17.3.3.2.5. Исследования по разработке.

При описании программы разработки необходимо представить обоснование выбора материалов и процессов. В частности, необходимо проанализировать целостность популяции клеток в готовом лекарственном препарате.

17.3.3.2.6. Стандартные материалы.

Необходимо документировать и описать свойства стандартных образцов, значимых и специфичных для фармацевтической субстанции и (или) готового лекарственного препарата.

17.3.4. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам, содержащим медицинские изделия

17.3.4.1. Высокотехнологические лекарственные препараты, содержащие медицинские изделия.

Необходимо представить описание физических свойств и действие лекарственного препарата и описание методов его конструирования.

Необходимо описать взаимодействие и совместимость между генами, клетками и (или) тканями с одной стороны и структурными компонентами с другой.

17.3.4.2. Комбинированные высокотехнологические лекарственные препараты.

Под «комбинированным высокотехнологичным лекарственным препаратом» понимается высокотехнологичный лекарственный препарат, удовлетворяющий следующим условиям:

— он должен включать в качестве составной части препарата одно или более медицинских изделий в определении законодательства Союза о медицинских изделиях или одно или более активных имплантируемых медицинских изделий в определении законодательства Союза о медицинских изделиях и

— его клеточная или тканевая часть должна содержать жизнеспособные клетки или ткани или

— его клеточная или тканевая часть, содержащая нежизнеспособные клетки или ткани, должна в организме человека обладать способностью оказывать действие, которое можно

рассматривать в качестве первичного по отношению к упомянутым изделиям.

К клеточной или тканевой части комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата предъявляются специальные требования к соматотерапевтическим лекарственным препаратам и препаратам тканевой инженерии, представленные в разделе 17.3.3, если клетки подвергались генетической модификации, предъявляются специальные требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам, представленные в разделе 17.3.2.

Медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие могут являться составной частью фармацевтической субстанции. Если медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие объединяют с клетками в ходе производства, применения или введения лекарственного препарата, они признаются составной частью готового лекарственного препарата.

Необходимо представить сведения, затрагивающие медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие (являющиеся составной частью фармацевтической субстанции или лекарственного препарата), необходимые для экспертизы комбинированных высокотехнологичных лекарственных препаратов. К таким сведениям относятся:

(а) сведения о выборе и предполагаемой функции медицинского изделия или имплантируемого медицинского изделия и подтверждение совместимости изделия с другими компонентами препарата;

(б) подтверждение соответствия медицинского изделия ключевым требованиям, установленным законодательством Союза о медицинских изделиях, или соответствия активного имплантируемого

изделия ключевым требованиям, установленным законодательством Союза о медицинских изделиях;

(в) если применимо, подтверждение соответствия медицинского изделия или имплантируемого медицинского изделия требованиям о трансмиссивных губчатых энцефалопатиях;

(г) если применимо, результаты любой оценки медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия уведомленным лицом (notified body) в соответствии с законодательством Союза о медицинских изделиях.

Уведомленное лицо, проведшее оценку, упомянутую в пункте «г» настоящего раздела, должно по запросу уполномоченного органа, осуществляющего экспертизу заявления, представить все сведения, относящиеся к результатам оценки в соответствии с законодательством Союза о медицинских изделиях. К ним могут относиться сведения и документы, содержащиеся в оценке соответствия рассматриваемого заявления, при необходимости в целях изучения комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата как единого целого.

17.4. Специальные требования к Модулю 4.

17.4.1. Специальные требования для всех высокотехнологических лекарственных препаратов.

Ввиду уникальных и разнообразных структурных и биологических свойств высокотехнологичных лекарственных препаратов, требования Модуля 4 настоящего Приложения к фармакологическим и токсикологическим исследованиям лекарственных препаратов не всегда применимы. Технические требования разделов 17.4.1, 17.4.2 и 17.4.3 разъясняют, как выполнить требования Части I настоящего Приложения в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов. В соответствующих случаях, принимая во внимание особенности

высокотехнологичных лекарственных препаратов, установлены дополнительные требования к ним.

В доклиническом обзоре необходимо представить научное обоснование и анализ доклинической разработки и критериев выбора релевантных видов животных и моделей (in vitro и in vivo). Выбранные животные модели могут представлять собой иммунокомпрометированных, нокаутных, гуманизированных или трансгенных животных. Необходимо рассмотреть возможность использования гомологичных моделей (например, анализ клеток мыши у мышей) или моделей, имитирующих заболевание, особенно в исследованиях иммуногенности и иммунотоксичности.

В дополнение к требованиям Части I необходимо представить данные о безопасности, пригодности и биосовместимости всех структурных компонентов (например, матриц, каркасов и изделий) и любых дополнительных веществ (например, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов и химических веществ), содержащихся в лекарственном препарате. Необходимо учитывать их физические, механические, химические и биологические свойства.

17.4.2. Особые требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам.

Для определения объема и видов доклинических исследований, необходимых для надлежащего описания доклинической безопасности, следует учитывать дизайн и вид генотерапевтического лекарственного препарата.

17.4.2.1. Фармакология.

(a) Необходимо представить результаты исследований in vitro и in vivo эффектов, относящихся к заявленному показанию (т.е. фармакодинамические исследования механизма действия), в которых

использовались модели и подходящие виды животных, приспособленные для подтверждения того, что последовательность нуклеиновой кислоты достигает мишени (органа или клеток) и обеспечивает необходимую функцию (степень экспрессии и функциональной активности). Необходимо описать продолжительность функции последовательности нуклеиновой кислоты и предлагаемый режим дозирования в клинических исследованиях.

(б) Селективность мишени. Если генотерапевтический лекарственный препарат должен обладать селективностью или функциональностью, ограниченной мишенью, необходимо представить результаты исследований, подтверждающих специфичность и продолжительность функциональности и активности клеток- и тканей-мишеней.

17.4.2.2. Фармакокинетика.

(а) В исследованиях биораспределения необходимо изучить персистенцию, клиренс и мобилизацию. Дополнительно в них необходимо прояснить риск генеративной передачи.

(б) Если в регистрационном досье отсутствует обоснование, основанное на виде рассматриваемого лекарственного препарата, необходимо представить результаты исследований распространения и риска передачи третьим лицам, а также результаты оценки риска для окружающей среды.

17.4.2.3. Токсикология.

(а) Необходимо изучить токсичность готового генотерапевтического лекарственного препарата. Кроме того, в зависимости от вида лекарственного препарата, необходимо провести отдельное испытание фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, учитывая in vivo эффект продуктов экспрессии

последовательности нуклеиновой кислоты, не предназначенных для оценки их физиологической функции.

(б) Допускается объединить исследования токсичности при однократном введении с исследованиями фармакологической безопасности и фармакокинетическими исследованиями, например, в целях изучения персистенции.

(в) Если предполагается многократное введение лекарственного препарата человеку, необходимо представить результаты исследований токсичности при многократном введении. Способ и режим введения должны соответствовать таковым при клиническом применении. Если однократное введение может привести к длительной функциональности последовательности нуклеиновой кислоты у человека, может потребоваться проведение исследований токсичности при многократном введении. В зависимости от персистенции генотерапевтического лекарственного препарата и ожидаемых потенциальных рисков продолжительность исследований может превышать стандартные токсикологические исследования. Необходимо представить обоснование длительности исследований.

(г) Необходимо изучить генотоксичность. Однако стандартные исследования генотоксичности необходимо проводить лишь в случае испытания определенной примеси или компонента системы доставки.

(д) Необходимо изучить канцерогенность. Стандартные пожизненные исследования канцерогенности у крыс не требуются. Однако, в зависимости от вида лекарственного препарата, туморогенный потенциал необходимо изучить на подходящих моделях in vivo/in vitro.

(е) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность. Если в регистрационном досье отсутствует надлежащее обоснование,

основанное на виде рассматриваемого лекарственного препарата, необходимо представить результаты исследований изучения фертильности и общей репродуктивной функции. Необходимо представить результаты изучения эмбрио-фетальной и перинатальной токсичности, генеративной передачи.

(ж) Дополнительные токсикологические исследования.

– Исследования интеграции. В отношении всех генотерапевтических лекарственных препаратов необходимо представить результаты исследований их интеграции, если отсутствие таких результатов научно не обосновано, например, вследствие отсутствия проникновения последовательностей нуклеиновой кислоты в ядро клетки. Если по результатам исследований биораспределения обнаруживается риск генеративной передачи, в отношении генотерапевтических лекарственных препаратов, предположительно, не способных к интеграции, необходимо провести исследования интеграции.

– Иммуногенность и иммунотоксичность. Необходимо изучить потенциальные иммуногенные и иммунотоксичные эффекты.

17.4.3. Особые требования к соматотерапевтическим лекарственным препаратам на основе соматических клеток и препаратам тканевой инженерии.

17.4.3.1. Фармакология.

(а) В целях подтверждения механизма действия необходимо провести надлежащие исследования первичной фармакологии. Необходимо изучить взаимодействие клеточных лекарственных препаратов с окружающими тканями.

(б) Необходимо определить количество лекарственного препарата, необходимого для достижения желаемого

эффекта/эффективной дозы и, в зависимости от его вида, режим дозирования.

(в) В целях оценки потенциальных физиологических эффектов, которые не связаны с терапевтическим эффектом соматотерапевтического лекарственного препарата или препарата тканевой инженерии или дополнительных веществ, необходимо представить результаты исследования вторичной фармакологии, поскольку, помимо необходимых белков, могут образовываться биологически активные молекулы, или необходимые белки могут иметь нежелательные мишени.

17.4.3.2. Фармакокинетика.

(а) Стандартные фармакокинетические исследования для изучения абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции не требуются. Однако, если в регистрационном досье отсутствует надлежащее обоснование, основанное на виде рассматриваемого лекарственного препарата, необходимо изучить такие параметры, как жизнеспособность, долговечность, распределение, рост, дифференцировка и миграция.

(б) В отношении соматотерапевтических лекарственных препаратов и препаратов тканевой инженерии, вырабатывающих на постоянной основе активные биомолекулы, необходимо изучить распределение, продолжительность и объем экспрессии таких молекул.

17.4.3.3. Токсикология.

(а) Необходимо изучить токсичность готового лекарственного препарата. Необходимо рассмотреть возможность отдельного изучения фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, дополнительных веществ и всех производственных примесей.

(б) Продолжительность наблюдений может превышать таковые в стандартных токсикологических исследованиях, поэтому необходимо учитывать предполагаемый жизненный цикл лекарственного препарата, а также его фармакодинамические и фармакокинетические свойства. Необходимо представить обоснование длительности исследований.

(в) Стандартные исследования канцерогенности и генотоксичности не требуются, за исключением туморогенного потенциала готового лекарственного препарата.

(г) Необходимо изучить иммуногенный и иммунотоксический потенциал.

(д) В отношении клеточных лекарственных препаратов, содержащих клетки животных, необходимо изучить обусловленные ими вопросы безопасности, например, риск передачи человеку ксеногенных патогенов.

17.5. Специальные требования к Модулю 5.

17.5.1. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам.

17.5.1.1. Специальные требования настоящего раздела являются дополнительными к предъявляемым в Модуле 5 Части I настоящего Приложения.

17.5.1.2. Если для клинического применения высокотехнологичных лекарственных препаратов необходима специальная вспомогательная терапия или хирургические процедуры, весь комплекс терапевтических мероприятий необходимо изучить как единое целое. Необходимо представить сведения по стандартизации и оптимизации таких процедур в ходе клинической разработки.

Если медицинские изделия, использованные в ходе хирургических процедур для применения, имплантации или введения

высокотехнологичного лекарственного препарата, могут повлиять на эффективность и безопасность последнего, необходимо представить сведении о таких изделиях.

Необходимо предусмотреть отдельный анализ, направленный на оценку проведенных применения, имплантации, введения и последующего наблюдения. При необходимости следует представить план обучения медицинских работников процедурам использования, применения, имплантации и введения.

17.5.1.3. Учитывая, что в силу свойств высокотехнологичных лекарственных препаратов в ходе клинической разработки процесс их производства может претерпевать изменения, могут потребоваться дополнительные исследования, подтверждающие сопоставимость..

17.5.1.4. В ходе клинической разработки необходимо изучить риски, обусловленные потенциальными инфекционными агентами или использованием материала, полученного из животных источников, и описать меры, направленные на снижение таких рисков.

17.5.1.5. С помощью исследований по подбору дозы необходимо определить дозы и режим дозирования.

17.5.1.6. Эффективность по заявленным показаниям необходимо подтвердить соответствующими результатами клинических исследований, в которых использовались клинически значимые для предполагаемого применения конечные точки. При определенных клинических состояниях может потребоваться подтверждение долгосрочной эффективности. Необходимо представить стратегию оценки долгосрочной эффективности.

17.5.1.7. В плане управления рисками необходимо предусмотреть стратегию долгосрочного наблюдения за безопасностью и эффективностью.

17.5.1.8. Исследования безопасности и эффективности комбинированных лекарственных препаратов для передовой терапии необходимо планировать и проводить на целом комбинированном препарате.

17.5.2. Особые требования к генотерапевтическим лекарственным средствам.

17.5.2.1. Фармакокинетические исследования у человека.

В фармакокинетических исследованиях у человека необходимо учесть следующее:

(1) исследования распространения (shedding studies), направленные на изучение экскреции генотерапевтических лекарственных препаратов;

(2) исследования биораспределения;

(3) фармакокинетические исследования лекарственного препарата и продуктов экспрессии гена (например, экспрессированные белки или геномные сигнатуры).

17.5.2.2. Фармакодинамические исследования у человека.

В фармакодинамических исследованиях необходимо изучить экспрессию и функции последовательности нуклеиновой кислоты после введения генотерапевтического лекарственного препарата.

17.5.2.3. Исследования безопасности.

В исследованиях безопасности необходимо учесть следующее:

(1) возникновение векторов, способных к репликации;

(2) возникновение новых штаммов;

(3) реассортация существующих геномных последовательностей;

(4) опухолевая пролиферация вследствие вставочного мутагенеза.

17.5.3. Особые требования к лекарственным средствам на основе соматических клеток.

17.5.3.1. Лекарственные средства на основе соматических клеток, механизм действия которых основывается на выработке определенных активных биологических молекул.

Если механизмом действия соматотерапевтических лекарственных препаратов является продукция определенной(ых) активной(ых) биомолекул(ы) необходимо, по возможности, описать фармакокинетические свойства (особенно распределение, продолжительность и объем экспрессии) таких молекул.

17.5.3.2. Биологическое распределение, персистенция и долгосрочное приживление компонентов соматотерапевтических лекарственных препаратов.

В ходе клинической разработки необходимо изучить биораспределение, персистенцию и долгосрочное приживление компонентов соматотерапевтического лекарственного препарата.

17.5.3.3. Исследования безопасности.

В исследованиях безопасности необходимо учесть следующее:

(1) распределение и приживление после введения;

(2) эктопическое приживление;

(3) онкогенную трансформацию и соответствие свойствам соответствующей линии клеток/тканей.

17.5.4. Особые требования к препаратам тканевой инжении.

17.5.4.1. Фармакокинетические исследования.

Если стандартные фармакокинетические исследования для препаратов тканевой инженерии не значимы, то в ходе клинической

разработки необходимо изучить биораспределение, персистенцию и деградацию их компонентов.

17.5.4.2. Фармакодинамические исследования.

Дизайн фармакодинамических исследований должен основываться на особенности препаратов тканевой инженерии. Необходимо представить подтверждение «доказательства концепции» и кинетики препарата, требуемой для достижения предполагаемой регенерации, репарации или замены. Необходимо учитывать подходящие фармакодинамические маркеры, связанные с рассматриваемой функцией и структурой.

17.5.4.3. Исследования безопасности.

Следует руководствоваться требованиями раздела 17.5.3.3.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

З А Я В Л Е Н И Е
о регистрации лекарственного препарата (приведении регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза)

Дата поступления заявления «___» _____ 20__ года

№ _____

Торговое(ые) наименование(я) лекарственного препарата	
Активная фармацевтическая субстанция(и)	
Дозировка(и) или концентрация(и)	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения	
Заявитель	
Представитель заявителя	

Я гарантирую достоверность и несу ответственность за информацию, содержащуюся в представленных документах и данных, включенных регистрационного досье.

Я согласен, что в случае непредставления документов и данных, необходимых для восполнения регистрационного досье, в течение 90 дней, по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства в рассмотрении данного заявления будет отказано.

Я подтверждаю, что все данные в составе регистрационного досье получены в установленном порядке и не нарушают интеллектуальные права третьих лиц (пункты 4.3-4.4 Приложения к настоящему

Заявлению).

Я также подтверждаю, что все предусмотренные сборы (пошлины) оплачены (будут оплачены) в соответствии с требованиями законодательства.

Доверенность на осуществление юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения (пункт 4.1 Приложения к настоящему Заявлению).

От имени заявителя

_____

(подпись)

_____

(имя фамилия отчество)

_____

(должность)

М. П.

1. ОБЩИЕ ПУНКТЫ ЗАЯВЛЕНИЯ

1.1.. Это заявление подается в соответствии с нижеследующим:

1.1.1. Заявление подано по процедуре взаимного признания:

референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
дата регистрации	
номер регистрационного удостоверения	
должна быть представлена копия регистрационного удостоверения	
идентификационный номер заявления на регистрацию	
государства признания, в которых данный лекарственный препарат уже зарегистрирован (при наличии)	

торговые наименования в государствах признания (в случае отличия торгового наименования от зарегистрированного в референтном государстве), где лекарственный препарат уже зарегистрирован	
дата регистрации в государствах признания, если лекарственный препарат зарегистрирован	
номер регистрационного удостоверения в государствах признания	
указать иные государства – члены для подачи заявки (при наличии)	
торговые наименования в государствах признания (в случае отличия торгового наименования от зарегистированного в референтном государстве) и (или) государств признания (если применимо))	

1.1.2. Заявление подано по децентрализованной процедуре:

идентификационный номер заявки	
референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
указать государства признания для подачи заявки	
торговые наименования в государствах признания (в случае различий торговых наименований с референтным государством)	

1.1.3. Заявление подано о приведении регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза по процедуре взаимного признания:

референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
дата регистрации	

номер регистрационного удостоверения	
должна быть представлена копия регистрационного удостоверения	
идентификационный номер заявления на приведение регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза	
государства – члены Союза, в которых данный лекарственный препарат уже зарегистрирован (при наличии)	
торговые наименования в государствах признания, где лекарственный препарат уже зарегистрирован (в случае отличия торгового наименования от наименования, зарегистрированного в референтном государстве)	
дата регистрации в государствах признания, если лекарственный препарат зарегистрирован	
номер регистрационного удостоверения в государствах признания	

Примечание. *Раздел должен быть заполнен для любого заявления, включая заявления, на которые есть ссылки в этом разделе.*

В случае предоставления заявления на соответствующий тип лекарственного препарата, оставшиеся разделы заявления, касающиеся других лекарственных препаратов, не заполняются.

☐ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ биологический лекарственный препарат **☐ Другой лекарственный препарат**

☐ Новая активная фармацевтическая субстанция (далее - АФС)

Примечание*.Сведения об АФС в Реестре Союза или в национальных реестрах государств – членов Союза отсутствуют.*

☐ Известное АФС

Примечание. *Сведения об АФС в Реестре Союза или национальных реестрах государств – членов имеются*

☐ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ Однокомпонентный **☐ Многокомпонентный**

Оригинальный лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а) – член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

Референтный лекарственный препарат, который использовался в исследованиях эквивалентности (если таковые проводились):

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а)-член(-ы) Союза, где	

зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
привести обоснования использования референтного препарата при его отличии от оригинального препарата	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам Союза по выбору референтного лекарственного препарата	

Примечание. *Раздел необходимо заполнять для каждого лекарственного препарата, который использовался в исследованиях эквивалентности.*

☐ БИОПОДОБНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ (БИОАНАЛОГ)

Оригинальный биологический лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а)-член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

Референтный биологический лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения,	

государство(-а)-член(-ы) Союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам Союза по выбору референтного лекарственного препарата	
различия по сравнению с референтным биологическим лекарственным препаратом (если таковые имеются):	☐ различия в исходном(ых) материале(ах); ☐ различия в производственном процессе; ☐ другие показания к применению; ☐ различия в лекарственной форме; ☐ другая(ие) дозировка(и) ☐ (количественные изменения АФС); ☐ другой способ(ы) введения; ☐ другие отличия _____ _____

☐ ГИБРИДНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Оригинальный лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государства-члены Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	
Различия по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом:	☐ изменения активной фармацевтической субстанции ☐ другая лекарственная форма; ☐ другая(ие) дозировка(и) (количественные изменения АФС); ☐ другой способ(ы) введения;

	☐ другая фармакокинетика (включая другую биодоступность); ☐ другое показание к применению; ☐ другие отличия _____ _____

☐ КОМБИНИРОВАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ Известная комбинация **☐ Новая комбинация**

Оригинальный лекарственный препарат (в случае известной комбинации):

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а)-член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

☐ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ С ХОРОШО ИЗУЧЕННЫМ МЕДИЦИНСКИМ ПРИМЕНЕНИЕМ

☐ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЛИ ПРЕКУРСОР

Радиофармацевтический набор ☐
Прекурсор радионуклида ☐

Источник радионуклида (первичный и вторичный) (при наличии)	
Генератор	

☐ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ Новый гомеопатический препарат, не включенный в фармакопеи и монографии

☐ Гомеопатический препарат, включенный в фармакопеи и монографии

☐ РАСТИТЕЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ ИЗМЕНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ТРЕБУЮТ НОВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Отметить необходимое:

☐ **Изменения активных фармацевтических субстанций, которые не расцениваются как новая АФС:**

☐ замена химической АФС другой солью (эфиром, комплексом, производным) с той же самой активной функциональной частью молекулы действующего вещества, отвечающей за терапевтический эффект, при отсутствии значимых различий в эффективности/безопасности;

☐ замена другим изомером, иной смесью изомеров, смесью отдельных изомеров (например, рацемата на единственный энантиомер) при отсутствии значимых различий в эффективности/безопасности;

☐ замена биологической АФС на другую с несколько измененной молекулярной структурой при отсутствии существенных различий по эффективности и (или) безопасности, за исключением изменений АФС сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа человека;

☐ модификации вектора, используемого для получения антигена или исходного материала, включая новый главный банк клеток из другого источника при отсутствии значимых различий в эффективности/безопасности;

☐ новый лиганд или связывающий механизм радиофармацевтического препарата при отсутствии значимых различий в эффективности/безопасности;

☐ изменение экстрагента (растворителя) или соотношения лекарственного растительного сырья и фармацевтической субстанции растительного происхождения при отсутствии значимых различий в эффективности/безопасности.

☐ **Изменения дозировки, лекарственной формы и способа применения:**

☐ изменение биодоступности;

☐ изменение фармакокинетики;

☐ изменение или добавление новой дозировки/активности;

☐ изменение или добавление новой лекарственной формы;

☐ изменение или добавление нового пути введения.

Лекарственный препарат, зарегистрированный в референтном государстве _____, в который вносятся

соответствующие изменения

торговое наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения дата регистрации	
номер(а) регистрационного удостоверения	

☐ ОРФАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Присвоен ли лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата в государствах-членах Союза или за его пределами

☐ Нет ☐ В процессе рассмотрения ☐ Да

дата	
номер регистрационного удостоверения орфанного лекарственного препарата	
Государство(-а) – член(-ы) Союза и/или иные государства, присвоившее данному лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата	

Отказано в присвоении статуса орфанного лекарственного препарата

дата	
номер решения	
Заявление на присвоение статуса отозвано	
дата	

Приложите копию документа, подтверждающего присвоение лекарственному препарату статуса орфанного препарата (при наличии) (пункт 4.2 Приложения к настоящему Заявлению).

2. ОСОБЫЕ ПУНКТЫ ЗАЯВЛЕНИЯ

2.1. Наименование и код АТХ	
2.1.1. Наименование лекарственного препарата	
2.1.2. Наименование АФС или состав (указать)	

Примечание. *только одно наименование должно быть приведено в таком порядке: международное непатентованное наименование (далее – МНН)* Фармакопея Союза, фармакопеи государств – членов (или ведущие фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Союза), общепринятое или группировочное наименование, научное (химическое) название.*

** Наименование АФС необходимо указывать по ее рекомендованному МНН с указанием его солей или гидратной формы, если необходимо*

2.1.3. Фармакотерапевтическая группа (используйте действующий код АТХ)

Код АТХ	
Группа	

Если код АТХ не присвоен, укажите, было ли подано заявление на присвоение кода АТХ

2.2. Дозировка, лекарственная форма и упаковка, путь введения, вместимость первичной упаковки, число единиц дозирования в упаковке

2.2.1. Дозировка и лекарственная форма
(используйте перечень стандартных терминов Номенклатуры лекарственных форм Союза)

Лекарственная форма	
Дозировка(-и) или концентрация(-и)	
2.2.2. Путь(-и) введения (используйте перечень стандартных терминов Номенклатуры лекарственных форм Союза)	
2.2.3. Упаковка: первичная и вторичная упаковка, промежуточная упаковка (при наличии), укупорочная	

система и устройства для ввода, включая описание материала, из которого они изготовлены (используйте перечень стандартных терминов Номенклатуры лекарственных форм Союза)	

Для каждого вида упаковки укажите:

2.2.3.1. Число единиц дозирования в упаковке.

2.2.3.2. Предлагаемый срок хранения.

2.2.3.3. Предлагаемый срок хранения (после первого вскрытия первичной или промежуточной упаковки).

2.2.3.4. Предлагаемый срок хранения (после восстановления/растворения или разведения).

2.2.3.5. Предлагаемые условия хранения.

2.2.3.6. Предлагаемые условия хранения после первого вскрытия упаковки (первичной или промежуточной).

2.2.4. Информация по устройствам для ввода

2.3. Категория отпуска

2.3.1. Предлагаемая категория отпуска:

☐ по рецепту
☐ без рецепта
☐ в условиях стационара

2.4. Держатель регистрационного удостоверения

2.4.1. Держатель регистрационного удостоверения :

наименование юридического лица,	
юридический адрес	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

2.4.2. Представитель держателя регистрационного удостоверения (лицо, выступающее от имени держателя регистрационного удостоверения - заявитель):

наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица	
телефон/факс	
электронная почта	

При заполнении данного пункта приложите доверенность на совершение

юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения (пункт 4.1 Приложения к настоящему Заявлению).

2.4.3. Представитель заявителя (лицо, выступающее от имени заявителя) после регистрации лекарственного препарата, если они отличаются от определенных в пункте 2.4.2:

фамилия, имя, отчество представителя заявителя или наименование юридического лица	
юридический адрес юридического лица	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

При заполнении данного пункта приложите доверенность (пункт 4.1 Приложения к настоящему Заявлению).

2.4.4. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения, ответственное за фармаконадзор в государствах-членах Союза:

фамилия, имя уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор	
наименование юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
юридический адрес юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
страна	
круглосуточный телефон/факс	
электронная почта	

Укажите место регистрации и фактическое место жительства уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор

Реквизиты мастер-файла фармаконадзора: Номер: Адрес нахождения:

2.4.5. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения в государстве-члене Союза для осуществления фармаконадзора, если оно отличается от указанного в пункте 2.4.4:

фамилия, имя, отчество уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор	
наименование юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
адрес юридического лица	
страна	
круглосуточный телефон/факс	
электронная почта	

Укажите место регистрации и фактическое место жительства контактного лица по фармаконадзору в государстве-члене Союза, телефон.

2.5. Производитель лекарственного препарата

2.5.1. Производитель(-и), который(-ые) отвечает(-ют) за выпускающий контроль качества серий лекарственного препарата (как указано в общей характеристике лекарственного препарата, листке-вкладыше и, при необходимости, в маркировке)

наименование юридического лица	
адрес места осуществления деятельности	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

2.5.2. Лаборатория страны-производителя по контролю качества препаратов крови и вакцин, ответственная за контроль качества/выпуск серии

наименование лаборатории	
адрес места осуществления	

деятельности	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

2.5.3. Организация, ответственная за работу с рекламациями в рамках Союза (для каждого государства-члена - при наличии)

наименование юридического лица	
местонахождение юридического лица	
страна	
круглосуточный телефон/факс	
электронная почта	

2.5.4. Производитель(-и) лекарственного препарата и производственная(-ые) площадка(-и):

Все производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата (включая растворители) с указанием этапа производства

Наименование стадии производственного процесса* наименование юридического лица*	
адрес места осуществления деятельности*	
Страна*	
телефон/факс*	
электронная почта*	

*Указанные поля заполняются для каждой стадии производственного процесса (приложите схему, включающую последовательность и действия для различных производственных площадок, вовлеченных в процесс производства, включая выпускающий контроль)

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики (далее - GMP) Союза уполномоченным органом государства-члена Союза?

☐ Нет ☐ Да

Если да, укажите:

дату последней инспекции GMP	

наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
категорию проверяемых лекарственных препаратов и АФС	
заключение:	соответствует GMP: ☐ Нет ☐ Да
Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики (далее - GMP) Союза уполномоченным органом другого государства? ☐ Нет ☐ Да Если да, укажите:	
дату последней инспекции GMP	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
категорию проверяемых лекарственных препаратов и АФС	
заключение:	соответствует GMP: ☐ Нет ☐ Да

2.5.5. Производитель(и) АФС и производственные площадки

Все производственные площадки, участвующие в процессе производства каждой АФС с указанием этапа производства. Для биологических лекарственных препаратов должны быть перечислены все площадки, осуществляющие хранение главного и рабочего банков клеток, и площадки, осуществляющие приготовление рабочего банка клеток.

Наименование стадии производственного процесса активная фармацевтическая субстанция	
наименование юридического лица, фамилия, имя, отчество физического лица – индивидуального предпринимателя	

адрес места осуществления деятельности	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

Для каждой АФС приложите заявление уполномоченного лица производителя согласно пункту 4.5 Приложения к настоящему Заявлению (приложите схему, включающую последовательность и действия для различных производственных площадок, вовлеченных в процесс производства, включая выпускающий контроль).

Проводилась ли инспекция площадки АФС на соблюдение требований Правил надлежащей производственной практики Союза уполномоченным органом государства-члена Союза:

☐ Нет ☐ Да

Выдан ли сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи для АФС?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Наименование активной фармацевтической субстанция	
наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица - предпринимателя (производителя)	
номер сертификата соответствия	
дата последнего пересмотра	

Проводилась ли инспекция площадки АФС на соблюдение требований надлежащей производственной практики (далее - GMP) Союза уполномоченным органом другого государства?

☐ Нет ☐ Да

Если да, укажите:

дату последней инспекции GMP	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
номер документа о соответствии	

заключение:	соответствует GMP: ☐ Нет ☐ Да

Будет ли использован мастер-файл производителя АФС в составе регистрационного досье:

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Наименование активной фармацевтической субстанции	
Наименование держателя мастер файла производителя АФС	
наименование производителя АФС, если отличается от держателя мастер файла производителя АФС	
дата последнего пересмотра	

Выдан ли сертификат на мастер-файл на вакцинный антиген (далее - МФВА), который используется в этом досье, или подано заявление на его получение?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Наименование вакцинного антигена	
наименование производителя вакцинного антигена (владельца сертификата на ***МФВА***)	
номер заявки (сертификата)	
дата подачи (если на рассмотрении)	
дата утверждения или последнего пересмотра (если имеется)	

2.5.6. Контрактные исследовательские организации, привлекаемые к клиническому(им) исследованию(ям) для определения биодоступности и (или) биоэквивалентности, или те, которые привлекались для валидации процессов производства препаратов крови

Для каждой контрактной исследовательской организации укажите, где проводилось аналитические испытания и где осуществлялся сбор клинических данных, а также:

название исследования	
код протокола	
номер EudraCT (при наличии)	
Номер ClinicalTrials.gov (при наличии)	
наименование контрактной исследовательской организации	
Адрес контрактной исследовательской организации	
телефон/факс	
электронная почта	

2.6. Качественный и количественный состав лекарственного препарата

2.6.1. Качественный и количественный состав лекарственного препарата (АФС и вспомогательные вещества):

Необходимо указать, на какую единицу состав (на единицу дозированной формы, на единицу объема, на единицу массы и др.).

Перечислите АФС отдельно от вспомогательных веществ:

№ п/п	Наименование АФС*	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Ссылка/ моно-графия
№ п/п	Наименование вспомогательного(ых) вещества(в)	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Ссылка/ моно-графия

Примечание. ** Одно наименование для каждого АФС необходимо указать в такой последовательности: МНН**, Фармакопея Союза (или ведущие фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Союза), общепринятое или группировочное наименование, научное (химическое) название.*

*** Наименование АФС необходимо указывать по его рекомендованному ВОЗ МНН с указанием его солей или гидратной формы, если необходимо.*

Сведения об избытке указывать в столбцах о составе не допускается, их необходимо изложить ниже:

Активная(ые) фармацевтическая(ие) субстанция(и)	
вспомогательное(ые) вещество(а)	

2.6.2. Перечень материалов животного и (или) человеческого происхождения, входящих в состав лекарственного препарата или используемых в процессе его производства

ОТСУТСТВУЮТ ☐

Название	**Функция**			**От животных, восприимчивых к ТГЭ[3]**	**Другие животные**	**Человеческого происхождения**	**Сертификат соответствия Европейской фармакопеи относительно ТГЭ[3] (укажите номер)**
	АФС	ВВ[1]	Р[2]				
1							
2							
3							
и т.д.							

Указать наличие сертификата соответствия Европейской фармакопеи относительно ТГЭ[3] или документа, выданного уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья относительно регистрации в стране (по результатам клинического и лабораторного контроля) случаев ТГЭ[3]

---

[1] *ВВ – вспомогательное вещество (включая исходные материалы, которые используются в производстве АФС/вспомогательного вещества).*

[2] *Р - реагент/среда культивирования (включая используемые для приготовления главного и рабочего банков клеток).*

[3] *ТГЭ – трансмиссивная губчатая энцефалопатия.*

2.6.3. Выдан ли сертификат на мастер-файл на плазму (далее - МФП), который используется в данном досье, или подано заявление на его получение?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

вещество (субстанция) со ссылкой на МФП			
Функция	**АФС**	**ВВ[1]**	**Р[2]**
наименование владельца/заявителя МФП			
номер сертификата/заявки			
дата подачи заявки (если на рассмотрении)			
дата утверждения или последнего пересмотра (если сертификат имеется)			

_____

[1] *ВВ - вспомогательное вещество (включая исходные материалы, которые используются в производстве АФС/вспомогательного вещества).*

[2] *Р - реагент/среда культивирования (включая используемые для приготовления главного и рабочего банков клеток).*

2.6.4. Содержит ли или состоит ли лекарственный препарат из генетически модифицированных организмов (ГМО)?

☐ Нет ☐ Да

Если да, то соответствует ли препарат установленным требованиям?

Сделайте необходимую ссылку

☐ Нет ☐ Да

3. ДРУГИЕ СВЕДЕНИЯ

3.1. Охраняются ли интеллектуальные права на лекарственный препарат патентами, действующими на территории государства-члена Союза:

☐ Нет ☐ Да

Если да, то приведите такую информацию:

Номер патента	**Действителен на территории государства-члена**	**Дата выдачи**	**Действует до**	**Владелец патента**

Для регистрации лекарственных препаратов (приведении регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза), имеющих патент, выданный в соответствии с законодательством государства – члена Союза, заявитель подает заверенную им копию такого патента или лицензионного соглашения, которое дает право на производство и продажу зарегистрированного лекарственного препарата. Заявители предоставляют письмо, в котором указывается, что интеллектуальные права третьих лиц, защищенные патентом или переданные по лицензии, не нарушаются в связи с регистрацией лекарственного препарата.

3.2. Зарегистрирован ли товарный знак в государстве(ах)-члене(ах) Союза?

☐ Нет ☐ Да

Если да, то приведите такую информацию:

Номер свидетельства	**Действителен на территории государства-члена**	**Дата выдачи**	**Действует до**	**Правообладатель**

Приложить заверенную заявителем копию действующего на территории государства-члена Союза свидетельства о регистрации товарного знака**.**
Если заявитель не является правообладателем, то приложить заверенную заявителем копию лицензионного договора или подтверждение государственной регистрации предоставления права использования товарного знака**.**

3.3. Зарегистрирован ли лекарственный препарат в стране производителя:

☐ Нет ☐ Да

Зарегистрирован ли лекарственный препарат в других странах:

☐ Нет ☐ Да

3.4. Была ли проведена предварительная научная консультация относительно данного лекарственного препарата в государстве(ах)-члене(ах) Союза:

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Государство-член Союза	
дата проведения	
Отметка о наличии заключения в составе досье	

Была ли проведена предварительная научная консультация относительно данного лекарственного препарата в Экспертном комитете по лекарственным средствам при Комиссии?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

дата проведения	
Отметка о наличии заключения в составе досье	

3.5. Информация об отказах, отзывах и приостановлении действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата в стране производителя и других странах.

Если да:

Вид ограничения	Причина	Страна	Срок	Дата
…				
…				
…				

4. Приложения к заявлению:

4.1. Доверенность на осуществление юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения и заявителя (если применимо).

4.2. Копия документа, подтверждающего орфанный статус лекарственного препарата.

4.3. Копия действующих патентов на территории государств(а) – членов(-а) Союза в отношении регистрируемого лекарственного препарата.

4.4. Письменное подтверждение заявителя, что регистрация лекарственного

препарата не нарушает интеллектуальных прав третьих лиц.

4.5. Копия действующего на территории государства – члена Союза свидетельства о регистрации товарного знака

4.6. Заявление уполномоченного лица по контролю качества о соответствии производства требованиям GMP Союза и руководствам по надлежащей практике в отношении исходных материалов для каждой производственной площадки, используемой в процессе производства лекарственного препарата и АФС, включая площадки, на которых осуществляется контроль качества/контроль в процессе производства.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2-1

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

З А Я В Л Е Н И Е
о перерегистрации лекарственного препарата

Дата поступления заявления «___» _____ 20__ года

№ _____

Торговое(ые) наименование(я) лекарственного препарата	
Активная фармацевтическая субстанция(и)	
Дозировка(и) или концентрация(и)	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения	
Заявитель	
Представитель заявителя	
Данные регистрационного удостоверения	
Номер регистрационного удостоверения	
Дата регистрации	
Номер НД	

Я гарантирую достоверность и несу ответственность за информацию, содержащуюся в представленных документах и данных, включенных регистрационного досье.

Я согласен, что в случае непредставления документов и данных, необходимых для восполнения регистрационного досье, в течение 30 дней, по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства в рассмотрении данного заявления будет отказано.

Я подтверждаю, что все данные в составе регистрационного досье получены в установленном порядке и не нарушают интеллектуальные права третьих лиц (пункты 4.3-4.4 Приложения к настоящему Заявлению).

Я также подтверждаю, что все предусмотренные сборы (пошлины) оплачены (будут оплачены) в соответствии с требованиями законодательства.

Доверенность на осуществление юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения (пункт 4.1 Приложения к настоящему Заявлению).

От имени заявителя

_____
(подпись)

_____
(имя фамилия отчество)

_____

(должность)

М. П.

1. ОБЩИЕ ПУНКТЫ ЗАЯВЛЕНИЯ О ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

1.1.. Это заявление подается в соответствии с нижеследующим:

1.1.1. Заявление подано по процедуре взаимного признания:

референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
дата регистрации	
номер регистрационного удостоверения	
копия регистрационного удостоверения	
идентификационный номер заявки	

указать иные государства – члены для подачи заявки (при наличии)	
торговые наименования в государствах признания (в случае отличия торгового наименования от зарегистированного в референтном государстве)	
1.1.2. Заявление подано по децентрализованной процедуре:	
идентификационный номер заявки	
референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
указать государства признания для подачи заявки	
торговые наименования в государствах признания (в случае различий торговых наименований с референтным государством)	

Примечание. *Раздел должен быть заполнен для любого заявления, включая заявления, на которые есть ссылки в этом разделе.*

2. УТВЕРЖДЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИЛИ ИЗМЕНЕНИЯ, НАХОДЯЩИЕСЯ НА РАССМОТРЕНИИ, КОТОРЫЕ БЫЛИ С МОМЕНТА ВЫДАЧИ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№ п/п	**Дата представления**	**Дата утверждения изменения**	**Тип изменения (вид процедуры), краткое описание изменения**

В случае предоставления заявления на соответствующий **ниже приведенный** тип **лекарственного препарата**, оставшиеся разделы заявления, касающиеся других типов лекарственных препаратов, не

заполняются.

☐ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ **биологический лекарственный препарат**	☐ **Другой лекарственный препарат**
☐ **Новая активная фармацевтическая субстанция (далее - АФС)** ***Примечание****. Сведения об АФС в Реестре Союза или в национальных реестрах государств – членов Союза отсутствуют.*	
☐ **Известное АФС** ***Примечание.*** *Сведения об АФС в Реестре Союза или национальных реестрах государств – членов имеются*	

☐ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ **Однокомпонентный** ☐ **Многокомпонентный**

Оригинальный лекарственный препарат:	
наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а) – член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	
Референтный лекарственный препарат, который использовался в исследованиях эквивалентности (если таковые проводились):	
наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а)-член(-ы) Союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
привести обоснования использования	

референтного препарата при его отличии от оригинального препарата	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам Союза по выбору референтного лекарственного препарата	

Примечание. *Раздел необходимо заполнять для каждого лекарственного препарата, который использовался в исследованиях эквивалентности.*

☐ БИОПОДОБНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ (БИОАНАЛОГ)

Оригинальный биологический лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а)-член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

Референтный биологический лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а)-член(-ы) Союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам Союза по выбору референтного лекарственного препарата	

различия по сравнению с референтным биологическим лекарственным препаратом (если таковые имеются):	☐ различия в исходном (ых) материале (ах); ☐ различия в производственном процессе; ☐ другие показания к применению; ☐ различия в лекарственной форме; ☐ другая(ие) дозировка(и) ☐ (количественные изменения АФС); ☐ другой способ(ы) введения; ☐ другие отличия _____ _____

☐ ГИБРИДНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Оригинальный лекарственный препарат:	
наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а)-член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	
Различия по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом:	☐ изменения активной фармацевтической субстанции ☐ другая лекарственная форма; ☐ другая(ие) дозировка(и) (количественные изменения АФС); ☐ другой способ(ы) введения; ☐ другая фармакокинетика (включая другую биодоступность); ☐ другое показание к применению; ☐ другие отличия _____ _____

☐ КОМБИНИРОВАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ **Известная комбинация** ☐ **Новая комбинация**

Оригинальный лекарственный препарат (в случае известной комбинации):

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а)-член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

☐ **ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ С ХОРОШО ИЗУЧЕННЫМ МЕДИЦИНСКИМ ПРИМЕНЕНИЕМ**

☐ **РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЛИ ПРЕКУРСОР**

Радиофармацевтический набор ☐
Прекурсор радионуклида ☐

Источник радионуклида (первичный и вторичный) (при наличии)	
Генератор	

☐ **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ**

☐ **Новый гомеопатический препарат, не включенный в фармакопеи и монографии**

☐ **Гомеопатический препарат, включенный в фармакопеи и монографии**

☐ **РАСТИТЕЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ**

☐ **ОРФАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ**

Присвоен ли лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата в государствах-членах Союза или за его пределами

☐ Нет ☐ В процессе рассмотрения ☐ Да

дата	
номер регистрационного удостоверения орфанного лекарственного препарата	
Государство(-а) – член(-ы) Союза и/или иные государства, присвоившее данному лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата	
Отказано в присвоении статуса орфанного лекарственного препарата	
дата	
номер решения	
Заявление на присвоение статуса отозвано	
дата	
Приложите копию документа, подтверждающего присвоение лекарственному препарату статуса орфанного препарата (при наличии) (пункт 4.2 Приложения к настоящему Заявлению).	

3. ОСОБЫЕ ПУНКТЫ ЗАЯВЛЕНИЯ О ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

3.1. Наименование и код АТХ	
3.1.1. Наименование лекарственного препарата	
3.1.2. Наименование АФС или состав (указать)	

Примечание. *только одно наименование должно быть приведено в таком порядке: международное непатентованное наименование (далее – МНН)* Фармакопея Союза, фармакопеи государств – членов (или ведущие фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Союза), общепринятое или группировочное наименование, научное (химическое) название.*

** Наименование АФС необходимо указывать по ее рекомендованному МНН с указанием его солей или гидратной формы, если необходимо*

3.1.3. Фармакотерапевтическая группа (используйте действующий код АТХ)

Код АТХ	
Группа	

Если код АТХ не присвоен, укажите, было ли подано заявление на присвоение кода АТХ

3.2. Дозировка, лекарственная форма и упаковка, путь введения, вместимость первичной упаковки, число единиц дозирования в упаковке

3.2.1. Дозировка и лекарственная форма
(используйте перечень стандартных терминов Номенклатуры лекарственных форм Союза)

Лекарственная форма	
Активная(-ые) фармацевтическая(-ие) субстанция(-и)	
Дозировка(-и) или концентрация(-и)	
3.2.2. Путь(-и) введения (используйте перечень стандартных терминов Номенклатуры лекарственных форм Союза)	
3.2.3. Упаковка: первичная и вторичная упаковка, промежуточная упаковка (при наличии), укупорочная система и устройства для ввода, включая описание материала, из которого они изготовлены (используйте перечень стандартных терминов Номенклатуры лекарственных форм Союза)	

Для каждого вида упаковки укажите:
3.2.3.1. Число единиц дозирования в упаковке.
3.2.3.2. Предлагаемый срок хранения.
3.2.3.3. Предлагаемый срок хранения (после первого вскрытия первичной или промежуточной упаковки).
3.2.3.4. Предлагаемый срок хранения (после восстановления/растворения или разведения).
3.2.3.5. Предлагаемые условия хранения.
3.2.3.6. Предлагаемые условия хранения после первого вскрытия упаковки (первичной или промежуточной).

3.2.4. Информация по устройствам для ввода

3.3. Категория отпуска

3.3.1. Предлагаемая категория отпуска:

☐ по рецепту
☐ без рецепта
☐ в условиях стационара

3.4. Держатель регистрационного удостоверения
3.4.1. Держатель регистрационного удостоверения :

наименование юридического лица,	
юридический адрес	
страна	
телефон/факс	

электронная почта	

3.4.2. Представитель держателя регистрационного удостоверения (лицо, выступающее от имени держателя регистрационного удостоверения - заявитель):

наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица	
телефон/факс	
электронная почта	

При заполнении данного пункта приложите доверенность на совершение юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения (пункт 4.1 Приложения к настоящему Заявлению).

3.4.3. Представитель заявителя (лицо, выступающее от имени заявителя) после регистрации лекарственного препарата, если они отличаются от определенных в пункте 2.4.2:

фамилия, имя, отчество представителя заявителя или наименование юридического лица	
юридический адрес юридического лица	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

При заполнении данного пункта приложите доверенность (пункт 4.1 Приложения к настоящему Заявлению).

3.4.4. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения, ответственное за фармаконадзор:

фамилия, имя уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор	
наименование юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
юридический адрес юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
страна	
круглосуточный телефон/факс	
электронная почта	

Укажите место регистрации и фактическое место жительства уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения,

ответственного за фармаконадзор

Мастер-файл фармаконадзора: Номер: Адрес нахождения:

3.4.5. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения в государстве-члене Союза для осуществления фармаконадзора, если оно отличается от указанного в пункте 3.4.4:

фамилия, имя, отчество уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор	
наименование юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
адрес юридического лица	
страна	
круглосуточный телефон/факс	
электронная почта	

Укажите место регистрации и фактическое место жительства уполномоченного лица в государстве-члене Союза для осуществления фармаконадзора, телефон.

3.5. Производитель лекарственного препарата

3.5.1. Производитель(-и), который(-ые) отвечает(-ют) за выпускающий контроль качества серий лекарственного препарата (как указано в общей характеристике лекарственного препарата, листке-вкладыше и, при необходимости, в маркировке)

наименование юридического лица	
адрес места осуществления деятельности	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

3.5.2. Лаборатория страны-производителя по контролю качества препаратов крови и вакцин, ответственная за контроль качества/выпуск серии

наименование лаборатории	
адрес места осуществления деятельности	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

3.5.3. Организация, ответственная за работу с рекламациями в рамках Союза (для каждого государства-члена - при наличии)

наименование юридического лица	
местонахождение юридического лица	
страна	
круглосуточный телефон/факс	
электронная почта	

3.5.4. Производитель(-и) лекарственного препарата и производственная(-ые) площадка(-и):

Все производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата (включая растворители) с указанием этапа производства

Наименование стадии производственного процесса* наименование юридического лица*	
адрес места осуществления деятельности*	
Страна*	
телефон/факс*	
электронная почта*	

*Указанные поля заполняются для каждой стадии производственного процесса (приложите схему, включающую последовательность и действия для различных производственных площадок, вовлеченных в процесс производства, включая выпускающий контроль)

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики (далее - GMP) Союза уполномоченным органом государства-члена Союза?

☐ Нет ☐ Да

Если да, укажите:

дату последней инспекции GMP	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
категорию проверяемых лекарственных препаратов и АФС	
заключение:	соответствует GMP: ☐ Нет ☐ Да
Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований	

надлежащей производственной практики (далее - GMP) Союза уполномоченным органом другого государства? ☐ Нет ☐ Да Если да, укажите:	
дату последней инспекции GMP	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
категорию проверяемых лекарственных препаратов и АФС	
заключение:	соответствует GMP: ☐ Нет ☐ Да

3.5.5. Производитель(и) АФС и производственные площадки

Все производственные площадки, участвующие в процессе производства каждой АФС с указанием этапа производства. Для биологических лекарственных препаратов должны быть перечислены все площадки, осуществляющие хранение главного и рабочего банков клеток, и площадки, осуществляющие приготовление рабочего банка клеток.

Наименование стадии производственного процесса активная фармацевтическая субстанция	
наименование юридического лица, фамилия, имя, отчество физического лица – индивидуального предпринимателя	
адрес места осуществления деятельности	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

Для каждой АФС приложите заявление уполномоченного лица производителя согласно пункту 4.5 Приложения к настоящему Заявлению (приложите схему, включающую последовательность и действия для различных производственных площадок, вовлеченных в процесс производства, включая выпускающий контроль).

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований GMP Союза уполномоченным органом государства-члена Союза:

☐ Нет ☐ Да

Выдан ли сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи для АФС?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Наименование активной фармацевтической субстанция	
наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица - предпринимателя (производителя)	
номер документа о соответствии	
дата последнего пересмотра	

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики (далее - GMP) Союза уполномоченным органом другого государства?

☐ Нет ☐ Да

Если да, укажите:

дату последней инспекции GMP	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
номер документа о соответствии	
заключение:	соответствует GMP: ☐ Нет ☐ Да

Будет ли использован мастер-файл производителя АФС в составе регистрационного досье:

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Наименование активной фармацевтической субстанции	
Наименование держателя мастер файла производителя АФС	
наименование производителя АФС, если отличается от держателя мастер файла производителя АФС	
дата последнего пересмотра	

Выдан ли сертификат на мастер-файл на вакцинный антиген (далее - МФВА), который используется в этом досье, или подано заявление на его получение?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Наименование вакцинного антигена	
наименование производителя вакцинного антигена (владельца сертификата на ***МФВА***)	
номер заявки (сертификата)	
дата подачи (если на рассмотрении)	
дата утверждения или последнего пересмотра (если имеется)	

3.5.6. Контрактные исследовательские организации, привлекаемые к клиническому(им) исследованию(ям) для определения биодоступности и (или) биоэквивалентности, или те, которые привлекались для валидации процессов производства препаратов крови

Для каждой контрактной исследовательской организации укажите, где проводилось аналитические испытания и где осуществлялся сбор клинических данных, а также:

название исследования	
код протокола	
номер EudraCT (при наличии)	
Номер ClinicalTrials.gov (при наличии)	
наименование контрактной исследовательской организации	
Адрес контрактной исследовательской организации	
телефон/факс	
электронная почта	

3.6. Качественный и количественный состав лекарственного препарата

3.6.1. Качественный и количественный состав лекарственного препарата (АФС и вспомогательные вещества):

Необходимо указать, на какую единицу состав (на единицу дозированной формы, на единицу объема, на единицу массы и др.).

Перечислите АФС отдельно от вспомогательных веществ:

№ п/п	Наименование АФС*	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Ссылка /монография
№ п/п	Наименование вспомогательного(ых) вещества(в)	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Ссылка /монография

Примечание. ** Одно наименование для каждого АФС необходимо указать в такой последовательности: МНН**, Фармакопея Союза (или ведущие фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Союза), общепринятое или группировочное наименование, научное (химическое) название.*
*** Наименование АФС необходимо указывать по его рекомендованному ВОЗ МНН с указанием его солей или гидратной формы, если необходимо.*

Сведения об избытке указывать в столбцах о составе не допускается, их необходимо изложить ниже:

Активная(ые) фармацевтическая(ие) субстанция(и)	
вспомогательное(ые) вещество(а)	

3.6.2. Перечень материалов животного и (или) человеческого происхождения, входящих в состав лекарственного препарата или используемых в процессе его производства

ОТСУТСТВУЮТ ☐

Название	**Функция**			**От животных, восприимчивых к ТГЭ[3]**	**Другие животные**	**Человеческого происхождения**	**Сертификат соответствия Европейской фармакопеи относительно ТГЭ[3] (укажите номер)**
	АФС	ВВ[1]	Р[2]				
1							
2							
3							
и т.д.							

Указать наличие сертификата соответствия Европейской фармакопеи относительно ТГЭ[3] или документа, выданного уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья относительно регистрации в стране (по результатам клинического и лабораторного контроля) случаев ТГЭ[3]

_____

[1]*ВВ – вспомогательное вещество (включая исходные материалы, которые используются в производстве АФС/вспомогательного вещества).*

[2]*Р - реагент/среда культивирования (включая используемые для приготовления главного и рабочего банков клеток).*

[3]*ТГЭ – трансмиссивная губчатая энцефалопатия.*

3.6.3. Выдан ли сертификат на мастер-файл на плазму (далее - МФП), который используется в данном досье, или подано заявление на его получение?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

вещество (субстанция) со ссылкой на МФП			
Функция	**АФС**	**ВВ[1]**	**Р[2]**
наименование владельца/заявителя МФП			
номер сертификата/заявки			
дата подачи заявки (если на рассмотрении)			
дата утверждения или последнего пересмотра (если сертификат имеется)			

_____

[1]*ВВ - вспомогательное вещество (включая исходные материалы, которые используются в производстве АФС/вспомогательного вещества).*

[2]*Р - реагент/среда культивирования (включая используемые для приготовления главного и рабочего банков клеток).*

3.6.4. Содержит ли или состоит ли лекарственный препарат из генетически модифицированных организмов (ГМО)?

☐ Нет ☐ Да

Если да, то соответствует ли препарат установленным требованиям?

Сделайте необходимую ссылку

☐ Нет ☐ Да

4. ДРУГИЕ СВЕДЕНИЯ

4.1. Охраняются ли интеллектуальные права на лекарственный препарат патентами, действующими на территории государства-члена Союза:

☐ Нет ☐ Да

Если да, то приведите такую информацию:

Номер патента	Действителен на территории государства-члена	Дата выдачи	Действует до	Владелец патента

Для регистрации лекарственных препаратов, которые основываются на объектах интеллектуальной собственности или имеют отношение к объектам интеллектуальной собственности, на которые в соответствии с законодательством государства – члена Союза выдан патент, заявитель подает заверенную им копию действующего патента на территории государства – члена Союза или лицензионного соглашения, которая дает право на производство и продажу зарегистрированного лекарственного препарата,. Заявители предоставляют письмо, в котором указывается, что интеллектуальные права третьих лиц, защищенные патентом или переданные по лицензии, не нарушаются в связи с регистрацией лекарственного препарата.

4.2. Зарегистрирован ли товарный знак в государстве(ах) – члене(ах) Союза?

☐ Нет ☐ Да

Если да, то приведите такую информацию:

Номер	Действителен	Дата	Действует	Право-

свидетельства	на территории государства-члена	выдачи	до	обладатель

Приложить заверенную заявителем копию действующего на территории государства – члена Союза свидетельства о регистрации товарного знака**.**

Если заявитель не является правообладателем, то приложить заверенную заявителем копию лицензионного договора или подтверждение государственной регистрации предоставления права использования товарного знака**.**

4.3. Зарегистрирован ли лекарственный препарат в стране производителя:

☐ Нет ☐ Да

Зарегистрирован ли лекарственный препарат в других странах:

☐ Нет ☐ Да

3.4. Была ли проведена предварительная научная консультация относительно данного лекарственного препарата в государстве(ах) – члене(ах) Союза:

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Государство – член Союза	
дата проведения	
Отметка о наличии заключения в составе досье	

Была ли проведена предварительная научная консультация относительно данного лекарственного препарата в Экспертном комитете по лекарственным средствам при Комиссии?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

дата проведения	
Отметка о наличии заключения в составе досье	

4.5. Информация об отказах, отзывах и приостановлении действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата в стране производителя и других странах.

Если да:

Вид ограничения	Причина	Страна	Срок	Дата
…				
…				
…				

5. Приложения к заявлению:

5.1. Доверенность на осуществление юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения и заявителя (если применимо).

5.2. Копия решения о присвоении лекарственному препарату статуса орфанного лекарственного препарата.

5.3. Копия действующих патентов на территории государств(а) – членов(-а) Союза.

5.4. Письменное подтверждение заявителя, что регистрация лекарственного препарата не нарушает интеллектуальных прав третьих лиц.

5.5. Копия действующего на территории государства – члена Союза свидетельства о регистрации товарного знака

5.6. Заявление уполномоченного лица по контролю качества о соответствии производства требованиям GMP Союза и руководствам по надлежащей практике в отношении исходных материалов для каждой производственной площадки, используемой в процессе производства лекарственного препарата и АФС, включая площадки, на которых осуществляется контроль качества/контроль в процессе производства.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2-2

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

З А Я В Л Е Н И Е
о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата

Дата поступления заявления «___» _____ 20__ года

№ _____

Торговое(ые) наименование(я) лекарственного препарата	
Активная фармацевтическая субстанция(и)	
Дозировка(и) или концентрация(и)	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения	
Заявитель	
Представитель заявителя	
Данные регистрационного удостоверения	
Номер регистрационного удостоверения	
Дата регистрации	
Номер НД	

Я гарантирую достоверность и несу ответственность за информацию, содержащуюся в представленных документах и данных, включенных регистрационного досье.

Я согласен, что в случае непредставления документов и данных, необходимых для восполнения регистрационного досье, в течение 30 дней, по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства в рассмотрении данного заявления будет

отказано.

Я подтверждаю, что все данные в составе регистрационного досье получены в установленном порядке и не нарушают интеллектуальные права третьих лиц (пункты 4.3-4.4 Приложения к настоящему Заявлению).

Я также подтверждаю, что все предусмотренные сборы (пошлины) оплачены (будут оплачены) в соответствии с требованиями законодательства.

Доверенность на осуществление юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения (пункт 4.1 Приложения к настоящему Заявлению).

От имени заявителя

_____

(подпись)

_____

(имя фамилия отчество)

_____

(должность)

М. П.

1. ОБЩИЕ ПУНКТЫ ЗАЯВЛЕНИЯ О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ

1.1.. Это заявление подается в соответствии с нижеследующим:

1.1.1. Заявление подано по процедуре взаимного признания:

референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
дата регистрации	
номер регистрационного удостоверения	
копия регистрационного	

удостоверения	
идентификационный номер заявки	
указать иные государства – члены для подачи заявки (при наличии)	
торговые наименования в государствах признания (в случае отличия торгового наименования от зарегистированного в референтном государстве)	
1.1.2. Заявление подано по децентрализованной процедуре:	
идентификационный номер заявки	
референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
указать государства признания для подачи заявки	
торговые наименования в государствах признания (в случае различий торговых наименований с референтным государством)	

Примечание. *Раздел должен быть заполнен для любого заявления, включая заявления, на которые есть ссылки в этом разделе.*

2. ПЕРЕЧЕНЬ ВНОСИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

№ п/п	**Наименование изменения**	**Тип изменения**	**Краткое описание**

В случае предоставления заявления на соответствующий **ниже приведенный** тип **лекарственного препарата**, оставшиеся разделы заявления, касающиеся других типов лекарственных препаратов, не заполняются.

☐ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ **биологический лекарственный препарат**	☐ **Другой лекарственный препарат**
☐ **Новая активная фармацевтическая субстанция (далее - АФС)** ***Примечание****. Сведения об АФС в Реестре Союза или в национальных реестрах государств – членов Союза отсутствуют.*	
☐ **Известное АФС** ***Примечание.*** *Сведения об АФС в Реестре Союза или национальных реестрах государств – членов имеются*	

☐ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ **Однокомпонентный** ☐ **Многокомпонентный**

Оригинальный лекарственный препарат:	
наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а) – член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	
Референтный лекарственный препарат, который использовался в исследованиях эквивалентности (если таковые проводились):	
наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а) – член(-ы) Союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
привести обоснования использования референтного препарата при его отличии	

от оригинального препарата	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам Союза по выбору референтного лекарственного препарата	

Примечание. *Раздел необходимо заполнять для каждого лекарственного препарата, который использовался в исследованиях эквивалентности.*

☐ БИОПОДОБНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ (БИОАНАЛОГ)

Оригинальный биологический лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а) – член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

Референтный биологический лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а)-член(-ы) Союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам Союза по выбору референтного лекарственного препарата	
различия по сравнению с	☐ различия в исходном (ых) материале

референтным биологическим лекарственным препаратом (если таковые имеются):	(ах); ☐ различия в производственном процессе; ☐ другие показания к применению; ☐ различия в лекарственной форме; ☐ другая(ие) дозировка(и) ☐ (количественные изменения АФС); ☐ другой способ(ы) введения; ☐ другие отличия _____ _____

☐ ГИБРИДНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Оригинальный лекарственный препарат:	
наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а) – член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	
Различия по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом:	☐ изменения активной фармацевтической субстанции ☐ другая лекарственная форма; ☐ другая(ие) дозировка(и) (количественные изменения АФС); ☐ другой способ(ы) введения; ☐ другая фармакокинетика (включая другую биодоступность); ☐ другое показание к применению; ☐ другие отличия _____ _____

☐ КОМБИНИРОВАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ Известная комбинация ☐ Новая комбинация

Оригинальный лекарственный препарат (в случае известной комбинации):

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство(-а) – член(-ы) Союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

☐ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ С ХОРОШО ИЗУЧЕННЫМ МЕДИЦИНСКИМ ПРИМЕНЕНИЕМ

☐ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЛИ ПРЕКУРСОР

Радиофармацевтический набор ☐
Прекурсор радионуклида ☐

Источник радионуклида (первичный и вторичный) (при наличии)	
Генератор	

☐ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ Новый гомеопатический препарат, не включенный в фармакопеи и монографии

☐ Гомеопатический препарат, включенный в фармакопеи и монографии

☐ РАСТИТЕЛЬНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

☐ ОРФАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Присвоен ли лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата в государствах – членах Союза или за его пределами

☐ Нет ☐ В процессе рассмотрения ☐ Да

дата	
номер регистрационного удостоверения орфанного лекарственного препарата	
Государство(-а) – член(-ы) Союза и/или иные	

государства, присвоившее данному лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата	
Отказано в присвоении статуса орфанного лекарственного препарата	
дата	
номер решения	
Заявление на присвоение статуса отозвано	
дата	
Приложите копию документа, подтверждающего присвоение лекарственному препарату статуса орфанного препарата (при наличии) (пункт 4.2 Приложения к настоящему Заявлению).	

3. ОСОБЫЕ ПУНКТЫ ЗАЯВЛЕНИЯ

3.1. Наименование и код АТХ	
3.1.1. Наименование лекарственного препарата	
3.1.2. Наименование АФС или состав (указать)	

Примечание. *только одно наименование должно быть приведено в таком порядке: международное непатентованное наименование (далее – МНН)* Фармакопея Союза, фармакопеи государств – членов (или ведущие фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Союза), общепринятое или группировочное наименование, научное (химическое) название.*

** Наименование АФС необходимо указывать по ее рекомендованному МНН с указанием его солей или гидратной формы, если необходимо*

3.1.3. Фармакотерапевтическая группа (используйте действующий код АТХ)

Код АТХ	
Группа	

Если код АТХ не присвоен, укажите, было ли подано заявление на присвоение кода АТХ

3.2. Дозировка, лекарственная форма и упаковка, путь введения, вместимость первичной упаковки, число единиц дозирования в упаковке

3.2.1. Дозировка и лекарственная форма

(используйте перечень стандартных терминов Номенклатуры лекарственных форм Союза)

Лекарственная форма	
Активная(-ые) фармацевтическая(-ие)	

субстанция(-и)	
Дозировка(-и) или концентрация(-и)	
3.2.2. Путь(-и) введения (используйте перечень стандартных терминов Номенклатуры лекарственных форм Союза)	
3.2.3. Упаковка: первичная и вторичная упаковка, промежуточная упаковка (при наличии), укупорочная система и устройства для ввода, включая описание материала, из которого они изготовлены (используйте перечень стандартных терминов Номенклатуры лекарственных форм Союза)	

Для каждого вида упаковки укажите:

3.2.3.1. Число единиц дозирования в упаковке.

3.2.3.2. Предлагаемый срок хранения.

3.2.3.3. Предлагаемый срок хранения (после первого вскрытия первичной или промежуточной упаковки).

3.2.3.4. Предлагаемый срок хранения (после восстановления/растворения или разведения).

3.2.3.5. Предлагаемые условия хранения.

3.2.3.6. Предлагаемые условия хранения после первого вскрытия упаковки (первичной или промежуточной).

3.2.4. Информация по устройствам для ввода

3.3. Категория отпуска

3.3.1. Предлагаемая категория отпуска:

☐ по рецепту
☐ без рецепта
☐ в условиях стационара

3.4. Держатель регистрационного удостоверения

3.4.1. Держатель регистрационного удостоверения:

наименование юридического лица,	
юридический адрес	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

3.4.2. Представитель держателя регистрационного удостоверения (лицо, выступающее от имени держателя регистрационного удостоверения - заявитель):

наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица	
телефон/факс	

электронная почта	

При заполнении данного пункта приложите доверенность на совершение юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения (пункт 4.1 Приложения к настоящему Заявлению).

3.4.3. Представитель заявителя (лицо, выступающее от имени заявителя) после регистрации лекарственного препарата, если они отличаются от определенных в пункте 2.4.2:

фамилия, имя, отчество представителя заявителя или наименование юридического лица	
юридический адрес юридического лица	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

При заполнении данного пункта приложите доверенность (пункт 4.1 Приложения к настоящему Заявлению).

3.4.4. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения, ответственное за фармаконадзор:

фамилия, имя уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор	
наименование юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
юридический адрес юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
страна	
круглосуточный телефон/факс	
электронная почта	

Укажите место регистрации и фактическое место жительства уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор

Мастер-файл фармаконадзора: Номер: Адрес нахождения:

3.4.5. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения в государстве-члене Союза для осуществления фармаконадзора, если оно отличается от указанного в пункте 3.4.4:

фамилия, имя, отчество уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор	
наименование юридического лица (держателя	

регистрационного удостоверения)	
адрес юридического лица	
страна	
круглосуточный телефон/факс	
электронная почта	

Укажите место регистрации и фактическое место жительства уполномоченного лица в государстве-члене Союза для осуществления фармаконадзора, телефон.

3.5. Производитель лекарственного препарата

3.5.1. Производитель(-и), который(-ые) отвечает(-ют) за выпускающий контроль качества серий лекарственного препарата (как указано в общей характеристике лекарственного препарата, листке-вкладыше и, при необходимости, в маркировке)

наименование юридического лица	
адрес места осуществления деятельности	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

3.5.2. Лаборатория страны-производителя по контролю качества препаратов крови и вакцин, ответственная за контроль качества/выпуск серии

наименование лаборатории	
адрес места осуществления деятельности	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

3.5.3. Организация, ответственная за работу с рекламациями в рамках Союза (для каждого государства-члена - при наличии)

наименование юридического лица	
местонахождение юридического лица	
страна	
круглосуточный телефон/факс	
электронная почта	

3.5.4. Производитель(-и) лекарственного препарата и производственная(-ые) площадка(-и):

Все производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата (включая растворители) с указанием этапа производства

Наименование стадии производственного	

процесса* наименование юридического лица*	
адрес места осуществления деятельности*	
Страна*	
телефон/факс*	
электронная почта*	

*Указанные поля заполняются для каждой стадии производственного процесса (приложите схему, включающую последовательность и действия для различных производственных площадок, вовлеченных в процесс производства, включая выпускающий контроль)

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики (далее – GMP) Союза уполномоченным органом государства – члена Союза?

☐ Нет ☐ Да

Если да, укажите:

дату последней инспекции GMP	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
категорию проверяемых лекарственных препаратов и АФС	
заключение:	соответствует GMP: ☐ Нет ☐ Да

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики (далее – GMP) Союза уполномоченным органом другого государства?

☐ Нет ☐ Да

Если да, укажите:

дату последней инспекции GMP	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
категорию проверяемых лекарственных препаратов и АФС	

заключение:	соответствует GMP: ☐ Нет ☐ Да

3.5.5. Производитель(и) АФС и производственные площадки

Все производственные площадки, участвующие в процессе производства каждой АФС с указанием этапа производства. Для биологических лекарственных препаратов должны быть перечислены все площадки, осуществляющие хранение главного и рабочего банков клеток, и площадки, осуществляющие приготовление рабочего банка клеток.

Наименование стадии производственного процесса активная фармацевтическая субстанция	
наименование юридического лица, фамилия, имя, отчество физического лица – индивидуального предпринимателя	
адрес места осуществления деятельности	
страна	
телефон/факс	
электронная почта	

Для каждой АФС приложите заявление уполномоченного лица производителя согласно пункту 4.5 Приложения к настоящему Заявлению (приложите схему, включающую последовательность и действия для различных производственных площадок, вовлеченных в процесс производства, включая выпускающий контроль).

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований GMP Союза уполномоченным органом государства-члена Союза:

☐ Нет ☐ Да

Выдан ли сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи для АФС?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Наименование активной фармацевтической субстанция	
наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица - предпринимателя (производителя)	
номер документа о соответствии	
дата последнего пересмотра	

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики (далее – GMP) Союза уполномоченным органом другого государства?

☐ Нет ☐ Да

Если да, укажите:

дату последней инспекции GMP	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
номер сертификата соответствия	
заключение:	соответствует GMP: ☐ Нет ☐ Да

Будет ли использован мастер-файл производителя АФС в составе регистрационного досье:

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Наименование активной фармацевтической субстанции	
Наименование держателя мастер файла производителя АФС	
наименование производителя АФС, если отличается от держателя мастер файла производителя АФС	
дата последнего пересмотра	

Выдан ли сертификат на мастер-файл на вакцинный антиген (далее – МФВА), который используется в этом досье, или подано заявление на его получение?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

Наименование вакцинного антигена	
наименование производителя вакцинного антигена (владельца сертификата на ***МФВА***)	
номер заявки (сертификата)	
дата подачи (если на рассмотрении)	
дата утверждения или последнего пересмотра (если имеется)	

3.5.6. Контрактные исследовательские организации, привлекаемые к клиническому(им) исследованию(ям) для определения биодоступности и (или) биоэквивалентности, или те, которые привлекались для валидации процессов производства препаратов

крови

Для каждой контрактной исследовательской организации укажите, где проводилось аналитические испытания и где осуществлялся сбор клинических данных, а также:

название исследования	
код протокола	
номер EudraCT (при наличии)	
Номер ClinicalTrials.gov (при наличии)	
наименование контрактной исследовательской организации	
Адрес контрактной исследовательской организации	
телефон/факс	
электронная почта	

3.6. Качественный и количественный состав лекарственного препарата

3.6.1. Качественный и количественный состав лекарственного препарата (АФС и вспомогательные вещества):

Необходимо указать, на какую единицу состав (на единицу дозированной формы, на единицу объема, на единицу массы и др.).

Перечислите АФС отдельно от вспомогательных веществ:

№ п/п	Наименование АФС*	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Ссылка /моно-графия
№ п/п	Наименование вспомогательного(ых) вещества(в)	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Ссылка /моно-графия

Примечание. ** Одно наименование для каждого АФС необходимо указать в такой последовательности: МНН**, Фармакопея Союза (или ведущие фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Союза), общепринятое или*

группировочное наименование, научное (химическое) название.
*** Наименование АФС необходимо указывать по его рекомендованному ВОЗ МНН с указанием его солей или гидратной формы, если необходимо.*

Сведения об избытке указывать в столбцах о составе не допускается, их необходимо изложить ниже:

Активная(ые) фармацевтическая(ие) субстанция(и)	
вспомогательное(ые) вещество(а)	

3.6.2. Перечень материалов животного и (или) человеческого происхождения, входящих в состав лекарственного препарата или используемых в процессе его производства

ОТСУТСТВУЮТ ☐

Название	**Функция**			**От животных, восприимчивых к ТГЭ[3]**	**Другие животные**	**Человеческого происхождения**	**Сертификат соответствия Европейской фармакопеи относительно ТГЭ[3] (укажите номер)**
	АФС	ВВ[1]	Р[2]				
1							
2							
3							
и т.д.							

Указать наличие сертификата соответствия Европейской фармакопеи относительно ТГЭ[3] или документа, выданного уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья относительно регистрации в стране (по результатам клинического и лабораторного контроля) случаев ТГЭ[3]

---

[1]*ВВ – вспомогательное вещество (включая исходные материалы, которые используются в производстве АФС/вспомогательного вещества).*
[2]*Р - реагент/среда культивирования (включая используемые для приготовления главного и рабочего банков клеток).*
[3]*ТГЭ – трансмиссивная губчатая энцефалопатия.*

3.6.3. Выдан ли сертификат на мастер-файл на плазму (далее - МФП), который используется в данном досье, или подано заявление на его получение?

☐ Нет ☐ Да

Если да:

вещество (субстанция) со ссылкой на МФП			
Функция	**АФС**	**ВВ[1]**	**Р[2]**
наименование владельца/заявителя МФП			
номер сертификата/заявки			
дата подачи заявки (если на рассмотрении)			
дата утверждения или последнего пересмотра (если сертификат имеется)			

_____

[1]*ВВ - вспомогательное вещество (включая исходные материалы, которые используются в производстве АФС/вспомогательного вещества).*

[2]*Р - реагент/среда культивирования (включая используемые для приготовления главного и рабочего банков клеток).*

3.6.4. Содержит ли или состоит ли лекарственный препарат из генетически модифицированных организмов (ГМО)?

☐ Нет ☐ Да

Если да, то соответствует ли препарат установленным требованиям?

Сделайте необходимую ссылку

☐ Нет ☐ Да

4. ДРУГИЕ СВЕДЕНИЯ

4.1. Охраняются ли интеллектуальные права на лекарственный препарат патентами, действующими на территории государства-члена Союза:

☐ Нет ☐ Да

Если да, то приведите такую информацию:

Номер патента	**Действителен на территории государства-члена**	**Дата выдачи**	**Действует до**	**Владелец патента**

Для регистрации лекарственных препаратов, которые основываются на объектах интеллектуальной собственности или имеют отношение к объектам интеллектуальной собственности, на которые в соответствии с законодательством государства – члена Союза выдан патент, заявитель подает заверенную им копию действующего патента на территории государства – члена Союза или лицензионного соглашения, которая дает право на производство и продажу зарегистрированного лекарственного препарата,. Заявители предоставляют письмо, в котором указывается, что интеллектуальные права третьих лиц, защищенные патентом или переданные по лицензии, не нарушаются в связи с регистрацией лекарственного препарата.

4.2. Зарегистирован ли товарный знак в государстве(ах)-члене(ах) Союза?

☐ Нет ☐ Да

Если да, то приведите такую информацию:

Номер свидетельства	**Действителен на территории государства-члена**	**Дата выдачи**	**Действует до**	**Право-обладатель**

Приложить заверенную заявителем копию действующего на территории государства-члена Союза свидетельства о регистрации товарного знака**.**
Если заявитель не является правообладателем, то приложить заверенную заявителем копию лицензионного договора или подтверждение государственной регистрации предоставления права использования товарного знака**.**

4.3. Зарегистрирован ли лекарственный препарат в стране производителя:

☐ Нет ☐ Да

Зарегистрирован ли лекарственный препарат в других странах:

☐ Нет ☐ Да

3.4. Была ли проведена предварительная научная консультация относительно данного лекарственного препарата в государстве(ах)-члене(ах) Союза: ☐ Нет ☐ Да	
Если да:	
Государство-член Союза	
дата проведения	
Отметка о наличии заключения в составе досье	
Была ли проведена предварительная научная консультация относительно данного лекарственного препарата в Экспертном комитете по лекарственным средствам при Комиссии? ☐ Нет ☐ Да	
Если да:	
дата проведения	
Отметка о наличии заключения в составе досье	

4.5. Информация об отказах, отзывах и приостановлении действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата в стране производителя и других странах.

Если да:

Вид ограничения	Причина	Страна	Срок	Дата
…				
…				
…				

5. Приложения к заявлению:

5.1. Доверенность на осуществление юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения и заявителя (если применимо).

5.2. Копия решения о присвоении лекарственному препарату статуса орфанного лекарственного препарата.

5.3. Копия действующих патентов на территории государств(а) – членов(-а) Союза.

5.4. Письменное подтверждение заявителя, что регистрация лекарственного препарата не нарушает интеллектуальных прав третьих

лиц.

5.5. Копия действующего на территории государства – члена Союза свидетельства о регистрации товарного знака

5.6. Заявление уполномоченного лица по контролю качества о соответствии производства требованиям GMP Союза и руководствам по надлежащей практике в отношении исходных материалов для каждой производственной площадки, используемой в процессе производства лекарственного препарата и АФС, включая площадки, на которых осуществляется контроль качества/контроль в процессе производства.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

УКАЗАНИЯ
по составлению нормативного документа по контролю качества, сопровождающего заявление на регистрацию лекарственного препарата

Проект нормативной документации по контролю качества (далее – НД) должен включать восемь разделов:

1. Титульный лист, включающий: наименование лекарственного препарата (торговое наименование и МНН, при его отсутствии – общепринятое (группировочное) наименование, при отсутствии последнего – химическое наименование), лекарственную форму, дозировку(-и), наименование держателя регистрационного удостоверения и страна, поле для указания номера НД[1], гриф согласования;

2. Состав лекарственного препарата приводят в соответствии с разделом 3.2.P.5.1 модуля 3 регистрационного досье (без указания их функционального назначения) в отдельном разделе НД в виде указания качественного и количественного состава фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, со ссылками на фармакопеи или на нормативные документы, регламентирующие их качество.

3. Спецификация (в соответствии с разделом 3.2.P.5.1 модуля 3 регистрационного досье) в виде таблицы из трех столбцов: перечень всех показателей качества, нормы (допустимые пределы) и ссылки на методы испытаний.

---

[1] Номер НД указывается в виде номера, выданного регистрационного удостоверения референтным государством и даты регистрации в формате ДД.ММ.ГГГГ., которая указывается через дефис.

Показатели качества следует устанавливать в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Фармакопеи Союза на лекарственные формы с учетом особенностей конкретной лекарственной формы лекарственного препарата и в зависимости от природы фармацевтической субстанции и настоящим приложением к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Наименование показателей качества в спецификации указывается в соответствии с прилагаемым Перечнем показателей качества лекарственных средств.

В случае, если испытание по отдельным показателям проводится выборочно или с установленной периодичностью, в спецификации устанавливают выборочность и периодичность испытаний.

4. Подробное описание выполнения методов и методик испытаний лекарственного препарата по всем показателям качества спецификации со ссылками на Фармакопею Союза (если применимо) в соответствии с разделом 3.2.P.5.2. модуля 3 регистрационного досье.

5. В разделе «Упаковка» описывают первичную упаковку (ампулы, флаконы, банки, пакеты и т.п.), количество единиц продукции в первичной упаковке (например, количество таблеток в контурной ячейковой или безъячейковой упаковке), промежуточную, вторичную (потребительскую) упаковку и количество первичных упаковок в ней (например, количество контурных ячейковых упаковок во вторичной упаковке), наличие поглотителя влаги, листка-вкладыша (инструкции по медицинскому применению), комплектность (игла, капельница, зажим и др.) и др.

6. В разделе «Маркировка» дается ссылка на раздел 1.3.2. модуля 1 регистрационного досье.

7. Условия хранения.

8. Срок годности (хранения).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

П Е Р Е Ч Е Н Ь
документов регистрационного досье, предоставляемых для экспертизы лекарственного препарата, произведенного в условиях Надлежащей производственной практики, в формате Общего технического документа (ОТД)[1]

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
МОДУЛЬ 1. АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:	
1.0.	Сопроводительное письмо (как в ОТД)
1.1.	Содержание
1.2.	Общая документация:
1.2.1.	Заявление на регистрацию лекарственного препарата
1.2.2.	Документы, подтверждающие оплату экспертных работ и (или) оплаты сбора за регистрацию (пошлину) в случае и порядке установленным в соответствии с законодательством государства – члена Союза, осуществляющего регистрацию[**]
1.2.3.	Копия сертификата на лекарственный препарат согласно формату, рекомендованному ВОЗ (заверенная в установленном порядке), выданного уполномоченным органом страны-производителя. При отсутствии такого сертификата представляется документ, подтверждающий регистрацию в стране-производителе и (или) в стране-держателе регистрационного удостоверения на лекарственный препарат (заверенный в установленном порядке) (при наличии).
1.2.4	Перевод на русский язык и заверенная в установленном порядке копия экспертного отчета уполномоченного органа при регистрации лекарственного препарата в стране производителя или в стране держателя регистрационного удостоверения (при наличии).
1.2.5.	Заключение (рекомендация) уполномоченного органа (уполномоченной организации) государства – члена Союза по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата в

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
	государстве(-ах) – члене(-ах) Союза (при наличии)
1.2.6.	Рекомендация Экспертного комитета по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата (при наличии)
1.3.	Общая характеристика лекарственного препарата (далее – ОХЛП), инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш, далее – ИМП), маркировка:
1.3.1.	Проекты ОХЛП, ИМП, составленные в соответствии с требованиями Союза на русском языке.
1.3.2.	Макеты первичной и вторичной, промежуточной упаковок, составленные в соответствии с требованиями Союза на русском языке. Макеты промежуточной упаковки, этикеток, стикеров предоставляются при наличии
1.3.3.	Результаты пользовательского тестирования текста ИМП (если применимо).
1.3.4.	Заверенные держателем регистрационного удостоверения копии ОХЛП с датой последнего пересмотра, ИМП, утвержденные уполномоченным органом страны-производителя и (или) страны-держателя регистрационного удостоверения и (или) другой страны с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком, где зарегистрирован лекарственный препарат (при наличии).
1.4.	Информация по регуляторному статусу лекарственного препарата в других странах (при наличии).
1.4.1.	Перечень стран, в которых лекарственный препарат подан на регистрацию, зарегистрирован, получил отказ в регистрации или ее приостановление с указанием наименования лекарственного препарата, номера и даты регистрационного удостоверения, срока его действия, или даты принятия решений об отказе в регистрации, приостановлении действия регистрационного удостоверения; представляемая информация, должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения.
1.5.	Документы по качеству:
1.5.1.	Сертификат соответствия статье Фармакопеи Союза или Европейской фармакопеи по губчатой энцефалопатии или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья в случае

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
	использования фармацевтических субстанций животного происхождения (при наличии).
1.5.2.	Письмо держателя мастер файла активной фармацевтической субстанции об обязательстве сообщать обо всех изменениях производителю лекарственного препарата и уполномоченному органу государства – члена Союза, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены в мастер-файл фармацевтической субстанции (оригинал письма с подписью уполномоченного лица по качеству с переводом).
1.5.3.	Письмо, подтверждающее согласие держателя мастер-файла фармацевтической субстанции на представление документов закрытой части мастер-файла на фармацевтическую субстанцию по запросу уполномоченного органа государства – члена Союза.
1.5.4.	Копия сертификата соответствия фармацевтической субстанции требованиям Европейской фармакопеи (при наличии).
1.5.5.	Копия сертификата на мастер файл плазмы, выданного уполномоченным органом (при наличии).
1.5.6.	Копия сертификата на мастер файл вакцинного антигена, выданного уполномоченным органом (при наличии).
1.6.	Документы по производству:
1.6.1.	Заверенная в установленном порядке копия действующего документа, подтверждающего соответствие производителя (производственной площадки) заявляемого на регистрацию лекарственного препарата, требованиям GMP Союза, выданного уполномоченным органом государства – члена Союза. Заверенные в установленном порядке копии действующих документов, подтверждающих соответствие производителя GMP, выданные уполномоченными органами страны (стран), в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства) и (или) иным уполномоченным органом и при наличии предоставить адрес в сети Интернет сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия GMP (например, EudraGMP) (если применимо).
1.6.2.	Заверенные в установленном порядке копии действующего разрешения (лицензии) на производство (с приложениями), выданного уполномоченным органом страны, в которой расположена производственная площадка (производственные

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
	площадки на разные этапы производства).
1.6.3.	Заверенные в установленном порядке копия(и) отчета(ов) инспекции производственной площадки (производственных площадок на разные этапы производства) на соответствие GMP, проведенной (ых) уполномоченным органом страны-производителя или иным уполномоченным органом в течение последних 3 лет с планом и отчетом корректирующих мероприятий (CAPA) после инспекции (при наличии).
1.6.4.	Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между держателем регистрационного удостоверения и производителем по вопросам соблюдения требований GMP, если держатель регистрационного удостоверения не участвует в производстве лекарственного препарата.
1.6.5.	Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между контрактной производственной площадкой и производителем по вопросам соблюдения требований GMP, в случаях, когда весь процесс или один из этапов производства лекарственного препарата осуществляется на контрактной производственной площадке.
1.6.6.	Сведения о любых регуляторных мерах, принятых уполномоченным органом в течение последних 3 лет по результатам инспекций в отношении заявленной производственной площадки (при наличии).
1.6.7.	Письмо уполномоченного лица по качеству о соответствии условий производства заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям надлежащей производственной практики Союза, в том числе в отношении исходных материалов для каждой производственной площадки, используемой в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая площадки, на которых осуществляется контроль качества и контроль в процессе производства. Письмо должно быть подписано уполномоченным лицом по качеству и заверено печатью (штампом) производителя при необходимости с переводом на русский язык.
1.6.8.	Сведения о рекламациях в отношении качества лекарственных препаратов, произведенных на производственной площадке заявляемого к регистрации лекарственного препарата, за последние три года (если

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
	применимо).
1.6.9.	Согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям Союза.
1.6.10.	Заверенную заявителем копию основного досье (мастер-файл) производственной площадки (производственных площадок) (если применимо).
1.6.11.	Схема этапов производства с указанием всех производственных площадок, задействованных в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая выпускающий контроль качества.
1.7.	Информация о специалистах:
1.7.1	Информация о специалисте, подготовившем резюме по качеству.
1.7.2.	Информация о специалисте, подготовившем резюме по доклиническим данным.
1.7.3.	Информация о специалисте, подготовившем резюме по клиническим данным.
1.8.	Специфические требования для различных типов заявлений:
1.8.1.	Письмо держателя регистрационного удостоверения о дополнительном торговом наименовании лекарственного препарата.
1.8.2.	Документы по клиническим исследованиям (если применимо).
1.8.3.	Таблица с перечнем клинических исследований (если применимо).
1.8.4.	Письмо держателя регистрационного удостоверения о соответствии клинических исследований заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям надлежащей клинической практики Союза.
1.9.	Документы заявителя об оценке потенциальной опасности для окружающей среды (при наличии)
1.9.1.	Письмо заявителя о том, что лекарственные препараты содержат генетически модифицированные организмы или получены из них.
1.10.	Информация относительно фармаконадзора заявителя в государстве – члене Союза.
1.10.1.	Мастер файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Союза или краткая

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
	характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.
1.10.2.	Письменное подтверждение того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор на территории государства – члена Союза.
1.10.3.	План управления рисками на лекарственный препарат, заявляемый на регистрацию в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Союза (если применимо).
1.10.4.	Документы, заверенные надлежащим образом, подтверждающие наличие взаимодействия обеспечивающего надлежащее выполнение несколькими юридическими лицами всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения.
1.11.	Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака (при наличии).
МОДУЛЬ 2. РЕЗЮМЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА	
2.1.	**Содержание модулей 2, 3, 4, 5**
2.2.	**Введение в ОТД**
2.3.	**Общее резюме по качеству**
2.4.	**Обзор доклинических данных**
2.5.	**Обзор клинических данных**
2.6.	**Резюме по доклиническим исследованиям**
2.6.1.	Резюме фармакологических данных в текстовом формате
2.6.2.	Резюме фармакологических данных в виде таблиц
2.6.3.	Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате
2.6.4.	Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц
2.6.5.	Резюме токсикологических данных в текстовом формате
2.6.6.	Резюме токсикологических данных в виде таблиц
2.7.	**Резюме клинических данных**
2.7.1.	Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов
2.7.2.	Резюме исследований по клинической фармакологии
2.7.3.	Резюме по клинической эффективности
2.7.4.	Резюме по клинической безопасности
2.7.5.	Копии использованных литературных источников
2.7.6.	Краткий обзор индивидуальных исследований
МОДУЛЬ 3. КАЧЕСТВО	
3.1.	**Содержание Модуля 3**

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
3.2.	**Основные сведения**
3.2.S.	**Активная фармацевтическая субстанция (АФС); для лекарственных препаратов, содержащих несколько активных (действующих) веществ, информация предоставляется в полном объеме относительно каждого из них***
3.2.S.1.	Общая информация относительно исходных материалов и сырья *
3.2.S.1.1.	*Информация о названии АФС**
3.2.S.1.2.	*Структура АФС**
3.2.S.1.3.	*Общие свойства АФС**
3.2.S.2.	Процесс производства АФС
3.2.S.2.1.	*Производитель**
3.2.S.2.2.	*Описание производственного процесса и его контроля*
3.2.S.2.3.	*Контроль исходных материалов*
3.2.S.2.4.	*Контроль критических стадий и промежуточной продукции*
3.2.S.2.5.	*Валидация производственного процесса и/или его оценка*
3.2.S.2.6.	*Разработка производственного процесса*
3.2.S.3.	Описание характеристик АФС*
3.2.S.3.1.	*Подтверждение структуры и других характеристик*
3.2.S.3.2.	*Примеси**
3.2.S.4.	Контроль качества АФС*
3.2.S.4.1.	*Спецификация**
3.2.S.4.2.	*Аналитические методики**
3.2.S.4.3.	*Валидация аналитических методик*
3.2.S.4.4.	*Анализы серий (результаты анализа серий)**
3.2.S.4.5.	*Обоснование спецификации*
3.2.S.5.	Стандартные образцы или материалы
3.2.S.6.	Система упаковки/укупорки*
3.2.S.7.	Стабильность*
3.2.S.7.1.	*Резюме о испытаниях стабильности и заключение о стабильности**
3.2.S.7.2.	*Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно стабильности**
3.2.S.7.3.	*Данные испытаний о стабильности**
3.2.P.	**Лекарственный препарат**
3.2.P.1.	Описание и состав лекарственного препарата
3.2.P.2.	Фармацевтическая разработка
3.2.P.2.1.	*Компоненты лекарственного препарата*
3.2.P.2.1.1.	*Активная фармацевтическая субстанция*

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
3.2.P.2.1.2.	*Вспомогательные вещества*
3.2.P.2.2.	*Лекарственный препарат*
3.2.P.2.2.1.	*Разработка лекарственной формы*
3.2.P.2.2.2.	*Производственные избытки*
3.2.P.2.2.3.	*Физико-химические и биологические свойства*
3.2.P.2.3.	*Разработка производственного процесса*
3.2.P.2.4.	*Система упаковки/укупорки*
3.2.P.2.5.	*Микробиологические характеристики*
3.2.P.2.6.	*Совместимость*
3.2.P.3.	Процесс производства лекарственного препарата
3.2.P.3.1.	*Производитель(и)*
3.2.P.3.2.	*Состав на серию (производственная рецептура)*
3.2.P.3.3.	*Описание производственного процесса и его контроля*
3.2.P.3.4.	*Контроль критических стадий и промежуточной продукции*
3.2.P.3.5.	*Валидация производственного процесса и/или его оценка*
3.2.P.4.	Контроль качества вспомогательных веществ
3.2.P.4.1.	*Спецификации*
3.2.P.4.2.	*Аналитические методики*
3.2.P.4.3.	*Валидация аналитических методик*
3.2.P.4.4.	*Обоснование спецификаций*
3.2.P.4.5.	*Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения*
3.2.P.4.6.	*Новые вспомогательные вещества*
3.2.P.5.	Контроль качества лекарственного препарата
3.2.P.5.1.	*Спецификация(и)*
3.2.P.5.2.	*Аналитические методики. Проект нормативного документа по качеству, подготовленный в соответствии с Рекомендациями, утвержденными Комиссией****
3.2.P.5.3.	*Валидация аналитических методик*
3.2.P.5.4.	*Результаты анализа серий*
3.2.P.5.5.	*Характеристика примесей*
3.2.P.5.6.	*Обоснования спецификации(й)*
3.2.P.6.	Стандартные образцы и материалы
3.2.P.7.	Система упаковки/укупорки
3.2.P.8.	Стабильность лекарственного препарата
3.2.P.8.1.	*Резюме о испытаниях стабильности и заключение о стабильности**
3.2.P.8.2.	*Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности*
3.2.P.8.3.	*Данные испытаний стабильности*

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
3.2.A.	**Дополнения**
3.2.A.1.	Производственные помещения и оборудование
3.2.A.2.	Оценка безопасности относительно посторонних агентов
3.2.A.3.	Новые вспомогательные вещества
3.2.R.	**Региональная информация**
3.3.	**Копии использованных литературных источников**
МОДУЛЬ 4. ОТЧЕТЫ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЯХ	
4.1.	**Содержание Модуля 4**
4.2.	**Отчеты об исследованиях (если применимо)**
4.2.1.	Фармакология
4.2.1.1.	*Первичная фармакодинамика*
4.2.1.2.	*Вторичная фармакодинамика*
4.2.1.3.	*Фармакологическая безопасность*
4.2.1.4.	*Фармакодинамические лекарственные взаимодействия*
4.2.2.	Фармакокинетика
4.2.2.1.	*Аналитические методики и отчеты по валидации*
4.2.2.2.	*Абсорбция*
4.2.2.3.	*Распределение*
4.2.2.4.	*Метаболизм*
4.2.2.5.	*Экскреция (выведение)*
4.2.2.6.	*Фармакокинетические лекарственные взаимодействия*
4.2.2.7.	*Прочие фармакокинетические исследования*
4.2.3.	Токсикология
4.2.3.1.	*Токсичность при однократном введении*
4.2.3.2.	*Токсичность при многократном введении*
4.2.3.3.	*Генотоксичность*
4.2.3.4.	*Канцерогенность*
4.2.3.5.	*Репродуктивная и онтогенетическая токсичность: фертильность и раннее эмбриональное развитие; эмбрио-фетальное развитие; пренатальное и постнатальное развитие; исследования на неполовозрелом потомстве с последующим наблюдением.*
4.2.3.6.	*Местная переносимость*
4.2.3.7.	*Прочие токсикологические исследования: антигенность, иммунотоксичность, исследования механизма действия, лекарственная зависимость, метаболиты, примеси, другие.*
4.3.	**Копии использованных литературных источников**

№	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
МОДУЛЬ 5. ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ИСПЫТАНИЯХ)	
5.1.	**Содержание Модуля 5**
5.2.	**Перечень всех клинических исследований (испытаний) в виде таблиц**
5.3.	**Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)**
5.3.1.	Отчеты о биофармацевтических исследованиях
5.3.2.	Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека
5.3.3.	Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека
5.3.4.	Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека
5.3.5.	Отчеты об исследовании эффективности и безопасности
5.3.6.	Отчеты о пострегистрационном опыте применения
5.3.7.	Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов
5.4.	**Копии использованных литературных источников**

[*] Минимальный объем сведений, необходимый для представления в разделе 3.2.S.

Если отдельные части документации не включены в досье, в соответствующем разделе необходимо представить обоснование.

Для препаратов животного происхождения в разделе 3.2.S необходимо представить следующие дополнительные сведения: данные относительно вида, возраста, рациона животных, от которых получено сырье; данные о характере (категории) ткани, из которой получено сырье для производства лекарственного препарата, с точки зрения его опасности относительно содержания прионов; технологическая схема обработки сырья с указанием экстрагентов и технологических параметров; методы контроля качества сырья, включая методы выявления прионов в лекарственном препарате (при необходимости).

[**] Документы представляются в случае отсутствия в законодательстве государства – члена Союза запрета на истребование у заявителя документов, которые находятся в распоряжении или могут быть получены уполномоченным органом самостоятельно.

[***] До принятия Рекомендаций Комиссии, проект нормативного документа по контролю качества и безопасности лекарственного препарата подготавливается в соответствии с применимыми руководствами референтного государства в которое подается заявление на регистрацию лекарственного препарата.

[1] – Если Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств Евразийского экономического союза не установлено иное, предоставляются документы, заверенные заявителем.

Все документы регистрационного досье предоставляются на русском языке или с переводом на русский язык. Допускается предоставление документов Модулей 3, 4, 5 на английском языке с обязательным переводом на русский язык следующих разделов Модуля 3: описание производственного процесса и его контроля (3.2.S.2.2.), валидация производственного процесса и/или его оценка (3.2.S.2.5.), примеси (3.2.S.3.2.), аналитические методики (3.2.S.4.2.), валидация аналитических методик (3.2.S.4.3.), обоснование спецификации (3.2.S.4.5.), резюме о испытаниях стабильности и заключение о стабильности (3.2.S.7.1.), описание и состав лекарственного препарата (3.2.P.1.), разработка лекарственной формы (3.2.P.2.2.1.), производственные избытки (3.2.P.2.2.2.), физико-химические и биологические свойства (3.2.P.2.2.3.), система упаковки/укупорки (3.2.P.2.4.), совместимость (3.2.P.2.6.), описание производственного процесса и его контроля (3.2.P.3.3.), контроль критических стадий и промежуточной продукции (3.2.P.3.4.), валидация производственного процесса и (или) его оценка (3.2.P.3.5.), валидация аналитических методик (3.2.P.4.3.), обоснование спецификаций (3.2.P.4.4.), вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения (3.2.P.4.5.), новые вспомогательные вещества (3.2.P.4.6.), спецификации (3.2.P.5.1.), аналитические методики (3.2.P.5.2.), валидация аналитических методик (3.2.P.5.3.), характеристика примесей (3.2.P.5.5.), обоснование спецификаций (3.2.P.5.6.), система упаковки/укупорки (3.2.P.7.), резюме о испытаниях стабильности и заключение о стабильности (3.2.P.8.1.), программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности (3.2.P.8.2.), оценка безопасности относительно посторонних агентов (3.2.A.2.), новые вспомогательные вещества (3.2.A.3.). Допускается предоставление плана управления рисками на английском языке с обязательным переводом резюме на русский язык.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4-1

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

П Е Р Е Ч Е Н Ь
документов регистрационного досье в формате Общего технического документа (ОТД), предоставляемых для экспертизы отдельных групп лекарственных препаратов.

Настоящее приложение к Правилам является вспомогательным по отношению к приложениям №№ 1 и 4 и приводит в кратком (табличном) виде информацию по комплектованию регистрационного досье в общем случае для каждой из категорий лекарственных препаратов.

При формировании регистрационного досье и оценке его комплектности следует в первую очередь руководствоваться указаниями, приведенными в приложениях №№ 1 и 4 к настоящим Правилам, а также объемом выполнения доклинических и клинических исследований при разработке лекарственного препарата, указанным в Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе, Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза.

№ п/п	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ (сокращенная форма[1])	ОЛП[2]	ГенЛП	Гибр ЛП	БаЛП	ВЛП	Гом ЛП	Гом ЛП-У	ФЛП	ФЛП-У
МОДУЛЬ 1. АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:										
1.0.	Сопроводительное письмо (как в ОТД).	(+)[3]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1.1.	Содержание.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.2.	Общая документация:									
1.2.1.	Заявление на регистрацию ЛП.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.2.2.	Документы, подтверждающие оплату работ.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1.2.3.	Копия сертификата ВОЗ на ЛП, либо документ, подтверждающий регистрацию ЛП.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(-)	(+/э)	(-)
1.2.4	Экспертный отчет уполномоченного органа при регистрации ЛП.	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)				
1.2.5.	Заключение по итогам научного консультирования.	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)				
1.2.6.	Рекомендация Экспертного комитета по ЛС при ЕЭК по итогам научного консультирования.	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)				

[1] Полное наименование каждой позиции представлено в таблице приложения № 4 к настоящим Правилам. В модулях 3 и 4 позиции, отвечающие за 5 и 4 подуровни соответственно не приведены, поскольку входят в соответствующий уровень.

[2] ОЛП – оригинальные лекарственные препараты; ГенЛП – воспроизведенные (генерические) лекарственные препараты; ГибрЛП – гибридные лекарственные препараты; БаЛП – биоаналогичные (биоподобные) лекарственные препараты; ВЛП – вакцинные лекарственные препараты; ГомЛП – гомеопатические лекарственные препараты; ГомЛП-У – гомеопатические лекарственные препараты (в рамках упрощенного досье); ФЛП – лекарственные препараты из лекарственного растительного сырья; ФЛП-У – лекарственные препараты из лекарственного растительного сырья (в рамках упрощенного досье).

[3] Используемые обозначения:

(+) – документ предоставляется только на бумажном носителе, в случае необходимости заверенный в установленном порядке$

(э) – документ предоставляется только в электронном формате досье (эОТД (eCTD));

(+/э) – документ предоставляются как на бумажном носителе, так и в электронном формате;

(-) – документ предоставляется при наличии такового;

Ru/Eng – документ предоставляется либо на русском языке, либо на английском по усмотрению заявителя. Если языковая пометка отсутствует – документ представляется на русском языке, либо на английском языке с обязательным переводом на русский язык.

№ п/п	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ (сокращенная форма[1])	ОЛП[2]	ГенЛП	Гибр ЛП	БаЛП	ВЛП	Гом ЛП	Гом ЛП-У	ФЛП	ФЛП-У
1.3.	ОХЛП, ИМП, маркировка:									
1.3.1.	Проекты ОХЛП, ИМП на русском языке.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.3.2.	Макеты первичной и вторичной, промежуточной упаковок на русском языке.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.3.3.	Результаты пользовательского тестирования текста ИМП.	(+/э)		(+/э)						
1.3.4.	Копии ОХЛП, ИМП, страны-производителя и (или) страны-держателя регистрационного удостоверения.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.4.	Информация по регуляторному статусу ЛП в других странах:									
1.4.1.	Перечень стран, в которых ЛП подан на регистрацию, зарегистрирован, получил отказ в регистрации или ее приостановление.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.5.	Документы по качеству:									
1.5.1.	Сертификат соответствия статье Фармакопеи Союза или Европейской фармакопеи по губчатой энцефалопатии.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.5.2.	Письмо держателя мастер файла АФС.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)		(+/э)	(+/э)
1.5.3.	Письмо, подтверждающее согласие на представление закрытой части мастер-файла.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)				
1.5.4.	Копия сертификата соответствия АФС требованиям Европейской фармакопеи.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)		(+/э)	(+/э)
1.5.5.	Копия сертификата на мастер файл плазмы.	(+/э)			(+/э)	(+/э)	(+/э)			
1.5.6.	Копия сертификата на мастер файл вакцинного антигена.	(+/э)			(+/э)	(+/э)				
1.6.	Документы по производству:									

№ п/п	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ (сокращенная форма[1])	ОЛП[2]	ГенЛП	Гибр ЛП	БаЛП	ВЛП	Гом ЛП	Гом ЛП-У	ФЛП	ФЛП-У
1.6.1.	Копия действующего документа (сертификата), соответствия требованиям GMP Союза. Копии действующих сертификатов, соответствия производителя GMP иных стран.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.6.2.	Копии действующего разрешения (лицензии) на производство (с приложениями).	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.6.3.	Копия(и) отчета(ов) инспекции на соответствие GMP.	(+/э) Ru/Eng	(+/э) Ru/Eng	(+/э) Ru/Eng	(+/э) Ru/Eng	(+/э) Ru/Eng	(+/э) Ru/Eng	(+/э) Ru/Eng	(+/э) Ru/Eng	(+/э) Ru/Eng
1.6.4.	Копия контракта (договора) по вопросам соблюдения требований GMP, если держатель РУ не участвует в процессе производства.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.6.5.	Копия контракта (договора) по вопросам соблюдения требований GMP, если процесс производства осуществляется на контрактной площадке.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.6.6.	Сведения о регуляторных мерах в отношении производственной площадки.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.6.7.	Письмо уполномоченного лица по качеству о соответствии условий производства требованиям GMP Союза.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.6.8.	Сведения о рекламациях в отношении ЛП, произведенных на данной производственной площадке.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)		(+/э)	(+/э)
1.6.9.	Согласие на проведение фармацевтической инспекции.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.6.10.	Копия основного досье производственной площадки (мастер-файл).	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng

№ п/п	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ (сокращенная форма[1])	ОЛП[2]	ГенЛП	Гибр ЛП	БаЛП	ВЛП	Гом ЛП	Гом ЛП-У	ФЛП	ФЛП-У
1.6.11.	Схема этапов производства.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.7.	Информация о специалистах:									
1.7.1	Подготовившем резюме по качеству.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.7.2.	Подготовившем резюме по доклиническим данным.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.7.3.	Подготовившем резюме по клиническим данным.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.8.	Специфические требования для различных типов заявлений:									
1.8.1.	Письмо о дополнительном торговом наименовании ЛП.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.8.2.	Документы по клиническим исследованиям.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)		(+/э)	
1.8.3.	Таблица с перечнем клинических исследований.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)		(+/э)	
1.8.4.	Письмо о соответствии клинических исследований требованиям GCP Союза.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)		(+/э)	
1.9.	Документы об оценке потенциальной опасности для окружающей среды.	(-) Ru/Eng								
1.9.1.	Письмо заявителя наличии в составе ЛП ГМО.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)				
1.10.	Информация относительно фармаконадзора:									
1.10.1.	Мастер файл системы фармаконадзора.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.10.2.	Письменное подтверждение о наличии лица, ответственное за фармаконадзор.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.10.3.	План управления рисками.	(э)		(э)	(э)	(э)				
1.10.4.	Документы, подтверждающие наличие взаимодействия между держателями РУ.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
1.11.	Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака.	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)	(+/э)
МОДУЛЬ 2. РЕЗЮМЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА										
2.1.	Содержание модулей 2, 3, 4, 5.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)

№ п/п	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ (сокращенная форма[1])	ОЛП[2]	ГенЛП	Гибр ЛП	БаЛП	ВЛП	Гом ЛП	Гом ЛП-У	ФЛП	ФЛП-У
2.2.	Введение в ОТД.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
2.3.	Общее резюме по качеству.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
2.4.	Обзор доклинических данных.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
2.5.	Обзор клинических данных.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
2.6.	Резюме по доклиническим исследованиям.									
2.6.1.	Резюме фармакологических данных в текстовом формате.	(э)			(э)	(э)			(э)	
2.6.2.	Резюме фармакологических данных в виде таблиц.	(э)			(э)	(э)			(э)	
2.6.3.	Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате.	(э)			(э)					
2.6.4.	Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц.	(э)			(э)					
2.6.5.	Резюме токсикологических данных в текстовом формате.	(э)			(э)	(э)	(э)		(э)	
2.6.6.	Резюме токсикологических данных в виде таблиц.	(э)		(э)	(э)	(э)	(э)		(э)	
2.7.	Резюме клинических данных.									
2.7.1.	Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов.	(э)	(э)	(э)	(э)				(э)	
2.7.2.	Резюме исследований по клинической фармакологии.	(э)		(э)	(э)				(э)	
2.7.3.	Резюме по клинической эффективности.	(э)			(э)	(э)	(э)		(э)	
2.7.4.	Резюме по клинической безопасности.	(э)			(э)	(э)	(э)		(э)	
2.7.5.	Копии использованных литературных источников.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng
2.7.6.	Краткий обзор индивидуальных исследований.	(э)		(э)	(э)	(э)	(э)		(э)	
МОДУЛЬ 3. КАЧЕСТВО										
3.1.	Содержание Модуля 3.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)

№ п/п	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ (сокращенная форма[1])	ОЛП[2]	ГенЛП	Гибр ЛП	БаЛП	ВЛП	Гом ЛП	Гом ЛП-У	ФЛП	ФЛП-У
3.2.	Основные сведения.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.S.	АФС.									
3.2.S.1.	Общая информация относительно исходных материалов и сырья.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng
3.2.S.2.	Процесс производства АФС.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.S.3.	Описание характеристик АФС.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.S.4.	Контроль качества АФС.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.S.5.	Стандартные образцы или материалы.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng
3.2.S.6.	Система упаковки/укупорки.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng
3.2.S.7.	Стабильность.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.P.	Лекарственный препарат.									
3.2.P.1.	Описание и состав лекарственного препарата.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.P.2.	Фармацевтическая разработка.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)				
3.2.P.3.	Процесс производства лекарственного препарата.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.P.4.	Контроль качества вспомогательных веществ.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.P.5.	Контроль качества лекарственного препарата.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.P.6.	Стандартные образцы и материалы.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng
3.2.P.7.	Система упаковки/укупорки.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.P.8.	Стабильность лекарственного препарата.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)
3.2.A.	Дополнения.									
3.2.A.1.	Производственные помещения и оборудование.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng
3.2.A.2.	Оценка безопасности относительно посторонних агентов.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(-)		(-)	(-)
3.2.A.3.	Новые вспомогательные вещества.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(-)		(-)	(-)

№ п/п	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ (сокращенная форма[1])	ОЛП[2]	ГенЛП	Гибр ЛП	БаЛП	ВЛП	Гом ЛП	Гом ЛП-У	ФЛП	ФЛП-У
3.2.R.	Региональная информация.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng
3.3.	Копии использованных литературных источников.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng
МОДУЛЬ 4. ОТЧЕТЫ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЯХ										
4.1.	Содержание Модуля 4.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)		(э)	
4.2.	Отчеты об исследованиях.									
4.2.1.	Фармакология.	(э) Ru/Eng			(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng			(э) Ru/Eng	
4.2.2.	Фармакокинетика.	(э) Ru/Eng			(э) Ru/Eng					
4.2.3.	Токсикология.	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	
4.3.	Копии использованных литературных источников.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng
МОДУЛЬ 5. ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ИСПЫТАНИЯХ)										
5.1.	Содержание Модуля 5.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)		(э)	
5.2.	Перечень всех клинических исследований (испытаний) в виде таблиц.	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)	(э)		(э)	
5.3.	Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях).									
5.3.1.	Отчеты о биофармацевтических исследованиях.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng				(э) Ru/Eng	
5.3.2.	Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека.	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng					
5.3.3.	Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека.	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng					

№ п/п	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ (сокращенная форма[1])	ОЛП[2]	ГенЛП	Гибр ЛП	БаЛП	ВЛП	Гом ЛП	Гом ЛП-У	ФЛП	ФЛП-У
5.3.4.	Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека.	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng			(э) Ru/Eng	
5.3.5.	Отчеты об исследовании эффективности и безопасности.	(э) Ru/Eng			(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	
5.3.6.	Отчеты о пострегистрационном опыте применения.	(э) Ru/Eng	(-) Ru/Eng	(-) Ru/Eng	(-) Ru/Eng	(-) Ru/Eng	(-) Ru/Eng		(-) Ru/Eng	
5.3.7.	Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	
5.4.	Копии использованных литературных источников.	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng		(э) Ru/Eng	(э) Ru/Eng

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

СТРУКТУРА
общего технического документа для регистрации лекарственных препаратов медицинского назначения

I. ЦЕЛЬ

Настоящее приложение представляет собой согласованный государствами – членами Евразийского экономического союза (далее – государства – члены Союза) общий формат представления должным образом структурированного Общего технического документа (далее – ОТД) регистрационных досье, подаваемых уполномоченным органам государств – членов Союза. Общий формат технической документации существенно сокращает время и ресурсы, затрачиваемые на составление регистрационных досье на лекарственные препараты для медицинского применения, и облегчает электронную подачу документов в формате Общего технического документа (далее – эОТД). При стандартизации общих элементов документации упрощается регуляторная экспертиза и взаимодействие с заявителем. Кроме того, облегчается обмен регуляторной информацией между уполномоченными органами.

II. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

В настоящем приложении рассматривается главным образом организация сведений, подлежащих подаче в составе регистрационных досье на новые лекарственные препараты (включая биотехнологические лекарственные препараты).

В приложении отсутствуют разъяснения, результаты каких исследований необходимо представить. Оно лишь указывает на надлежащий формат представления полученных данных. Заявители не вправе изменять принципиальную организацию общего технического документа, описанную в настоящем приложении. Однако в доклинических и клинических резюме заявители вправе изменить отдельные форматы, если того требует оптимальное представление технических сведений в целях содействия пониманию и оценке результатов.

III. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

В целях содействия эксперту в экспертизе основных данных и помощи ему в быстрой ориентации в содержимом регистрационного досье на протяжении всего общего технического документа представление сведений должно быть недвусмысленным и прозрачным. Границы текста и таблиц должны позволять напечатать документ бумаге формата A4. Левая граница должна быть достаточно большой, чтобы не повредить сведения при их прошивании (например, граница 3 см, правая – 1,5 см, верхняя и нижняя 2 см). Стиль и кегль шрифта текста и таблиц должны быть достаточно большими, обеспечивая удобочитаемость, даже после ксерокопирования. Для повествовательного текста рекомендуется использовать шрифт Times New Roman, 12 пунктов. Каждая страница должна быть пронумерована в соответствии с разъяснительным документом (см. Дополнение к настоящему приложению). Сокращения и аббревиатуры следует расшифровывать при их первом упоминании в каждом модуле. Ссылки следует составлять в соответствии с действующей редакцией Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы,

Международного комитета редакторов медицинских журналов (далее – МКРМЖ)[1].

IV. ОРГАНИЗАЦИЯ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА

ОТД состоит из пяти модулей. Модуль 1 специфичен для государств – членов Союза. Модули 2, 3, 4 и 5 общие для всех регионов. Соответствие настоящему приложению должно обеспечивать представление этих четырех модулей в приемлемом для уполномоченных органов государств – членов Союза формате.

Модуль 1. Административные сведения и информация о назначении.

Данный модуль должен содержать документы, специфичные для государств – членов Союза, например, формы заявлений или предлагаемую информацию о применении в государствах – членах Союза. Содержание и формат этого модуля описан в приложении № 1 к настоящим Правилам.

Модуль 2. Резюме общего технического документа.

Модуль 2 должен начинаться с общего введения к лекарственному препарату, включая фармакологический класс, механизм действия и предполагаемое клиническое применение. Введение, в целом, не должно превышать одну страницу.

Модуль 2 должен содержать 7 разделов в следующем порядке:

- Содержание ОТД
- Введение к ОТД
- Сводное резюме по качеству
- Доклинический обзор
- Клинический обзор

[1] Первая редакция Единых требований к рукописям, подаваемым в биомедицинские журналы, была утверждена Ванкуверской группой и опубликована в 1979 г.

– Доклинические повествовательные и табличные резюме

– Клинический обзор

Организация этих резюме описана в приложении № 1 к настоящим Правилам.

Модуль 3. Качество.

Сведения о качестве необходимо представить в структурированном формате в соответствии с приложением № 1 к настоящим Правилам.

Модуль 4. Отчеты о доклинических исследованиях.

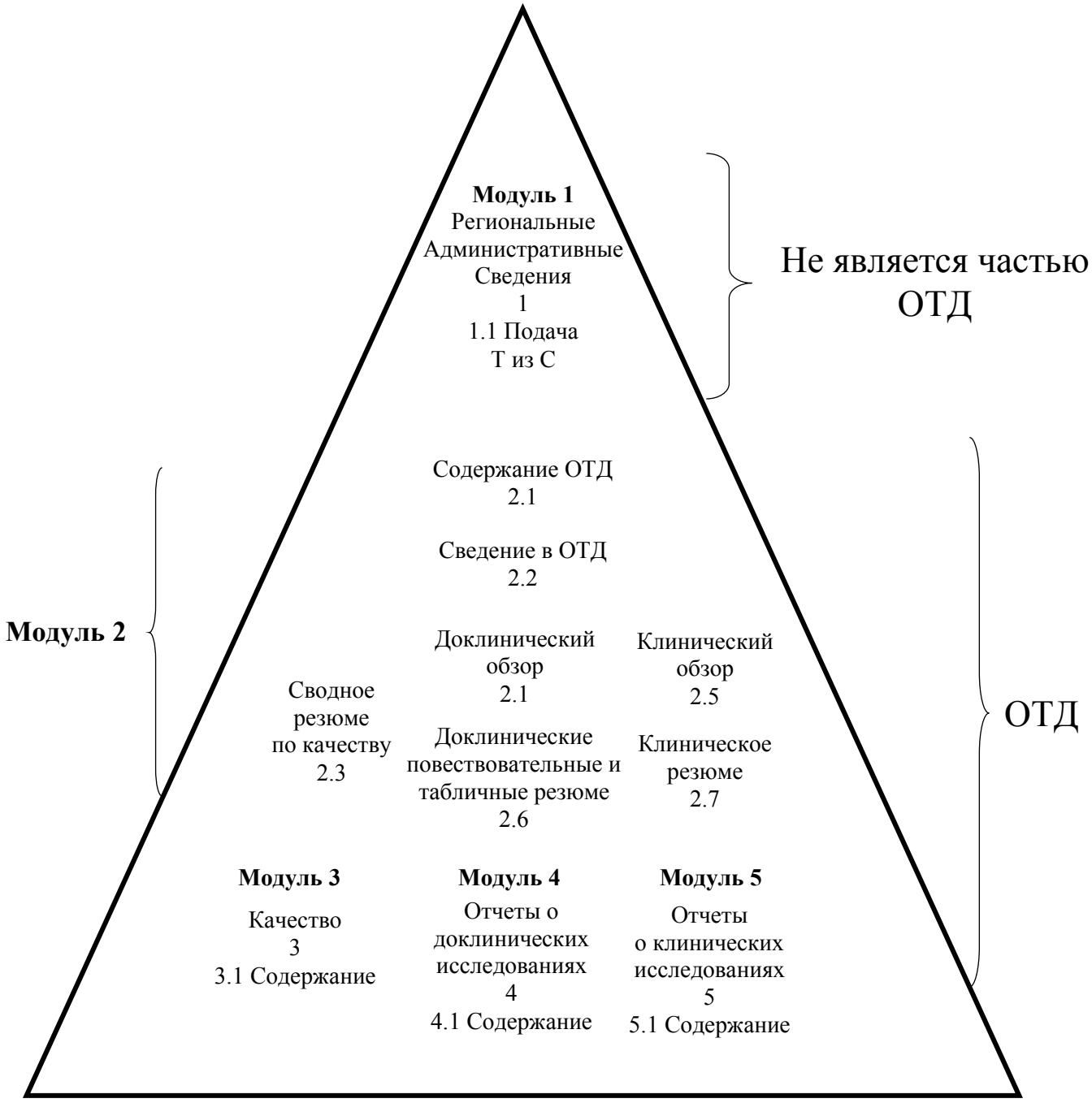
Отчеты о доклинических исследованиях необходимо представить в порядке, описанном в приложении № 1 к настоящим Правилам.

Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях.

Отчеты об исследованиях у человека и связанные сведения необходимо представить в порядке, описанном в приложении № 1 к настоящим Правилам.

Далее представлена общая организация ОТД (эОТД).

V. СХЕМАТИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ОТД



VI. ОРГАНИЗАЦИЯ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Модуль 1. Административные сведения и информация о назначении
- 1.1 Содержание досье, включая Модуль 1
- 1.2 Документы, специфичные для каждого региона (например, формы заявлений, информация о назначении препарата)

Модуль 2. Резюме общего технического документа
- 2.1 Сводное содержание ОТД (Модули 2–5)
- 2.2 Введение
- 2.3 Сводное резюме по качеству
- 2.4 Доклинический обзор
- 2.5 Клинический обзор
- 2.6 Повествовательные и табличные доклинические резюме
  - Фармакология
  - Фармакокинетика
  - Токсикология
- 2.7 Клиническое резюме
  - Резюме биофармацевтических исследований и соответствующих аналитических методов
  - Резюме исследований клинической фармакологии
  - Резюме клинической эффективности
  - Резюме клинической безопасности
  - Синопсисы отдельных исследований

Модуль 3. Качество
- 3.1 Содержание модуля 3
- 3.2 Основные данные
- 3.3 Ссылки на литературу

Модуль 4. Отчеты о доклинических исследованиях
- 4.1 Содержание модуля 4
- 4.2 Отчеты об исследованиях
- 4.3 Ссылки на литературу

Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях
- 5.1 Содержание модуля 5
- 5.2 Табличный перечень всех клинических исследований
- 5.3 Отчеты о клинических исследованиях
- 5.4 Ссылки на литературу

VII. ДОПОЛНЕНИЕ: РАЗЪЯСНЕНИЕ ПО РАСПОЛОЖЕНИЮ ДОКУМЕНТОВ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ

1. Определение документа

При подаче бумажных документов под документом понимается множество страниц, нумерованных последовательно и отделенных от других документов разделителем (см. раздел нумерация и разделение документов настоящего приложения). Документ можно приравнять к файлу при электронной подаче. Детализация при бумажной и электронной подаче документов должна быть одинаковой, однако при обновлении бумажного досье до электронного могут потребоваться определенные изменения в детализации в связи непрерывным управлением жизненным циклом. При электронной подаче документов новый файл начинается в том же самом месте, в котором документы отделены разделителями в бумажном досье.

При определении уместности одного или нескольких документов или файлов, необходимо учитывать, что при выборе какого-либо из подходов его необходимо придерживаться на протяжении всего жизненного цикла досье, поскольку при изменении сведений документы/файлы необходимо заменять целиком.

Представленные ниже таблицы описывают уровни иерархии ОТД и (или) эОТД, на которых следует располагать документы/файлы, а также необходимость одного или нескольких документов в каждом месте. Описаны все разделы ОТД и (или) эОТД, однако для отдельных досье могут быть применимы не все разделы.

2. Модуль 2

Модуль 2	2.1		
	2.2	Введение	
	2.3 Примечание 1	2.3.S Примечание 2	2.3.S.1
			2.3.S.2
			2.3.S.3
			2.3.S.4
			2.3.S.5
			2.3.S.6
			2.3.S.7
		2.3.P Примечание 3	2.3.P.1
			2.3.P.2
			2.3.P.3
			2.3.P.4
			2.3.P.5
			2.3.P.6
			2.3.P.7
			2.3.P.8
		2.3.A	2.3.A.1
			2.3.A.2
			2.3.A.3
		2.3.R	
	2.4		
	2.5		
	2.6	2.6.1	
		2.6.2	
		2.6.3	
		2.6.4	
		2.6.5	
		2.6.6	
		2.6.7	
	2.7	2.7.1	
		2.7.2	
		2.7.3 Примечание 4	
		2.7.4	
		2.7.5	
		2.7.6	

Условные обозначения:
Представлять документы на этом уровне не допускается
Содержание требуется лишь для бумажной версии ОТД, в эОТД оно не предусмотрено
На этом уровне допускается представить один документ

Примечание 1: факультативность детализации сводного резюме по качеству предусмотрена с целью адаптации под различную степень сложности препаратов. Заявитель вправе выбрать уровень составления сводного резюме по качеству.

Примечание 2: для каждой фармацевтической субстанции необходимо представить отдельный документ.

Примечание 3: если лекарственный препарат поставляется вместе с растворителем(ями) для восстановления, сведения о растворителе(ях) необходимо представить в отдельной части документа «Р».

Примечание 4: по каждому показанию к применению необходимо представить отдельный документ, однако близкие показания к применению допускается представить в одном документе.

3. Модуль 3

Модуль 3 Примечание 1	3.1			
	3.2	3.2.S Примечание 2	3.2.S.1	3.2.S.1.1
				3.2.S.1.2
				3.2.S.1.3
			3.2.S.2	3.2.S.2.1
				3.2.S.2.2
				3.2.S.2.3
				3.2.S.2.4
				3.2.S.2.5
				3.2.S.2.6
			3.2.S.3	3.2.S.3.1
				3.2.S.3.2
			3.2.S.4	3.2.S.4.1
				3.2.S.4.2
				3.2.S.4.3
				3.2.S.4.4
				3.2.S.4.5
			3.2.S.5	
			3.2.S.6	
			3.2.S.7	3.2.S.7.1
				3.2.S.7.2
				3.2.S.7.3
		3.2.P Примечание 3	3.2.P.1	
			3.2.P.2	3.2.P.2.1 Примечание 4
				3.2.P.2.2 Примечание 4
				3.2.P.2.3
				3.2.P.2.4
				3.2.P.2.5
				3.2.P.2.6
			3.2.P.3	3.2.P.3.1
				3.2.P.3.2
				3.2.P.3.3
				3.2.P.3.4
				3.2.P.3.5
			3.2.P.4	3.2.P.4.1
				3.2.P.4.2
				3.2.P.4.3
				3.2.P.4.4
				3.2.P.4.5
				3.2.P.4.6
			3.2.P.5	3.2.P.5.1
				3.2.P.5.2
				3.2.P.5.3
				3.2.P.5.4
				3.2.P.5.5
				3.2.P.5.6
			3.2.P.6	
			3.2.P.7	

			3.2.P.8	3.2.P.8.1
				3.2.P.8.2
				3.2.P.8.3
		3.2.A	3.2.A.1	
			3.2.A.2	
			3.2.A.3	
		3.2.R	Примечание 5	
	3.3	По одному файлу на источник Примечание 6		

Условные обозначения:
Представлять документы на этом уровне не допускается
Содержание требуется лишь для бумажной версии ОТД, в эОТД оно не предусмотрено
На этом уровне допускается представить один или несколько документов

Примечание 1: при выборе степени детализации в данном Модуле заявителю следует учесть, что при изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла препарата требуется замена документов/файлов в ОТД и эОТД целиком.

Примечание 2: если лекарственный препарат содержит несколько фармацевтических субстанций, то сведения, требуемые для раздела «S», следует представить в полном объеме для каждой фармацевтической субстанции.

Примечание 3: если лекарственный препарат поставляется вместе с растворителем(ями) для восстановления, сведения о растворителе(ях) необходимо представлять в отдельном разделе «P» сообразно обстоятельствам.

Примечание 4: маловероятно, чтобы нижний уровень заголовков, включенных в раздел ОТД по качеству в этом месте, будет представлен отдельными документами или файлами.

Примечание 5: см. региональные руководства.

Примечание 6: список литературы необходимо включить в содержание.

4. Модуль 4

Модуль 4	4.1				
	4.2	4.2.1	4.2.1.1	Исследования Примечание 1	
			4.2.1.2	Исследования Примечание 1	
			4.2.1.3	Исследования Примечание 1	
			4.2.1.4	Исследования Примечание 1	
		4.2.2	4.2.2.1	Исследования Примечание 1	
			4.2.2.2	Исследования Примечание 1	
			4.2.2.3	Исследования Примечание 1	
			4.2.2.4	Исследования Примечание 1	
			4.2.2.5	Исследования Примечание 1	
			4.2.2.6	Исследования Примечание 1	
			4.2.2.7	Исследования Примечание 1	
		4.2.3	4.2.3.1	Исследования Примечание 1	
			4.2.3.2	Исследования Примечание 1	
			4.2.3.3	4.2.3.3.1	Исследования Примечание 1
				4.2.3.3.2	Исследования Примечание 1
			4.2.3.4	4.2.3.4.1	Исследования Примечание 1
				4.2.3.4.2	Исследования Примечание 1
				4.2.3.4.3	Исследования Примечание 1
			4.2.3.5	4.2.3.5.1	Исследования Примечание 1
				4.2.3.5.2	Исследования Примечание 1
				4.2.3.5.3	Исследования Примечание 1
				4.2.3.5.4	Исследования Примечание 1
			4.2.3.6	Исследования Примечание 1	
			4.2.3.7	4.2.3.7.1	Исследования Примечание 1

				4.2.3.7.2	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.3	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.4	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.5	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.6	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.7	Исследования Примечание 1
	4.3	По одному файлу на источник Примечание 2			

Условные обозначения:
Представлять документы на этом уровне не допускается
Содержание требуется лишь для бумажной версии ОТД, в эОТД оно не предусмотрено
На этом уровне допускается представить один или несколько документов

Примечание 1: для каждого отчета, включенного в Модуль 4, как правило, необходимо представить один документ. Однако, если отчет об исследовании большой (например, исследование канцерогенности), заявитель вправе подать отчет в виде нескольких документов. В этом случае повествовательная часть отчета должна быть представлена одним документом, а приложения – одним или несколькими документам. При выборе степени детализации этих отчетов заявителю следует учесть, что при изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла лекарственного препарата требуется замена документов (файлов) целиком.

Примечание 2: список литературы необходимо включить в содержание.

5. Модуль 5

Модуль 5	5.1			
	5.2			
	5.3	5.3.1	5.3.1.1	Исследования Примечание 1
			5.3.1.2	Исследования Примечание 1
			5.3.1.3	Исследования Примечание 1
			5.3.1.4	Исследования Примечание 1
		5.3.2	5.3.2.1	Исследования Примечание 1
			5.3.2.2	Исследования Примечание 1
			5.3.2.3	Исследования Примечание 1
		5.3.3	5.3.3.1	Исследования Примечание 1
			5.3.3.2	Исследования Примечание 1
			5.3.3.3	Исследования Примечание 1
			5.3.3.4	Исследования Примечание 1
			5.3.3.5	Исследования Примечание 1
		5.3.4	5.3.4.1	Исследования Примечание 1
			5.3.4.2	Исследования Примечание 1
		5.3.5 Примечание 2	5.3.5.1	Исследования Примечание 1
			5.3.5.2	Исследования Примечание 1
			5.3.5.3	Исследования Примечание 1
			5.3.5.4	Исследования Примечание 1
		5.3.6		
		5.3.7	Исследования Примечание 1	
	5.4	По одному файлу на источник Примечание 3		

Условные обозначения:
Представлять документы на этом уровне не допускается
Оглавление требуется только для CTD на бумажном носителе; для eCTD этот элемент не нужен
На этом уровне допускается представить один документ
На этом уровне допускается представить один или несколько документов

Примечание 1: заявители должны, как правило, представлять отчеты об исследованиях в виде нескольких документов (синопсис, основное тело отчета об исследовании и необходимые приложения). Приложения необходимо организовать в соответствии с приложением № 1 к Правилам надлежащей клинической практики Союза, в котором описывается содержание и формат отчета о клиническом исследовании. При выборе степени детализации этих отчетов заявителю следует учесть, что при изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла препарата требуется замена документов (файлов) целиком.

Примечание 2: если в регистрационное досье включено несколько показаний к применению, данный раздел дублируют для каждого показания.

Примечание 3: список литературы необходимо включить в содержание.

VIII. НУМЕРАЦИЯ И РАЗДЕЛЕНИЕ ДОКУМЕНТА

1. Общие требования

Каждый документ следует пронумеровать, начиная с первой страницы, за исключением отдельных литературных ссылок, для которых достаточна фактическая нумерация страниц в журнале. Заявители не обязаны указывать номера страниц в виде «1 из n», где n — общее количество страниц.

Кроме того, все страницы документа должны включать уникальный верхний или нижний колонтитул, кратко отражающий содержимое документа. При подаче документов на бумажном носителе на разделителе следует указывать тот же идентификатор, который предшествует документу, чтобы облегчить его нахождение в досье. Допускается использовать сокращение полного номера раздела и названия документа.

Если раздел содержит несколько документов, для такого раздела допускается предусмотреть отдельное содержание — с целью указания хронологии и названий документов, которые в нем содержаться, например:

- Разделитель с «3.2.S.4.2 Аналитические методики»
  - Содержание: названия методики A, методики B, методики C
- Разделитель с «3.2.S.4.2 «Методика A»;
  - Методика A (т.е. документ, страниц 1–n)
- Разделитель с «3.2.S.4.2 «Методика B»;
  - Методика B (т.е. документ, страниц 1–n)
- Разделитель с «3.2.S.4.2 «Методика C»;
  - Методика C (т.е. документ, страниц 1–n)

Если раздел содержит лишь один документ (например, 3.2.S.1.1 Номенклатура), документу должен предшествовать только разделитель «3.2.S.1.1 Номенклатура».

2. Нумерация разделов в документе

Во избежание подзаголовков 5-го, 6-го и т.д. уровня (например, 2.6.6.3.2.1) в документе заявитель может воспользоваться сокращенным номером. В этом случае в верхнем или нижнем колонтитуле документа необходимо указать номер и название документа (например, 2.6.6 Повествовательное резюме по токсикологии) с последующим указанием номера раздела внутри документа, например, 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2 и т.д. Также допустимо использовать полный номер (например, 2.6.6.3.2.1).

3. Форматирование содержания

3.1. Модуль 2

Содержание раздела 2.1 ОТД необходимо детализировать до третьего (например, 2.3.S) или четвертого (например, 2.3.S.1) уровня, в зависимости от того, какой документ включен в Сводное резюме по качеству (см. определение документа в Модуле 2).

3.2. Модуль 3

Содержание раздела 3.1 должно включать номера разделов верхнего порядка, соответствующие им заголовки разделов и номер тома в порядке их следования в досье. Это содержание будет использоваться для указания содержания Модуля 3 в соответствии с приложением № 1 к настоящим Правилам. Его следует детализировать лишь до пятого уровня (например, 3.2.P.2.1). Следует отметить, что приложением № 1 к настоящим Правилам предусмотрены дополнительные подразделы и подзаголовки, ниже этого уровня (например, 3.2.P.2), поэтому этот формат следует использовать во

всем досье, даже несмотря на невключение в раздел 3.1 Содержание. Содержание нижнего уровня, описанное в разделе «Нумерация и разделение документа», включать в раздел 3.1 Содержание не следует.

По усмотрению заявителя, в целях указания хронологии и нумерации сверх обозначенной в приложении № 1 к настоящим Правилам, для определенного раздела, содержащего множество документов, можно составить содержание; его следует приводить лишь в пределах документа, а не в виде отдельного документа или нового подзаголовка. В этом случае для такого документа можно предусмотреть отдельное содержание для указания хронологии и названия подразделов, которые он содержит. Включать эти документы и подразделы в раздел 3.1 Содержание не следует.

Более того, в этот формат не следует включать дополнительные вложения или приложения, однако они допустимы в виде отдельного документа в разделе, допускающем представление нескольких документов. В этом случае следует дать ссылку на соответствующий раздел приобщаемого или прикладываемого документа. При желании приобщить или приложить дополнительные сведения к разделу, которые состоят лишь из одного документа, такие сведения следует включить в этот документ.

Все названия вхождений содержания должны либо соответствовать названиям заголовков и номерам разделов согласно приложению № 1 к настоящим Правилам или идентификаторам разделителей (только при подаче досье на бумажном носителе), предпочтительно по их полному названию, которые должны позволять с легкостью идентифицировать любые сокращенные названия, которые могут использоваться в соответствующем разделителе. В содержании не следует указывать номера страниц.

Литературные ссылки в содержании должны относиться лишь к этому разделу.

3.3. Модуль 4

В целях идентификации всех важных компонентов досье (например, 4.2.3.5.1 Фертильность и раннее эмбриональное развитие) содержание Модуля 4 должно включать все числовые элементы, перечисленные в приложении № 1 к настоящим Правилам; его необходимо детализировать, по меньшей мере, до уровня отчета об исследовании. Таким образом, в содержании необходимо отразить каждый отчет об исследовании. Разделы отчета об исследовании допускается указывать в содержании Модуля 4 досье или только в содержании отдельного отчета об исследовании.

Иллюстрация части содержания Модуля 4

4.2.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследование aa-aaa: 30-дневное исследование токсичности при многократном введении Препарата С крысам

Исследование bb-bbb: 6-месячное исследование токсичности при многократном введении Препарата С крысам

Исследование cc-ccc: 30-дневное исследование токсичности при многократном введении Препарата С собакам

Исследование dd-ddd: 6-месячное исследование токсичности при многократном введении Препарата С собакам

4.2.3.3. Генотоксичность

4.2.3.3.1. In vitro

Исследование ee-eee: тест Эймса с Препаратом С

и т.д.

3.4. Модуль 5

В целях идентификации всех важных компонентов досье (например, 5.3.5.1.1 Плацебо-контролируемые исследования)

содержание Модуля 5 должно включать все числовые элементы, перечисленные в приложении № 1 к настоящим Правилам; его необходимо детализировать, по меньшей мере, до уровня отчета о клиническом исследовании. Таким образом, в содержании необходимо отразить каждый отчет о клиническом исследовании. Разделы отчета о клиническом исследовании (см. приложение № 1 к Правилам надлежащей клинической практики Союза) допускается указывать в содержании Модуля 5 досье или только в содержании отдельного отчета о клиническом исследовании.

Иллюстрация части содержания Модуля 5.

5.3.5 Показание Z – Отчеты об исследования эффективности и безопасности.

5.3.5.1 Показание Z – Отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящихся к заявленному показанию к применению.

5.3.5.1.1 Показание Z – Плацебо-контролируемые исследования.

Исследование xx-xxx: Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Препарата A при Показании Z.

Исследование yy-yyy: Двойное слепое.

5.3.5.1.2 Показание Z – Исследования с активным контролем.

Исследование zz-zzz: Двойное слепое, активно-контролируемое исследование Препарата A в сравнении с Препаратом C при Показании Z.

5.3.5 Показание Q – Отчеты об исследования эффективности и безопасности.

5.3.5.1 Показание Q – Отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящихся к заявленному показанию к применению.

и т.д.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований
(шаблон)

Эксперт	
Начало процедуры:	
Дата настоящего отчета:	
Окончательный срок для комментариев:	

АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Идентификационный номер заявки на регистрацию:	
Торговое наименование лекарственного средства:	
Международное непатентованное наименование (МНН) или общепринятое наименование действующего вещества (веществ):	
Заявитель:	
Заявленные показания к применению:	
Фармакотерапевтическая группа (АТХ-код):	
Лекарственная форма и дозировка(и):	
Имена экспертов докладчика (внутренний эксперт и независимый эксперт):	**Качество:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Доклинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Клинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail:

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЭКСПЕРТИЗА ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) АСПЕКТОВ

1. Введение

1.1. Тип заявки и аспекты разработки

1.2. Аспекты надлежащей лабораторной практики (GLP)

2. Фармакология (Модули 2.6.2 и 4.2.1)

- ***Краткое описание***

Комментарий эксперта

- ***Физическо-химические свойства***

Структура действующего вещества
(вставить структуру)
Положение радиоактивной метки
(смотрите структуру)
Изомерия
Относительная молекулярная масса
Растворимость в воде
Показатель константы ионизации (pKa)
Коэффициент распределения
Растворимость в органических растворителях
Стабильность
Предполагаемая хиральность и ее эффекты

Комментарий эксперта

2.1. Первичная фармакодинамика

Комментарий эксперта

2.2. Вторичная фармакодинамика

Комментарий эксперта

2.3. Фармакологическая безопасность

Комментарий эксперта

2.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Комментарий эксперта

2.5. Общее заключение эксперта по фармакологии

Комментарий эксперта

3. Фармакокинетика (Модули 2.6.4 и 4.2.2)

- ***Фармакокинетические исследования***

Комментарий эксперта

3.1. Методы исследований

Комментарий эксперта

3.2. Абсорбция

Примерные образцы таблиц для внесения данных по абсорбции:

Идент. номер исследования	Виды	N	Доза (мг/кг)	Путь введения	Способ анализа	C_{max} ()	t_{max} ()	AUC ()
A								
B								

Идент. номер исследования	Виды	N	Доза (мг/кг)	Путь введения	Способ анализа	t½, el ()	V_d ()	Cl_t ()	F (%)
A									
B									
Примечания a)									
b)									

Комментарий эксперта

3.3. Распределение

Комментарий эксперта

3.4. Метаболизм

Комментарий эксперта

3.5. Выведение

Виды	N	Доза (мг/кг)	Путь	Способ анализа	Моча (% доза)	Кал (% доза)	Желчь (% доза)	Неизмененное ЛС (% доза)	Время (час)
					±	±	±	±	±
					±	±	±	±	±

Комментарий эксперта

3.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Комментарий эксперта

3.7. Другие фармакокинетические исследования

Комментарий эксперта

3.8. Общее заключение эксперта по фармакокинетике

4. Токсикология (Модули 2.6.6 и 4.3.3)

4.1. Токсичность при однократном введении

Пример таблицы для исследований токсичности при однократном введении:

Идент. номер исследования	Виды/ Пол/Кол-во/ Группа	Доза/Путь введения	Расчетная смертельная доза / наблюдаемая максимальная несмертельная доза	Основные результаты

Комментарий эксперта

4.2. Токсичность при многократном введении

Пример таблицы для исследований токсичности при многократном введении:

Идент. номер исследования	Виды/ Пол/Кол-во/ Группа	Доза/Путь введения	Продолжи-тельность	NOEL/NOAEL (мг/кг/день)	Основные результаты

Комментарий эксперта

- ***Токсикокинетика***

Пример таблицы с данными токсикокинетических исследований:

Идент. номер исследования	Суточная доза (xx/xx)	AUC у животных (нг×ч/мл)*		Животные: Человек XXX Повторная экспозиция	
		♂	♀	♂	♀

*Примечание: * Для сравнения желательно использовать значения AUC для не связываемой доли препарата.*

Комментарий эксперта

- ***Межвидовое сравнение***

Пример таблицы для сравнения экспозиции в исследованиях на животных с экспозицией в клинических исследованиях.

Идент. номер исследования	**Суточная доза (xx/xx)**	**AUC у животных (нг×ч/мл)***		**C_{max}**		**$t_{½}$**	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀

Комментарий эксперта

4.3. Генотоксичность

Пример таблицы обзора исследований генотоксичности:

Вид исследований/ Идентиф. номер/ GLP	**Система для анализа**	**Концентрации/ Диапазон концентраций/ Система метаболизма**	**Результаты положительные/ отрицательные/ неоднозначные**
Генные мутации в бактериях	Штаммы сальмонеллы	+/- S9	
Генные мутации в клетках млекопитающих	Клетки яичника китайского хомячка (CHO-клетки), HGPRT-локус, лимфоциты человека	+/- S9	
Хромосомные аберрации *in vivo*	Мыши, микроядерный тест в костном мозге	+/- S9	

Комментарий эксперта

4.4. Канцерогенность

4.4.1. Долгосрочные исследования

Пример таблицы с описанием проведенных исследований канцерогенного действия:

Идентиф. номер/GLP	**Доза/Путь введения**	**Воздействие (AUC)**	**Виды/Число животных**	**Основные результаты**

Пример таблицы с данными о развитии опухолей в ходе «Исследования XX»

Данные по опухолям	**Контроль**	**Низкая доза**	**Средняя доза**	**Высокая доза**
	Самцы			
	Самки			

Комментарий эксперта

4.4.2. Краткосрочные и среднесрочные исследования

Комментарий эксперта

Комментарий эксперта

4.4.3. Другие исследования

Комментарий эксперта

4.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Пример таблицы с данными о проведенных исследованиях:

Вид исследования/ Идентиф. номер/ GLP	**Виды; количество самок / группа**	**Путь введения и доза**	**Период введения доз**	**Основные результаты**	**NOAEL (мг/кг) и AUC**
Фертильность самцов					
Фертильность самок					
Эмбриофетальное развитие					F_0
Перинатальное и постнатальное					F_1

Комментарий эксперта

4.5.1. Фертильность и раннее эмбриональное развитие

Комментарий эксперта

4.5.2. Эмбриофетальное развитие

Комментарий эксперта

4.5.3. Пренатальное и постнатальное развитие, включая материнскую функцию

Комментарий эксперта

4.5.4. Исследования, в которых препарат вводится неполовозрелым особям и/или проводится дальнейшая оценка его развития

Комментарий эксперта *Выводы в отношении репродуктивной токсичности.*

4.6. Местная переносимость

Комментарий эксперта

4.7. Другие исследования токсичности

Комментарий эксперта

4.7.1. Антигенность

Комментарий эксперта

4.7.2. Иммунотоксичность

Комментарий эксперта

4.7.3. Зависимость

Комментарий эксперта

4.7.4. Метаболиты

Комментарий эксперта

4.7.5. Исследования примесей

Комментарий эксперта

4.7.6. Другие исследования

Комментарий эксперта

4.8. Общее заключение по токсикологии эксперта по оценке

5. Список литературы

6. ПЕРЕЧЕНЬ ЗАМЕЧАНИЙ, ВЫДВИГАЕМЫХ ЭКСПЕРТОМ В РАМКАХ ПРОВЕДЕННОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

КРИТИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Фармакология

Фармакокинетика

Токсикология

ПРОЧИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Фармакология

Фармакокинетика

Токсикология

РЕКОМЕНДАЦИИ

7. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЭКСПЕРТОМ УСЛОВИЯ, ВЫПОЛНЕНИЕ КОТОРЫХ НЕОБХОДИМО ПОСЛЕ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И УТВЕРЖДЕНИЯ ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ (ЛИСТКА-ВКЛАДЫША) И ДИЗАЙНА УПАКОВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 7

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

ОТЧЕТ ЭКСПЕРТА ПО ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Торговое наименование лекарственного средства:	
Международное непатентованное наименование (МНН) или общее наименование действующего вещества (веществ):	
Заявитель:	
Заявленные показания к применению:	
Фармакотерапевтическая группа (АТХ-код):	
Лекарственная форма (формы) и дозировка (дозировки):	
Данные контактного лица эксперта (ов):	**ФИО:** телефон/факс: e-mail:
Данные экспертов (внутренний и независимый):	**Качество:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Доклинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Клинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail:
Данные экспертов (внутренний и независимый):	**Качество:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Доклинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Клинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail:

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Тип заявки и аспекты разработки

- Вид нормативно-правовой процедуры регистрации
- Возможность применения особых оснований для регистрационной процедуры
- Применение концепции биоаналога
- Соответствие руководствам по разработке лекарственных препаратов/Наличие научной консультации
- Значимость педиатрических исследований

1.2. Соблюдение принципов Надлежащей клинической практики (GCP)

1.3. Данные по принадлежности к классу орфанных лекарственных препаратов

<В соответствии с заключением уполномоченных органов в сфере здравоохранения (Заключение от 00/00/00) частота случаев заболевания <указать наименование нозологии> составляет <XX> на 10000 человек в на территории государств-членов ЕАЭС>

<нет данных>

2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

2.1. Фармакокинетика

2.1.1. Введение

2.1.2. Методы

- Аналитические методы и методики

Комментарий эксперта

- Анализ фармакокинетических данных

Комментарий эксперта

- Статистический анализ

Комментарий эксперта

2.1.3. Абсорбция

- Биодоступность

Комментарий эксперта

- Биоэквивалентность

Комментарий эксперта

- Влияние пищи

Комментарий эксперта

2.1.4. Распределение

Комментарий эксперта

2.1.5. Элиминация

- Выведение

Комментарий эксперта

- Метаболизм

Комментарий эксперта

- Взаимное превращение

Комментарий эксперта

- Фармакокинетика метаболитов

Комментарий эксперта

- Последствия возможного генетического полиморфизма

Комментарий эксперта

2.1.6. Пропорциональность доз и временная зависимость

- Пропорциональность доз

Комментарий эксперта

- Временная зависимость

Комментарий эксперта

2.1.7. Внутрииндивидуальная и межиндивидуальная вариабельность

Комментарий эксперта

2.1.8. Фармакокинетика у целевой популяции

Комментарий эксперта

2.1.9. Особые группы населения

- Нарушение функции почек

Комментарий эксперта

- Нарушение функции печени

Комментарий эксперта

- Пол

Комментарий эксперта

- Раса

Комментарий эксперта

- Вес

Комментарий эксперта

- Пожилые люди

	Возраст 65-74 лет (количество пожилых пациентов /общее количество)	Возраст 75-84 года (количество пожилых пациентов /общее количество)	Возраст 85+ лет (количество пожилых пациентов /общее количество)
ФК исследования			

Комментарий эксперта

- Дети

Комментарий эксперта

Общие замечания эксперта по фармакокинетике у особых групп населения

2.1.10. Взаимодействие

- In vitro

Комментарий эксперта

- In vivo

Комментарий эксперта

Общие замечания эксперта по взаимодействиям

2.1.11. Воздействие, значимое для оценки безопасности

Комментарий эксперта

2.1.12. Общее заключение эксперта по фармакокинетике

2.2. Фармакодинамика

2.2.1. Введение

2.2.2. Механизм действия

Комментарий эксперта

2.2.3. Первичная фармакология

Комментарий эксперта

2.2.4. Вторичная фармакология

Комментарий эксперта

2.2.5. Взаимосвязь между концентрацией в плазме и эффектом

Комментарий эксперта

2.2.6. Фармакодинамические взаимодействия с другими лекарственными средствами или субстанциями

Комментарий эксперта

2.2.7. Генетические различия в фармакодинамическом ответе

Комментарий эксперта

2.2.8. Общее заключение эксперта по фармакодинамике

3. Клиническая эффективность

3.1. Введение

Образец таблицы для представления информации по деталям исследования

Идент. номер исследо-вания	№ исследо-вательских центров / места их расположения	Дизайн	Исследуемая дозировка	Цель исследо-вания	Пациенты по группам: включенные / завершившие исследование	Длительность	Пол м/ж медиана возраста	Диагноз Критерии включения	Первич-ные конеч-ные точки

3.2. Исследования зависимости доза-эффект и основные клинические исследования

Комментарий эксперта

3.3. Исследование (исследования) зависимости доза-эффект

Комментарий эксперта

3.4. Основное исследование (основные исследования)

Комментарий эксперта

Методы

- Участники исследования

Комментарий эксперта

- Виды лечения

Комментарий эксперта

- Цели

Комментарий эксперта

- Исходы/конечные точки

Комментарий эксперта

- Объем выборки

Комментарий эксперта

- Рандомизация

Комментарий эксперта

- Слепой метод (маскирование)

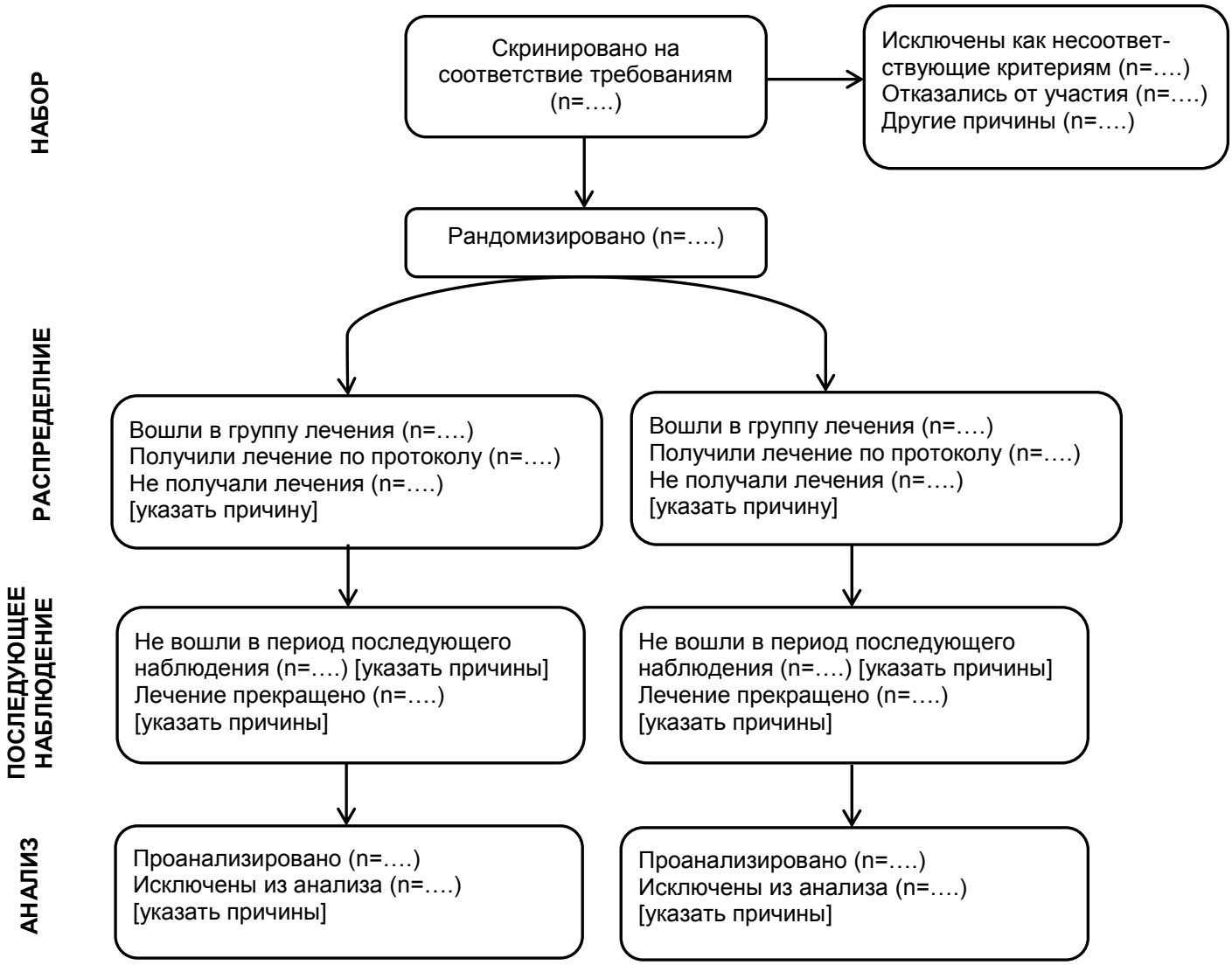
Комментарий эксперта

- Статистические методы

Результаты

- Схема распределения участников

(Следует использовать данный формат, внося в него изменения по мере необходимости)



- Набор для участия в исследовании

Комментарий эксперта

- Проведение исследования

Комментарий эксперта

- Исходные данные

Комментарий эксперта

- Проанализированная выборка

Комментарий эксперта

- Исходы и их оценка

Комментарий эксперта

- Дополнительные анализы

Комментарий эксперта

- Краткий обзор основных результатов эффективности

В следующих таблицах собраны результаты основных исследований эффективности, подтверждающих адекватность настоящей заявки. Данную сводную информацию следует рассматривать в сочетании с комментариями относительно клинической эффективности, а также обзора соотношения рисков и пользы (см. следующие разделы).

Таблица XXX. Краткая информация об основных результатах исследования <исследование> эффективности

Название: <название> {как указано в отчете о проведении исследования}		
Идентификационный номер исследования	<код> {перечень всех кодов, начинающихся с номера протокола, за которыми следует – при наличии – номер Европейской Базы Данных Клинических Исследований, Международный стандартный номер рандомизированного клинического исследования, и прочие коды для перекрестной ссылки на публикации}	
Дизайн исследования	<произвольный текст> {опишите ключевые элементы дизайна исследования (перекрестный, параллельный, факторный, предусматривающий повышение дозы, с анализом эффекта фиксированной дозы) включая исследования с рандомизацией, «ослеплением», маскировкой распределения, одно-/много-центровые исследования, и т.д..}	
	Продолжительность основного этапа: Продолжительность подготовительной фазы: Продолжительность фазы дополнительного лечения:	<время> <время> <не применимо> <время> <не применимо>
Гипотеза	<Наличие преимуществ> <Аналогичность> <Не меньшая эффективность> <Обзорная: указать>	
Группы лечения {добавьте строки в количестве,	<кодированное обозначение группы> {укажите аббревиатуру для	<лечение>, <продолжительность>, <количество рандомизированных субъектов>

необходимом для описания групп лечения}	дальнейшего использования в таблице раздела с описанием результатов}		
	<кодированное обозначение группы>		<лечение>, <продолжительность>, < количество рандомизированных субъектов >
	<кодированное обозначение группы>		<лечение>, <продолжительность>, < количество рандомизированных субъектов >
Точки клинического исследования {добавьте строки в количестве, необходимом для описания точек клинического исследования; в качестве второстепенных клинических точек укажите наиболее актуальные точки, указанные в разделе с описанием результатов}	<Комбинированная>Первичная точка клинического исследования	<условное обозначение> {укажите аббревиатуру для дальнейшего использования в таблице раздела с описанием результатов}	<произвольный текст> {приведите краткое описание}
	<Второстепенная> <прочее: укажите> точка клинического исследования	<условное обозначение>	<произвольный текст> {приведите краткое описание}
	<Второстепенная> <прочее: укажите> точка клинического исследования	<условное обозначение>	<произвольный текст> {приведите краткое описание}
Закрытие базы данных	<дата>		

Анализы и результаты

{представьте отдельно по каждому анализу результат, сочтенный актуальным для включения в отчет об исследовании; в любом случае необходимо представить данные о заранее определенном первичном анализе}

Описание анализа	**Первичный анализ**			
Анализируемая группа субъектов и описание временных точек	<Выборочная совокупность «Начавшие получать лечение»> <пациенты, завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом> <прочее: указать> {может потребоваться включение краткого описания группы населения} <временная точка>			
Описательная статистика и оценочная	Группа лечения	<кодированное обозначение группы>	<кодированное обозначение группы>	<кодированное обозначение группы>

вариативность		{согласно приведенной выше терминологии}	{согласно приведенной выше терминологии}	{согласно приведенной выше терминологии}
	Количество субъектов	<n>	<n>	<n>
	<точка клинического исследования> {условное обозначение, как указано выше} (<статистика>) {напр., среднее, медианное значение выборки, etc}	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>
	<статистика вариаций> {напр., стандартное отклонение, доверительный интервал, и т.д.}	<вариативность>	<вариативность>	<вариативность>
	<точка клинического исследования> (<статистика>)	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>
	<статистика вариаций>	<вариативность>	<вариативность>	<вариативность>
	<точка клинического исследования>	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>
	(<статистика>) <статистика вариаций>	<вариативность>	<вариативность>	<вариативность>
Оценка эффекта при сравнении {добавьте строки в количестве, необходимом для описания фактически выполненного статистическо го анализа}	<Комбинированная> Первичная точка клинического исследования	Группы сравнения	<кодированное обозначение группы> {согласно приведенной выше терминологии}	
		<критерий значимости> {напр., разница между группами}	<точечное оценивание>	
		<статистика вариаций> {напр., доверительный интервал и т.д.}	<вариативность>	
		Значение P {укажите использованное статистический метод, напр., ANOVA}	<значение P>	
	<<Комбинированная> Первичная> <Второстепенная> <прочее: укажите> точка клинического исследования	Группы сравнения	<кодированное обозначение группы>	
		<критерий значимости>	<точечное оценивание>	
		<статистика вариаций>	<вариативность>	
	{укажите точку клинического исследования, пользуясь терминологией,	Значение P	<Значение P>	

	указанной выше в разделе «Точки клинического исследования и определения»}		
	<<Комбинированная>Первичная> <Второстепенная> <прочее: укажите> точка клинического исследования	Группы сравнения	<кодированное обозначение группы>
		<критерий значимости>	<критерий значимости>
		<статистика вариаций>	<статистика вариаций>
		Значение P	<Значение P>
Примечания	<произвольный текст> {помимо прочего рассмотрите следующую информацию: - Причины выхода из исследования - Критически важные результаты анализа}		
Описание анализа	**<Дополнительный анализ> <Комбинированный первичный анализ>,<Прочее, указать:>** {также укажите если проведение анализа было запланировано}		
{повторите вышеуказанные разделы в отношении каждого актуального анализа}			

3.5. Клинические исследования у особых групп населения

	Возраст 65-74 года (количество пожилых пациентов /общее количество)	Возраст 75-84 года (количество пожилых пациентов /общее количество)	Возраст 85+ лет (количество пожилых пациентов /общее количество)
Контролируемые исследования			
Неконтролируемые исследования			

Комментарий эксперта

3.6. Анализ, выполняемый в рамках проведения испытаний (сводный анализ и мета-анализ)

Комментарий эксперта

3.7. Дополнительные исследования

Комментарий эксперта

3.8. Общее заключение эксперта по оценке клинической эффективности

Выводы по клинической эффективности

Дизайн и проведение клинических исследований

Данные эффективности и дополнительные анализы

Выводы по клинической эффективности

4. КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

4.1. Введение

Комментарий эксперта

4.2. Влияние лекарственного вещества на пациента

Образец таблицы: Влияние лекарственного вещества на пациента (допустимый уровень)

	Включенные пациенты	Пациенты, получившие лечению	Пациенты, с воздействием предлагаемого диапазона доз	Пациенты с долгосрочными* данными по безопасности
Плацебо-контролируемые исследования				
Исследования с активным контролем				
Открытые исследования				
Постмаркетинговые исследования				
Применение из соображений сострадания				

*Примечание: * Указание относится к данным непрерывного или прерывистого воздействия в течение периода в 6 или 12 месяцев.*

Комментарий эксперта

4.3. Нежелательные явления

Комментарий эксперта

4.4. Серьезные нежелательные явления и летальный исход

Комментарий эксперта

4.5. Данные лабораторных исследований

Комментарий эксперта

4.6. Безопасность применения препарата у особых групп населения

Термины словаря MedDRA	**возраст <65 лет количество (процент)**	**возраст 65-74 года количество (процент)**	**возраст 75-84 года количество (процент)**	**возраст 85+ лет количество (процент)**
Общее количество НЯ				
Серьезные НЯ – общее количество				
- Смертельные				
- Госпитализация/продление имеющейся госпитализации				
- Угроза жизни				
- Инвалидность / нетрудоспособность				
- Другое (важное с медицинской точки зрения)				
НЯ, приведшее к выходу из исследования				
Нарушения психики				
Нарушения со стороны нервной системы				
Несчастные случаи и повреждения				
Нарушения со стороны сердца				
Нарушения со стороны сосудов				
Нарушения мозгового кровообращения				
Инфекционные и паразитные заболевания				
Антихолинергический синдром				
Снижение качества жизни				
Суммарно: ортостатическая гипотензия, падения, потемнение в глазах, обмороки, головокружение, атаксия, переломы				
<другие НЯ, чаще возникающие у пациентов				

пожилого возраста>				

Комментарий эксперта

4.7. Иммунологические явления

Комментарий эксперта

4.8. Безопасность при лекарственных и других взаимодействиях

Комментарий эксперта

4.9. Выход из исследования из-за нежелательных явлений

Комментарий эксперта

4.10. Исследования после выхода препарата на рынок

Комментарий эксперта

4.11. Общее заключение эксперта по оценке клинической безопасности

Выводы по клинической эффективности

Выводы по клинической безопасности

5. ФАРМАКОНАДЗОР

5.1. Система фармаконадзора

<Заявитель представил документы, в которых изложено подробное описание системы фармаконадзора. Заявление для фармаконадзора, подписанно заявителем и уполномоченным лицом, при этом в нем указано, что заявителю предоставляются услуги уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, и предоставлены необходимые средства для извещения о любой нежелательной реакции, возникающей в Евразийском экономическом союзе, либо в третьей стране.>

<Эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, удовлетворяет требованиям и представляет надлежащее доказательство того, что заявителю предоставляются услуги уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, и имеются необходимые средства для извещения о любой предполагаемой нежелательной реакции, возникающей в Евразийском экономическом союзе, либо в третьей стране.>

<Эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, имеет следующие недостатки: <перечень недостатков.>

<С учетом того, что недостатки устраняются до того, как заявитель выводит лекарственный препарат на рынок, уполномоченная экспертная организация может

считать, что система фармаконадзора будет соответствовать требованиям. Прежде чем препарат поступит на рынок, заявитель должен представить убедительные данные, что система фармаконадзора принята и функционирует.>

Комментарий эксперта

5.2. План управления риском

Вопросы и/или замечания для рассмотрения экспертом в области фармаконадзора при оценке ПУР:

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

7. ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ, КОТОРЫЕ ВЫДВИГАЮТСЯ ЭКСПЕРТОМ

Клинические аспекты

Основные замечания

Фармакокинетика

Фармакодинамика

Эффективность

Безопасность

Система фармаконадзора

План по управлению риском

Прочие замечания

Фармакокинетика

Фармакодинамика

Эффективность

Безопасность

Система фармаконадзора

План по управлению риском

Рекомендации

8. РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ЭКСПЕРТОМ УСЛОВИЯ, ВЫПОЛНЕНИЕ КОТОРЫХ НЕОБХОДИМО ПОСЛЕ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И УТВЕРЖДЕНИЯ ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Консультирование заявителя

ПРИЛОЖЕНИЕ № 8

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
по критической оценке аспектов качества лекарственного препарата
(шаблон)

Эксперт:	
Начало процедуры:	
Дата настоящего отчета:	
Окончательный срок для комментариев:	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА

1. Запрос на проведение инспекции фармацевтического производства до выдачи регистрационного удостоверения

2. Введение

Наименование:	
Лекарственная форма и дозировка (концентрация):	
Процедура регистрации:	
Терапевтический класс или показание:	
Предлагаемый диапазон доз:	

3. Активная фармацевтическая субстанция (АФС, Модуль 3.2.S)

Примечания:

– Следует отметить, представлены ли Сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи (далее – CEP), или Досье на активную фармацевтическую субстанцию (далее – ДАФС), или полная информация об активной фармацевтической субстанции.

– При использовании мастер-файла активной фармацевтической субстанции (далее – МФАФС) следует указать, что его оценка представляется в отдельном Отчете по критической оценке МФАФС с конфиденциальным приложением в отношении закрытой части документа.

– При наличии в досье сведений по нескольким МФАФС по каждому МФАФС представляется отдельный отчет.

– В отношении рассматриваемого лекарственного препарата необходимо привести сведения о разрешении на доступ к конфиденциальной информации.

– При использовании CEP и МФАФС необходимо заполнить только разделы отчета 3.4 «Контроль качества активной

фармацевтической субстанции» и 3.5 «Стандартные образцы или материалы», связанные с производством лекарственного препарата, если заявитель не предоставил дополнительные данные, а именно, в соответствии с разделом 3.2.S.7 данные о стабильности для подтверждения более длительного периода переконтроля.

– Вопросы по закрытой части отчетов МФАФС направляются не заявителю, а только соответствующему производителю активной фармацевтической субстанции/владельцу МФАФС.

– При использовании СЕР и МФАФС следует уточнить источник (заявитель, или владелец МФАФС, или держатель СЕР) и уровень детализации сведений для составления отчета о критической оценке.

– Оценка качества активной фармацевтической субстанции в настоящем отчете должна также отражать дополнительную информацию, представленную заявителем, которая не включена в открытую часть документа, представляемого держателем МФАФС. Если заявителем представляется полная информация об активной фармацевтической субстанции, в отчет должна быть включена оценка этой информации.

3.1. Общая информация об исходных материалах и сырье (Модуль 3.2.S.1).

Информация о наименовании АФС (Модуль S.1.1)

Международное непатентованное наименование (МНН):	
Химическое название:	
Иное название (если применимо):	
Название по номенклатуре IUPAC:	
CAS-номер:	
Лабораторный код:	
Молекулярная формула:	
Относительная молекулярная масса:	

Структура АФС (Модуль S.1.2):

Общие свойства АФС (Модуль S.1.3)

Физические характеристики:	
Растворимость:	
Значение pKa (если возможно):	
Значение pH раствора (если возможно)	
Температура плавления (для твердых веществ)	
Коэффициент распределения:	
Гигроскопичность:	
Стереохимия:	
Полиморфизм:	
Степень кристалличности (для твердых веществ)	

Комментарий эксперта

3.2. Процесс производства АФС (Модуль 3.2.S.2)

Производитель(и) (Раздел S.2.1)

Соответствие правилам Надлежащей производственной практики Союза (GMP)

Описание производственного процесса и его контроля (Раздел S.2.2)

Контроль качества исходных материалов (Раздел S.2.3)

Контроль критических стадий и промежуточной продукции (Раздел S.2.4)

Валидация производственного процесса и (или) его оценка (Раздел S.2.5)

Разработка производственного процесса (Раздел S.2.6)

Комментарий эксперта

3.3. Описание характеристик АФС (Модуль 3.2.S.3)

Подтверждение структуры и других характеристик (Раздел S.3.1)

Примеси (Раздел S.3.2)

Комментарий эксперта

3.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции (Модуль 3.2.S.4)

Спецификация (Раздел S.4.1)

Таблица S. 4-1. Спецификация

Показатели качества	Метод испытания	Допустимые нормы

Аналитические методики (Раздел S.4.2)

Валидация аналитических методик (Раздел S.4.3)

Таблица S.4-2. Краткий обзор параметров валидации аналитических методик

	Аналитическая методика			
Правильность				
Воспроизводимость: - Повторяемость (сходимость) - Межлабораторная воспроизводимость (при наличии)				
Специфичность				
Предел обнаружения				
Нижняя предел количественного определения				
Линейность				
Диапазон определяемых содержаний				
Устойчивость (робастность)				
Стабильность раствора				

Примечание. Знак «+» показывает, что определение параметра проведено в соответствии с требованиями

Знак «-» показывает, что определение параметра не проведено

Знак «?» показывает наличие вопросов до оценки приемлемости параметра

Анализы серий (результаты анализа серий) (Раздел S.4.4)

Обоснование спецификации (Раздел S.4.5)

Комментарий эксперта

3.5. Стандартные образцы или материалы (Модуль 3.2.S.5)

Комментарий эксперта

3.6. Система упаковки (укупорки) (Модуль 3.2.S.6)

Комментарий эксперта

3.7. Стабильность (Модуль 3.2.S.7)

Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности (Раздел: S.7.1)

Таблица S. 7-1. Испытания стабильности

Температура, °C; относительная влажность (ОВ), %	*n* серий *x* месяцев	Размер серии	Упаковка
25 °C / ОВ 60 %		Промышленный масштаб / опытно-промышленный масштаб	Предназначена для реализации
40 °C / ОВ 75 %			

Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно стабильности (Раздел S.7.2)

Данные испытаний о стабильности (Раздел S.7.3)

Данные испытания стабильности, на которых основывается краткий обзор и заключение в разделе S.7.1, включаются в досье.

Комментарий эксперта

4. Лекарственный препарат (Модуль 3.2.P)

4.1. Описание и состав лекарственного препарата (Модуль 3.2.P.1)

Состав <название лекарственного препарата> представлен ниже в Таблице P.1-1.

Таблица P. 1-1. Полный состав XXX

Компонент	Ссылка на НД	XXX Количество (XXX)	XXX Количество (XXX)	Функция
				Активное вещество

Примечание: при регистрации линейки дозировок, количество колонок «XXX Количество (XXX)» соответствует числу заявляемых на регистрацию дозировок.

Комментарий эксперта

4.2. Фармацевтическая разработка (Модуль 3.2.P.2)

Компоненты лекарственного препарата (Раздел P.2.1)

Активная фармацевтическая субстанция (Раздел P.2.1.1)

Вспомогательные вещества (Раздел P.2.1.2)

Лекарственный препарат (Раздел P.2.2)

Разработка лекарственной формы (Раздел P.2.2.1)

Исследование биоэквивалентности и референтный препарат/ клиническая разработка лекарственной формы

Производственные избытки (Раздел P.2.2.2)

Физико-химические и биологические свойства (Раздел P.2.2.3)

Разработка производственного процесса (Раздел P.2.3)

Система упаковки (укупорки) (Раздел P.2.4)

Микробиологические характеристики (Раздел P.2.5)

Совместимость (Раздел P.2.6)

Комментарий эксперта

4.3. Процесс производства лекарственного препарата (Модуль 3.2.P.3)

Производитель(и) (Раздел P.3.1)

Состав на серию (производственная рецептура) (Раздел P.3.2)

Описание производственного процесса и его контроля (Раздел P.3.3)

Контроль критических стадий и промежуточной продукции (Раздел P.3.4)

Валидация производственного процесса и/или его оценка (Раздел P.3.5)

Комментарий эксперта

4.4. Контроль качества вспомогательных веществ (Модуль 3.2.P.4)

Спецификация (Раздел P.4.1)

Аналитические методики (Раздел P.4.2)

Валидация аналитических методик (Раздел P.4.3)

Обоснование спецификаций (Раздел P.4.4)

Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения (Раздел P.4.5)

Новые вспомогательные вещества (Раздел P.4.6)

Комментарий эксперта

4.5. Контроль качества лекарственного препарата (Модуль 3.2.P.5)

Спецификация(и) (Раздел P.5.1)

Таблица P. 5-1. Спецификации на выпуск и окончание срока хранения

Показатель качества	Метод испытания	Допустимые нормы

Аналитические методики (Раздел P.5.2)

Валидация аналитических методик (Раздел P.5.3)

Таблица P. 5-2. Краткий обзор параметров валидации аналитических методик

	Аналитическая методика			
Правильность				
Воспроизводимость: - Повторяемость (сходимость) - Межлабораторная воспроизводимость				
Специфичность				
Предел обнаружения				
Нижняя граница количественного определения				
Линейность				
Диапазон определяемых содержаний				
Устойчивость (робастность)				
Стабильность раствора				

Примечание. Знак «+» показывает, что определение параметра проведено в соответствии с требованиями

Знак «-» показывает, что определение параметра не проведено

Знак «?» показывает наличие вопросов до оценки приемлемости параметра

Результаты анализа серий (Раздел Р.5.4)

Характеристика примесей (Раздел Р.5.5)

Обоснование спецификации(й) (Раздел Р.5.6)

Комментарий эксперта

4.6. Стандартные образцы и материалы (Модуль 3.2.Р.6)

Комментарий эксперта

4.7. Система упаковки (укупорки) (Модуль 3.2.Р.7)

Комментарий эксперта

4.8. Стабильность (Модуль 3.2.Р.8)

Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности. (Раздел Р.8.1)

Таблица Р. 8-1. Основные испытания стабильности

Температура, °С; относительная влажность (ОВ), %	*n* серий *x* месяцев	Размер серии	Упаковка
25 °С / ОВ 60 %		Промышленный масштаб / опытно-промышленный масштаб	Предназначена для реализации
40 °С / ОВ 75 %			

Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности (Раздел Р.8.2)

Данные испытаний стабильности (Раздел Р.8.3)

Данные испытаний стабильности, на которых основывается краткий обзор и заключение в P.8.1, включаются в досье.

Резюме о подтверждении заявленного срока годности и условий хранения лекарственного препарата.

Комментарий эксперта

5. Дополнения (Модуль 3.2.A)

Производственные помещения и оборудование

Оценка безопасности относительно посторонних агентов

Новые вспомогательные вещества

6. Региональная информация

Схема валидации процесса производства лекарственного продукта

Вопросы, затрагивающие медицинские изделия

Вопросы риска передачи ТГЭ

7. Замечания эксперта-оценщика в отношении общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и дизайна упаковки лекарственного препарата.

8. Общие выводы эксперта по качеству

9. Перечень замечаний, выдвигаемых экспертом в рамках проведенной экспертизы

Аспекты качества

Критические замечания

Активная фармацевтическая субстанция *[относится к дополнительным данным, предоставляемым только заявителем]*

Активная фармацевтическая субстанция *[часть заявления, предоставляемая держателем МФАФС]*

Примечание. При использовании МФАФС в случае потенциального серьезного риска для здоровья населения, отражаемого в его закрытой части, следует указать:

<По вопросу потенциального серьезного риска для здоровья населения в закрытой части МФАФС следует обратиться к отдельному экспертному отчету по критической оценке МФАФС>

Лекарственный препарат

Прочие замечания

Активная фармацевтическая субстанция *[относится к дополнительным данным, предоставляемым только заявителем]*

Примечание. В случае применимости следует указать:

<По другим замечаниям к закрытой части МФАФС следует обратиться к отдельному экспертному отчету по критической оценке МФАФС>

Лекарственный препарат

Рекомендации:

10. Дополнение 1 (если применимо)

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ПО КРИТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ МАСТЕР-ФАЙЛА НА АКТИВНУЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ СУБСТАНЦИЮ

(шаблон)

<(Активная фармацевтическая субстанция)>

<Производитель активной фармацевтической субстанции>

<Регистрационный номер> (при наличии)

<(Номер версии части заявителя, дата; номер версии служебной части) дата>

АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Идентификационный номер:	
Международное непатентованное наименование (МНН) (или общепринятое наименование) активной фармацевтической субстанции (активных фармацевтических субстанций):	
Внутренний код производителя активной фармацевтической субстанции (если применяется):	
Наименование(я) и адрес(а) производственной(ых) площадки(ок) производителя активной фармацевтической субстанции	Наименование: Адрес: Контактное лицо: Телефон: Факс: Электронная почта:
Дата экспертного отчета по оценке мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию	Регистрационная процедура (регистрация, внесение изменений):

Максимальная суточная доза (< 1 г, < 10 г, другое)	например, < 1 г, < 10 г, другое
Путь(и) введения	

Целевые группы	новорожденные/младенцы/дети, взрослые

Примечания:
Структура отчета должна отражать соответствующие части Модуля 3.2.S.
Для каждого мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) составляется отдельный экспертный отчет.
Данный отчет не направляется держателю регистрационного удостоверения, а только соответствующему производителю АФС/держателю МФАФС.
Разрешения на доступ в отношении конкретных лекарственных препаратов, описываются в экспертном отчете по критической оценке аспектов качества рассматриваемого лекарственного препарата.

Экспертный отчет и вопросы по части МФАФС, открытой для заявителя

Настоящий отчет касается исключительно МФАФС. Тем не менее, его необходимо всегда рассматривать неразрывно с экспертным отчетом (экспертными отчетами) по критической оценке регистрационного досье лекарственного препарата, к которому он (они) относится (относятся).
МФАФС в формате ОТД был предоставлен (держателем МФАФС) для (АФС):

Номер версии части заявителя:

Номер версии закрытой части:

S.1 Общая информация

S.2 Производство

S.2.1 Производитель (наименование и адрес производителя АФС)

S.2.2 Описание производственного процесса и его контроля (краткий обзор)

S.3 Описание характеристик

S.3.1 Подтверждение структуры и других характеристик

S.3.2 Примеси

S.4 Контроль качества

S.4.1 Спецификация

S.4.2 Аналитические методики

S.4.3 Валидация аналитических методик

S.4.4 Анализы серий

S.4.5 Обоснование спецификации

S.5 Стандартные образцы или материалы

S.6 Система упаковки/укупорки

S.7 Стабильность

S.7.1 Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности

S.7.2 Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно стабильности

S.7.3 Данные испытаний о стабильности

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЧАСТИ МФАФС ЗАЯВИТЕЛЯ

ПЕРЕЧЕНЬ ЗАМЕЧАНИЙ К ЧАСТИ МФАФС ЗАЯВИТЕЛЯ

Критические замечания:

Прочие замечания:

ОЦЕНКА ОТВЕТОВ НА ПЕРЕЧЕНЬ ЗАМЕЧАНИЙ К ЧАСТИ МФАФС ЗАЯВИТЕЛЯ

Критические замечания:

Вопрос

Резюме ответа заявителя

Оценка ответа заявителя

Общее резюме и заключение

Прочие замечания:

Вопрос

Резюме ответа заявителя

Оценка ответа заявителя

Общее резюме и заключение

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЧАСТИ МФАФС ЗАЯВИТЕЛЯ

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

НАСТОЯЩИЙ РАЗДЕЛ НЕ ДОПУСКАЕТСЯ ПЕРЕДАВАТЬ ЗАЯВИТЕЛЮ

<Регистрационный номер> (при наличии)

<(Номер версии части заявителя, дата; номер версии служебной части) дата>

АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Идентификационный номер:	
Международное непатентованное наименование (МНН) (или общепринятое наименование) активной фармацевтической субстанции (активных фармацевтических субстанций):	
Внутренний код производителя активной фармацевтической субстанции (если применяется):	
Наименование(я) и адрес(а) производственной(ых) площадки(ок) производителя активной фармацевтической субстанции	Наименование: Адрес: Контактное лицо: Телефон: Факс: Электронная почта:
Дата экспертного отчета по оценке мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию	Регистрационная процедура (регистрация, внесение изменений):

Примечания:
Структура отчета должна отражать соответствующие части Модуля 3.2.S.

S.2 ПРОИЗВОДСТВО

S.2.1 Производитель АФС (наименование, адрес и ответственность каждой стороны, включая подрядные организации, вовлеченных в цепь производства)

S.2.2 Описание производственного процесса и его контроля (подробная информация)

S.2.3 Контроль качества исходных материалов

S.2.4 Контроль критических стадий и промежуточной продукции

S.2.5 Валидация производственного процесса и (или) его оценка

S.2.6 Разработка производственного процесса

S.3 ОПИСАНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК

S.3.2 Примеси

Если применимо в соответствии с Приложением 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

S.4 КОНТРОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

S.4.5 Обоснование спецификации

Если применимо в соответствии с Приложением 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЗАКРЫТОЙ ЧАСТИ МФАФС

ПЕРЕЧЕНЬ ЗАМЕЧАНИЙ К ЗАКРЫТОЙ ЧАСТИ МФАФС

Критические замечания:

Прочие замечания:

ОЦЕНКА ОТВЕТОВ НА ПЕРЕЧЕНЬ ЗАМЕЧАНИЙ К ЗАКРЫТОЙ ЧАСТИ МФАФС

Критические замечания:

Вопрос

Резюме ответа держателя МФАФС

Оценка ответа держателя МФАФС

Общее резюме и заключение

Прочие замечания:

Вопрос

Резюме ответа держателя МФАФС

Оценка ответа держателя МФАФС

Общее резюме и заключение

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЗАКРЫТОЙ ЧАСТИ МФАФС

11. Дополнение 2.

Сфера дизайна и протоколы управления изменениями (если применимо)

Настоящее дополнение представляет собой выдержку из основного раздела Отчета о критической оценке, целью которого является краткое обобщение всех аспектов, согласованных в досье, необходимых для обеспечения пострегистрационной гибкости регулирующей деятельности. Дополнение может использоваться инспекторами в качестве основы для оценки пострегистрационных заявлений на внесение изменений.

1. Активная фармацевтическая субстанция

1.1. Сфера дизайна для АФС

Представление сферы дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменний) в табличном формате.

1.2. Протоколы управления изменениями для АФС

Описание изменений, включенных в согласованный протокол, а также категории согласованных вариаций для отчетности по внедрению изменений.

2. Лекарственный препарат

2.1. сфера дизайна для лекарственного препарата

Представление сферы дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменний) в табличном формате.

2.2. Протоколы управления изменениями в отношении лекарственного препарата

Описание изменений, включенных в согласованный протокол, а также категории согласованных вариаций для отчетности по внедрению изменений.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 9

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
по присвоению <активная фармацевтическая субстанция>, входящей
в состав <наименование лекарственного препарата> статуса новой активной фармацевтической субстанции (НАФС)
(шаблон)

Эксперт:	
Начало процедуры:	
Дата настоящего отчета:	
Окончательный срок для комментариев:	

АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Идентификационный номер заявки на регистрацию:	
Торговое наименование лекарственного средства:	
Активная фармацевтическая субстанция	
Международное непатентованное наименование (МНН) или общепринятое наименование активной фармацевтической субстанции:	
Заявитель:	
Заявленные показания к применению:	
Фармакотерапевтическая группа (АТХ-код):	
Лекарственная форма и дозировка(и):	
Данные экспертов (внутренний эксперт и независимый эксперт):	**Качество:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Доклинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Клинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail:

1. Рекомендация

На основании обзора данных эксперт(ы) считае(ю)т, что активная фармацевтическая субстанция (действующее вещество) *<наименование активной фармацевтической субстанции>*, содержащееся в лекарственном препарате *<наименование лекарственного препарата>*

<может квалифицироваться как новая <самостоятельная> активная фармацевтическая субстанция <в сравнении с известным <зарегистрированным изомером/смесью изомеров/комплексом/производным/солью {МНН (соль)} ранее зарегистрированной в Союзе <активной фармацевтической субстанцией>, поскольку она значительно отличается по свойствам от ранее зарегистрированной субстанцией с точки зрения безопасности и эффективности.>

<может квалифицироваться как новая <самостоятельная> активная фармацевтическая субстанция <в сравнении с известным <зарегистрированным изомером/смесью изомеров/комплексом/производным/солью {МНН (соль)} ранее зарегистрированной в Союзе как {наименование зарегистрированного лекарственного препарата}, <при условии, что даны удовлетворительные ответы на замечания, которые подробно изложены в Перечне замечаний.>

<не квалифицируется как новая <самостоятельная> активная фармацевтическая субстанция <в сравнении с известным <зарегистрированным изомером/смесью изомеров/комплексом/производным/солью {МНН (соль)} ранее зарегистрированной в Союзе как {наименование зарегистрированного лекарственного препарата}, поскольку она значимо не отличается по

свойствам от ранее зарегистрированной субстанции с точки зрения безопасности и эффективности.> Замечания, препятствующие квалификации активной фармацевтической субстанции в качестве новой, подробно изложены в Перечне замечаний.>

2. Сводное резюме

2.1. Формулировка проблемы

Заявление о регистрации было принята на рассмотрение в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, и включает обоснование и анализ причин отнесения активной фармацевтической субстанции *<наименование активной фармацевтической субстанции>* как новой активной фармацевтической субстанции.

Заявитель сделал запрос об отнесении активной фармацевтической субстанции *<наименование активной фармацевтической субстанции>*, содержащейся в вышеуказанном лекарственном препарате к *<самостоятельной>* новой активной фармацевтической субстанции *<в сравнении с известным <зарегистрированным изомером/смесью изомеров/комплексом/производным/солью {МНН (соль)} ранее зарегистрированной в Союзе как {наименование зарегистрированного лекарственного препарата}, и заявил о том, что <активная фармацевтическая субстанция> значимо отличается по свойствам от ранее зарегистрированной субстанции с точки зрения безопасности и эффективности.>*

3. Научная оценка

3.1. <Аспекты качества>

Дискуссия по аспектам качества

Заключения по аспектам качества

3.2. <Доклинические аспекты>

Дискуссия по доклиническим аспектам

Заключение по доклиническим аспектам

3.3. <Клинические аспекты>

Дискуссия по клиническим аспектам

Заключения по клиническим аспектам

4. Общие заключения

[Если сделано заключение, что заявитель должен представить дополнительные сведения]

<На основании обзора данных по качеству, доклинических и клинических свойств активной фармацевтической субстанции эксперт(ы) считае(ю)т, что заявитель должен предоставить дополнительное подтверждение того, что <наименование активной фармацевтической субстанции> должна квалифицироваться как новая активная фармацевтическая субстанция. Необходимо предоставить удовлетворительные ответы на замечания, которые изложены в Перечне замечаний.>

[Если сделанное заключение не предполагает представление заявителем дополнительных сведений, и заявитель утверждает, что соединение является самостоятельной новой активной фармацевтической субстанцией].

<На основании обзора данных по качеству, доклинических и клинических свойств активной фармацевтической субстанции эксперт(ы) считае(ю)т, что <наименование активной фармацевтической субстанции> <не> квалифицируется в качестве новой активной фармацевтической субстанции.>

[Если сделанное заключение не предполагает представление заявителем дополнительных сведений, и заявитель утверждает, что соединение является новой активной фармацевтической субстанцией в сравнении с известным изомером (смесью изомеров, комплексом, производным, солью) химического вещества, ранее зарегистрированного в Союзе лекарственного препарата.]

<На основании обзора данных по качеству, доклинических и клинических свойств активной фармацевтической субстанции эксперт(ы) считае(ю)т, что <изомер (смесь изомеров, комплекс, производное, соль) {МНН (соль) заявителя} в сравнении с известным <изомером (смесью изомеров, комплексом, производным, солью) {одобренное МНН (соль)} <не> квалифицируется, как новая активная фармацевтическая субстанция, <отличается>, значимо <не отличается> по свойствам от ранее зарегистрированной субстанции с точки зрения безопасности и эффективности.>

5. Перечень замечаний

<Не применимо>

ПРИЛОЖЕНИЕ № 10

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

П Р О Ц Е Д У Р А
работы с мастер-файлом на активную фармацевтическую субстанцию

I. Введение

Основная цель процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции (далее – МФАФС) заключается в защите ценной конфиденциальной интеллектуальной собственности или ноу-хау производителя активной фармацевтической субстанции (далее – ПАФС), позволяя в то же самое время заявителю или держателю регистрационного удостоверения (далее – РУ) взять полную ответственность за лекарственный препарат, а также качество и контроль качества активной фармацевтической субстанции. Благодаря этой процедуре, уполномоченные органы государств – членов Союза имеют полный доступ к сведениям, необходимым для экспертизы пригодности активной фармацевтической субстанции к применению в составе лекарственного препарата.

II. Сфера применения

Настоящее Приложение предназначено для содействия заявителям (держателям РУ) в составлении раздела по активной фармацевтической субстанции регистрационного досье лекарственного препарата или досье на внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного

лекарственного препарата (досье на изменение) (раздел 3.2.S). Оно также направлено на содействие держателям МФАФС в составлении МФАФС.

III. Содержание мастер-файла активной фармацевтической субстанции

МФАФС должен содержать подробные научные сведения, обозначенные под различными заголовками модуля 3 регистрационного досье в формате общего технического документа, см. таблицу 1 дополнения 1 к настоящему приложению.

Научные сведения в МФАФС необходимо физически разделить на две части, а именно: часть заявителя (ЧЗ) и закрытую часть (ЗЧ). ЧЗ содержит сведения, которые держатель МФАФС не считает конфиденциальными для заявителя (держателя РУ), тогда как ЗЧ содержит сведения, которые держатель МФАФС считает конфиденциальными, см. дополнение 1 к настоящему приложению. Следует отметить, что ЧЗ все же является конфиденциальным документом, и его нельзя передавать третьим лицам без письменного согласия держателя МФАФС. Во всех случаях ЧЗ должна содержать достаточные сведения, чтобы заявитель (держатель РУ) мог взять полную ответственность за оценку пригодности спецификации на активную фармацевтическую субстанцию контролировать качество такой активной фармацевтической субстанции в целях ее использования в производстве определенного лекарственного препарата.

ЗЧ может содержать оставшиеся сведения, такие как подробные сведения об отдельных стадиях производства (условия протекания реакций, температура, валидация и оценка данных критических стадий производства) и контроля качества в ходе производства активной фармацевтической субстанции. Уполномоченные органы государств – членов Союза могут не согласиться с тем, что определенные сведения не были переданы заявителю (держателю РУ). В таких случаях

уполномоченные органы государства – члена Союза вправе потребовать исправления ЧЗ.

В дополнение к ЧЗ и ЗЧ МФАФС должен иметь содержание, отдельные общие резюме по качеству как для ЧЗ, так и ЗЧ. Каждая версия ЧЗ и ЗЧ должна иметь уникальные и независимые контрольные номера версий.

IV. Использование процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции

МФАФС допускается подавать лишь в обоснование регистрации лекарственного препарата в Союзе или внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного в Союзе лекарственного препарата. Зависимость между качеством активной фармацевтической субстанции и ее использованием в составе лекарственного препарата необходимо обосновать в регистрационном досье или досье на изменение.

Несмотря на то что процедура МФАФС разработана в целях охраны интеллектуальной собственности ПАФС, ею также разрешается пользоваться в отсутствие конфиденциальности между заявителем (держателем РУ) и ПАФС (например, когда заявитель (держатель РУ) самостоятельно синтезирует активную фармацевтическую субстанцию). ПАФС должен являться держателем МФАФС.

Процедура МФАФС используются в отношении следующих активных фармацевтических субстанций, включая лекарственное растительное сырье (растительные фармацевтические субстанции):

1. Новые активные фармацевтические субстанции;

2. Известные активные фармацевтические субстанции, не включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства – члена Союза;

3. Фармакопейные активные фармацевтические субстанции, включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства – члена Союза.

Процедуру МФАФС не допускается использовать в отношении биологических активных фармацевтических субстанций, см. дополнение 5 к настоящему приложению.

Держатель МФАФС может иметь МФАФС, а также сертификат CEP, выданный на отдельную активную фармацевтическую субстанцию. Однако, в целом, недопустимо, чтобы заявитель (держатель РУ) ссылался и на МФАФС, и на CEP в отношении одной и той же активной фармацевтической субстанции в одном регистрационном досье (досье на изменение). Если CEP содержит недостаточно сведений (например, по стабильности), уполномоченные органы государств – членов Союза вправе потребовать включения в досье дополнительных сведений. В этом случае допускается ссылаться как на МФАФС, так и CEP.

Держатель МФАФС должен дать разрешение уполномоченным органам государств – членов Союза на экспертизу данных МФАФС во взаимосвязи с конкретным регистрационным досье (досье на изменение) в форме «Разрешения на доступ», см. дополнение 2 к настоящему приложению.

Держатель МФАФС должен предоставить заявителю (держателю РУ):

- копию последней версии ЧЗ (и, если применимо, уведомление уполномоченного органа государства – члена Союза о недостаточности данных в ЧЗ, если они еще не были включены в ЧЗ);
- копию общее резюме по качеству на последнюю версию ЧЗ;

- копию Разрешения на доступ, если такое разрешение в отношении рассматриваемого лекарственного препарата не было передано ранее.

Кроме того, обязательным требованием является подача держателем МФАФС во все уполномоченные органы государств – членов Союза, вовлеченные в процедуру регистрации (внесения изменений в регистрационное досье):

- МФАФС (и, если применимо, ответы на уведомления уполномоченного органа государства – члена Союза о недостаточности данных, если они еще не были включены в МФАФС) вместе с Направительным письмом и Административными данными, см. дополнение 3 к настоящему приложению. Это требование также распространяется на ответы держателя МФАФС на уведомления уполномоченного органа государства – члена Союза о недостаточности данных;
- Разрешение на доступ, если такое разрешение в отношении рассматриваемого лекарственного препарата не было подано ранее.

Держатель МФАФС должен подавать МФАФС в уполномоченный орган государства – члена Союза однократно. Держатель МФАФС должен синхронизировать подачу соответствующей документации уполномоченному органу государства – члена Союза с подачей регистрационного досье (досье на изменение): документы должны прийти не раньше и не позднее, чем через месяц после подачи соответствующего регистрационного досье (досье на изменение).

При использовании процедуры МФАФС заявитель (держатель РУ) должен подать регистрационное досье или досье на изменение уполномоченному органу референтного государства вместе с

Разрешением на доступ, если в отношении рассматриваемого лекарственного препарата оно не было подано ранее самим держателем РУ (заявителем) или держателем МФАФС.

Если одна и та же активная фармацевтическая субстанция используется в нескольких досье на различные лекарственные препараты в одной или более государствах – членах Союза, держатель МФАФС должен представить идентичную документацию каждому уполномоченному органу государства – члена Союза. Впоследствии уполномоченные органы государств – членов Союза вправе потребовать, чтобы любые обновления МФАФС, произведенные в отношении одного регистрационного досье, были применены в отношении остальных. Обязанностью держателя МФАФС является уведомление заинтересованных держателей РУ и уполномоченных органов государств – членов Союза о любых изменениях в ЧЗ и (или) ЗЧ, чтобы держатели РУ могли соответствующим образом обновить все затронутые регистрационные досье лекарственных препаратов.

V. Содержание регистрационного досье при использовании процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции

Заявитель (держатель РУ) отвечает за обеспечение наличия у него доступа ко всем необходимым сведениям о фактическом производстве активной фармацевтической субстанции.

В регистрационном досье необходимо однозначно представить спецификацию, используемую заявителем (держателем РУ) для контроля качества активной фармацевтической субстанции (раздел 3.2.S.4.1 или 3.2.S.4.2 формата ОТД). Заявитель (держатель РУ) должен включить копию ЧЗ в регистрационное досье (раздел 3.2.S формата ОТД). Версия ЧЗ в регистрационном досье должна быть наиболее свежей и идентичной ЧЗ,

поданной держателем МФАФС уполномоченному органу государства – члена Союза как часть МФАФС. Заявитель (держатель РУ) должен перенести все необходимые сведения из ЧЗ в общее резюме по качеству (модуль 2.3) регистрационного досье. В общем резюме по качеству регистрационного досье необходимо осветить разделы МФАФС, которые специфичны для рассматриваемого лекарственного препарата.

В случае одного поставщика и использовании процедуры МФАФС или СЕР, спецификация на активную фармацевтическую субстанцию, включаемая заявителем (держателем РУ) в регистрационное досье, должна, в принципе, быть идентичной таковой держателя МФАФС или СЕР. Однако заявитель (держатель РУ) не обязаны соглашаться на избыточные испытания в спецификации, необоснованно строгие пределы спецификации и устаревшие аналитические методики.

Если заявитель (держатель РУ) использует отличную от описанного в МФАФС аналитическую методику, необходимо валидировать обе методики. Технические испытания спецификации, которые значимы для лекарственного препарата, но которые обычно не являются частью спецификации МФАФС (например, размер частиц), должны быть частью спецификации заявителя (держателя РУ).

При наличии нескольких поставщиков заявитель (держатель РУ) должен располагать единой объединенной спецификацией, которая идентична для каждого поставщика. В спецификации допускается указывать более одного критерия приемлемости и (или) аналитической методики для одного и того же показателя качества с указанием «если проверяется» (например, в отношении остаточных растворителей).

VI. Изменение и обновление мастер-файла активной фармацевтической субстанции

В отношении лекарственных препаратов держатели МФАФС должны обеспечивать постоянное обновление своих МФАФС в части фактического синтеза (процесса производства). Методы контроля качества должны соответствовать действующим регуляторным и научным требованиям.

Держатели МФАФС не вправе изменять содержимое своих МФАФС (например, процесс производства или спецификации) без уведомления каждого заявителя (держателя РУ) и каждого уполномоченного органа государства – члена Союза. Это обязательство имеет силу, пока Разрешение на доступ не отозвано держателем МФАФС, см. дополнение 4 к настоящему приложению. Держатели МФАФС должны предоставлять обновленный МФАФС всем заинтересованным сторонам с указанием исправленного номера версии.

Держатель РУ должен сообщать соответствующему уполномоченному органу государства – члена Союза о любом изменении МФАФС посредством соответствующей процедуры внесения изменений. Необходимо представить Направительное письмо (дополнение 3).

Если содержимое МФАФС изменить в течение определенного периода времени вследствие процессуальных причин (т.е. главным образом вследствие протекающих процедур взаимного признания) невозможно, держатель МФАФС все же должен представить вышеупомянутые данные держателю РУ и уполномоченным органам государств – членов Союза, указав на это и запросив более поздний срок реализации изменений.

При подтверждении регистрации лекарственного препарата держатели РУ должны задекларировать, что качество лекарственного

препарата в части методов производства и контроля подвергалось регулярному обновлению посредством процедуры внесения изменений в целях учета технического и научного прогресса, и что лекарственный препарат соответствует действующим документам Союза, регламентирующим качество лекарственных средств. Они также должны задекларировать, что никакие данные о лекарственном препарате, за исключением разрешенных уполномоченным органом государства – члена Союза, не менялись.

В связи с этим держатели РУ должны сверять со своими держателями МФАФС правильность вышеуказанной декларации в отношении данных об активной фармацевтической субстанции. Если держатель РУ и уполномоченный орган государства – члена Союза не уведомлены об изменениях, необходимо без промедления начать соответствующую процедуру внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата.

Дополнение 1
Обзор содержания МФАФС

Таблица 1	Формат ОТД	Часть заявителя	Закрытая часть
3.2.S.1	Общие сведения	x	
3.2.S.1.1	Номенклатура	x	
3.2.S.1.2	Структура	x	
3.2.S.1.3	Общие свойства	x	
3.2.S.2	Производство	x	X
3.2.S.2.1	Производитель(и)[1]	x	
3.2.S.2.2	Описание процесса производства и контролей процесса	a)	b)
3.2.S.2.3	Контроль материалов		X
3.2.S.2.4	Контроль критических этапов и промежуточных продуктов	c)	d)
3.2.S.2.5	Валидация и (или) оценка процесса		X
3.2.S.2.6	Разработка процесса производства		X
3.2.S.3	Описание свойств	x	
3.2.S.3.1	Установление структуры и прочих характеристик	x	
3.2.S.3.2	Примеси	x	e)
3.2.S.4	Контроль качества фармацевтической субстанции	x	
3.2.S.4.1	Спецификация	x	
3.2.S.4.2	Аналитические методики	x	
3.2.S.4.3	Валидация аналитических методик	x	
3.2.S.4.4	Анализ серий	x	
3.2.S.4.5	Обоснование спецификации	x	f)
3.2.S.5	Стандартные образцы и материалы	x	
3.2.S.6	Упаковочно-укупорочная система	x	
3.2.S.7	Стабильность	x	
3.2.S.7.1	Резюме и заключение о стабильности	x	
3.2.S.7.2	Пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности	x	
3.2.S.7.3	Данные по стабильности	x	

a) Если подробные сведения содержатся в закрытой части, то достаточным считается блок-схема и краткое описание. Однако в части заявителя могут потребоваться полные валидационные данные о процессе стерилизации (при отсутствии последующей стерилизации лекарственного препарата).

b) Подробные сведения.

c) В той мере, насколько эти сведения также требуются заявителю (держателю РУ).

d) В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, и в той мере, насколько эти сведения не требуются заявителю (держателю РУ).

e) В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, и в той мере, насколько держатель МФАФС достаточно обоснует, что отсутствует необходимость контролировать эти примеси в активной фармацевтической субстанции.

f) В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, контролю качества материалов и валидации процесса производства.

[1] Включая все компании, вовлеченные в производство активной фармацевтической субстанции, в том числе площадки по контролю качества (внутрипроизводственным испытаниям), производители промежуточных продуктов, площадки по измельчению и стерилизации.

Таблица 2	**Формат ОТД** **Растительное сырье (растительные фармацевтические субстанции)**	**Часть заявителя**	**Закрытая часть**
3.2.C.1	Общие сведения	X	
3.2.C.1.1	Номенклатура А) Фармацевтическая субстанция растительного происхождения, полученная измельчением лекарственного растительного сырья: Биноминальное научно название растения (род, вид, подвид и автор) и хемотип (при наличии) Морфологическая группа Название лекарственного растительного сырья на латинском языке Прочие названия (синонимы, описанные в прочих фармакопеях) Источник происхождения (дикорастущие или культивируемые) Б) Фармацевтическая субстанция растительного происхождения, полученная после обработки лекарственного растительного сырья различными способами (экстракция и др.): Биноминальное научное название растения (род, вид, подвид и автор) и хемотип (при наличии) Части растений Название фармацевтической субстанции растительного происхождения Доля лекарственного растительного сырья в фармацевтической субстанции растительного происхождения Экстракционный(е) растворитель(и) Прочие названия (синонимы, описанные в прочих фармакопеях) Источник происхождения (дикорастущие или культивируемые)	X	
3.2.C.1.2	Структура Физическое состояние Описание компонентов с известной терапевтической активностью или маркеров (молекулярная формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, включая относительную и абсолютную стереохимию, молекулярная формула и относительная молекулярная масса) Прочие компоненты	X	
3.2.C.1.3	Общие свойства	X	
3.2.C.2	Производитель(и) Растительное сырье Необходимо представить название, адрес и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки,	X	X

	вовлеченной в производство (сбор) и контроль растительного сырья. Растительные фармацевтические субстанции Необходимо представить название, адрес и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и контроль растительной фармацевтической субстанции.		
3.2.С.2.2	Описание процесса производства и контроля процесса Растительное сырье Необходимо представить сведения, надлежащим образом описывающие производство и сбор растений, включая: Географический источник лекарственного растения Условия выращивания, сбора, сушки и хранения Размер серии Растительные фармацевтические субстанции Необходимо представить сведения, позволяющие надлежащим образом описать процесса производства растительной фармацевтической субстанции, включая: Описание обработки (в том числе блок-схема) Растворители, реактивы Этапы очистки Стандартизацию Размер серии	Блок-схема	Подробные сведения
3.2.С.2.3	Контроль материалов		X
3.2.С.2.4	Контроль критических этапов и промежуточных продуктов	Если также значимо для держателя РУ (заявителя)	X
3.2.С.2.5	Валидация и (или) анализ процесса	X	X
3.2.С.2.6	Разработка процесса производства Необходимо представить краткое резюме о разработке растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций (если применимо) с учетом предлагаемого пути введения и применения. Необходимо проанализировать результаты сравнения фитохимической композиции использованных растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций, учитывая библиографические данные и описания растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций,		X

	представленные в разделе С.1.		
3.2.С.3	Описание свойств	X	
3.2.С.3.1	Описание структуры и прочих свойств Растительное сырье Необходимо представить сведения о ботанических, макроскопических, микроскопических, фитохимических свойствах и биологических свойствах (если требуется). Растительные фармацевтические субстанции Необходимо представить сведения о фито- и физико-химических свойствах и биологической активности (если требуется).	X	
3.2.С.3.2	Примеси	X	
3.2.С.4	Контроль качества фармацевтической субстанции	X	
3.2.С.4.1	Спецификация	X	
3.2.С.4.2	Аналитические методики	X	
3.2.С.4.3	Валидация аналитических методик	X	
3.2.С.4.4	Анализ серий	X	
3.2.С.4.5	Обоснование спецификации	X	X
3.2.С.5	Стандартные образцы и материалы	X	
3.2.С.6	Упаковочно-укупорочная система	X	
3.2.С.7	Стабильность	X	
3.2.С.7.1	Резюме и заключение о стабильности	X	
3.2.С.7.2	Пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности	X	
3.2.С.7.3	Данные по стабильности	X	

Дополнение 2

(< ОТ ДЕРЖАТЕЛЯ МАСТЕР-ФАЙЛА АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ФИРМЕННОМ БЛАНКЕ >)

ШАБЛОН РАЗРЕШЕНИЯ НА ДОСТУП

[Адрес уполномоченного органа государства – члена Союза]

[Дата]

Номер мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

<Кодовый номер МФАФС[2]>

Наименование активной фармацевтической субстанции:

Внутренний код активной фармацевтической субстанции (если применимо):

Держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции: [название и адрес]

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции настоящим дает разрешение <название уполномоченного органа государства – члена Союза> ссылаться на вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции и проводить его экспертизу в обоснование следующего(их) регистрационного(ых) досье или досье на внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного в Союзе лекарственного препарата[3], поданное [наименование держателя регистрационного удостоверения (заявителя)] [планируемая дата подачи]:

[Наименование лекарственного препарата[4] и номер регистрационного удостоверения (если известен)]

---

[2] В следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXX или YY/МФАФС/XXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY – латинский двухбуквенный код государства – члена Союза.

[3] т.е. включить новый МФАФС от нового ПАФС.

[4] Если на момент подачи торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать «МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения».

[Наименование заявителя или держателя регистрационного удостоверения]

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции обязуется обеспечивать постоянство качества серий и уведомлять [наименование держателя регистрационного удостоверения (заявителя)] и уполномоченный орган государства – члена Союза о любых изменениях мастер-файла активной фармацевтической субстанции.

Настоящим вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции уведомлен и принимает, что уполномоченные органы государств – членов Союза могут обмениваться экспертными отчетами на вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции между собой.

Подпись держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

[Имя и должность]

[Подпись]

Дополнение 3

(< ОТ ДЕРЖАТЕЛЯ МАСТЕР-ФАЙЛА АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ФИРМЕННОМ БЛАНКЕ >)

Шаблон направительного письма и административных данных на документы по мастер-файлу активной фармацевтической субстанции (МФАФС)[5]

От:<название держателя МФАФС>
<адрес держателя МФАФС>
<страна держателя МФАФС>

Кому: <Название и адрес уполномоченного органа государства – члена Союза>

<Дата>
<Исходящий номер>

Предмет: подача документов по МФАФС

для <наименование активной фармацевтической субстанции> — <кодовый номер МФАФС[6]>

Уважаемый(ая) …:

Настоящий мастер-файл активной фармацевтической субстанции подается для следующего лекарственного препарата:

Лекарственный препарат	<Наименование лекарственного препарата>[7]
Присвоенный номер процедуры (если применимо)	<Код процедуры>
(Предполагаемая) дата подачи регистрационного досье или досье на изменение (если известна)	<ДД/ММ/ГГГГ>

<Подпись уполномоченного контактного лица>
<Имя, адрес и должность в компании>

[5] Подлежит одновременной подаче вместе с МФАФС с каждым регистрационном досье (досье на изменение) в качестве единого документа.

[6] В следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXX или YY/МФАФС/XXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY – латинский двухбуквенный код государства – члена Союза.

[7] Если на момент подачи торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать «МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения»

Административные данные по документам на мастер-файл активной фармацевтической субстанции (МФАФС)[8]

Настоящее направительное письмо следует использовать в отношении мастер-файла активной фармацевтической субстанции, подлежащего экспертизе совместно с регистрационным досье или досье на изменение лекарственного препарата для медицинского.

Настоящие документы также будут направлены: (сообразно обстоятельствам)	☐ всем государствам – членам Союза, участвующим в процедуре ☐ исключительно <референтному государству>
Кодовый номер МФАФС	<Кодовый номер МФАФС[9]>
Версия держателя МФАФС (включенная в настоящую подачу документов)	Часть заявителя: Версия [номер версии]/дата (дд-мм-гггг) Закрытая часть: Версия [номер версии]/дата (дд-мм-гггг)
Наименование фармацевтической субстанции	<МНН, общепринятое наименование> (+ соль (содержание воды), если применимо)
Внутренний код АФС производителя активной фармацевтической субстанции (если применимо):	<внутренний код АФС>
Дополнительные сведения (если применимо, например, различные пути синтеза, класс)[10]	

Держатель МФАФС	<наименование держателя МФАФС> <полный юридический адрес держателя МФАФС> <страна> контактное лицо: <имя> телефон: <№ телефона> e-mail: <e-mail>
Производитель активной фармацевтической субстанции Производственная(ие) площадка(и)[11]	<адрес(а) производственной(ых) площадки(ок)> <страна> <номер УСНД[12]> <GPS (WGS 84) координаты площадки[13]> Контактное лицо: <имя>

[8] Необходимо заполнить все информационные поля

[9] В следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXX или YY/МФАФС/XXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY – латинский двухбуквенный код государства – члена Союза.

[10] Применимо, если держатель МФАФС располагает несколькими МФАФС в отношении одной и той же активной фармацевтической субстанции

[11] Все компании, вовлеченные в производство фармацевтической субстанции, в том числе площадки по контролю качества (внутрипроизводственным испытаниям), производители промежуточных продуктов, площадки по измельчению и стерилизации, необходимо перечислить в отдельных графах.

[12] В отношении всех площадок необходимо представить универсальную систему нумерации данных (УСНД), если они зарегистрированы. УСНД была разработана Dun & Bradstreet (D&B), она присваивает уникальный цифровой идентификатор одному хозяйствующему субъекту. Она используется для ускорения идентификации производственных площадок за пределами ЕАЭС.

[13] Широта (Ю или С) и долгота (В или З) выражается в градусах, минутах, секундах до 1 знака после запятой (альтернативной ее допускается указывать в градусах с, по меньшей мере, 5 знаками после запятой или градусах и минутах с, по меньшей мере, 3 знаками после запятой). Если не главный вход, то следует указать расположение.

	Телефон: <№ телефона> e-mail: <e-mail>

Вид подачи документов	☐ Новая подача документов ☐ Обновление МФАФС ☐ Ответ на уведомление о недостаточности данных (как часть заявителя, так и закрытая часть, если применимо) ☐ Исключительно административные изменения (во всех случаях производственная площадка не изменяется) ☐ Изменение держателя МФАФС ☐ Изменение названия (адреса) держателя МФАФС ☐ Изменение названия (адреса) производителя фармацевтической субстанции

Вид подачи документов	☐ бумажная подача документов ☐ электронный формат[14]
Количество томов бумажного варианта	Количество томов бумажного варианта
<Номер>	<Номер>

Поданные документы	Разрешение на доступ[15] Копия резюме эксперта Общее резюме по качеству Таблица изменений (лишь при подаче обновления внесенного в Единый реестр Союза МФАФС) Копия предлагаемой держателем МФАФС спецификации на активную фармацевтическую субстанцию Копия уведомления о недостаточности данных в МФАФС, направленная уполномоченным органом государства – члена Союза (лишь при подаче ответных документов)

[14] Бумажные документы не принимаются после подачи первой электронной подачи документов.
[15] См. дополнение 2

Таблица изменений между различными версиями МФАФС

Данный раздел заполняется лишь при обновлении ранее поданного МФАФС.

Таблицу изменений следует включить в качестве отдельного документа к основному направительному письму. Держатель МФАФС должен использовать следующие примерные шаблоны таблиц. Если изменения ранее были одобрены другим уполномоченным органом-государства – члена Союза, держатель МФАФС должен аннотировать таблицу номером процедуры.

Примерный шаблон таблицы изменений

ТАБЛИЦА ИЗМЕНЕНИЕ		
	СЕЙЧАС	**ПРЕДЛАГАЕТСЯ**
	Номер версии ЗЧ и (или) ЧЗ держателя МФАФС [номер версии]/дата (дд-мм-гггг)	Номер версии ЗЧ и (или) ЧЗ держателя МФАФС [номер версии]/дата (дд-мм-гггг)
Раздел ОТД	Текущая ситуация	Описание изменения

Административные сведения о других регистрационных досье
Прочие регистрационные досье[16], ссылающиеся на тот же МФАФС

МФАФС был ранее подан уполномоченному органу государства – члена Союза	Да ☐
	Нет ☐

Если да, то следует представить перечень лекарственных препаратов для медицинского, содержащих активную фармацевтическую субстанцию, произведенную в соответствии с данными, включенными в МФАФС. При необходимости следует использовать дополнительные листы. Необходимо включить 5 наиболее свежих поданных лекарственных препаратов или все поданные лекарственные препараты за последние 2 года, в зависимости от того, что больше[17].

Кодовый номер регистрационной процедуры	Номер МФАФС	Номер версии держателя МФАФС (ЗЧ и ЧЗ)/Дата

[16] Независимо от регистрационного статуса.

[17] Держатель МФАФС вправе представить больше сведений. Уполномоченные органы государств – членов Союза вправе затребовать сведения о других затронутых данным МФАФС лекарственных препаратах.

Дополнение 4

(< ОТ ДЕРЖАТЕЛЯ МАСТЕР-ФАЙЛА АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ФИРМЕННОМ БЛАНКЕ >)

Шаблон Отзыва разрешения на доступ

[Адрес уполномоченного органа государства – члена Союза]

[Дата]

Номер мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

<Кодовый номер МФАФС[18]>

Наименование активной фармацевтической субстанции:

Внутренний код АФС (если применимо):

Держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции: [название и адрес]

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции настоящим уведомляет <название уполномоченного органа государства – члена Союза>, что он более не желает, чтобы вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции использовался в обоснование следующего регистрационного досье[19], принадлежащего [название держателя регистрационного удостоверения (заявителя)]:

Лекарственный препарат	<Наименование лекарственного препарата>[20]
Присвоенный номер процедуры (если применимо)	<Номер регистрационного удостоверения или код регистрационной процедуры>

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции настоящим подтверждает, что в соответствии с условиями их договора на поставку он ранее уведомил [наименование держателя регистрационного удостоверения (заявителя)] о своем решении.

[18] В следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXX или YY/МФАФС/XXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY – латинский двухбуквенный код государства – члена Союза.

[19] Для различных владельцев регистрационных удостоверения (заявителей) необходимо представить отдельные Отзывы разрешения

[20] Если на момент подачи лекарственный препарат не зарегистрирован или торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать «МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения»

☐ Активная фармацевтическая субстанция, произведенная в соответствии с вышеуказанным мастер-файлом активной фармацевтической субстанции более не будет поставляться после [дата прекращения договора поставки],

☐ Замена мастер-файла активной фармацевтической субстанции сертификатом соответствия, [№ CEP]. Копия сертификата соответствия приобщена к настоящему письму

Подпись держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

[Имя и должность]

[Подпись]

Дополнение 5

Неприменимость концепции мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС)

- **Неприменимость концепции мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) к биологическим активным фармацевтическим субстанциям**

Держателям РУ и заявителям не рекомендуется применять концепцию мастер-файлов активных фармацевтических субстанций к биологическим лекарственным препаратам.

Установление характеристик и подтверждение качества биологических фармацевтических субстанций требует использования не только комбинации физико-химических и биологических испытаний, но также глубокого знания процесса производства и его контроля.

В связи с этим держатель РУ (заявитель) биологического лекарственного препарата может не удовлетворять требованию о «взятии на себя ответственности за лекарственный препарат» без наличия полного и прозрачного доступа к этим данным о качестве активной фармацевтической субстанции. Использование МФАФС будет мешать такому доступу, и поэтому оно не допускается в отношении биологических активных фармацевтических субстанций.

Кроме того, активные фармацевтические субстанции, входящие в состав определенных лекарственных препаратов, таких как вакцины или лекарственные препараты для клеточной терапии, не укладываются в концепцию «хорошо изученной» активной фармацевтической субстанции.

- **Неприменимость концепции МФАФС к открытой и закрытой частям мастер-файла активной вакцинного антигена (МФВА) и мастер-файла плазмы (МФП)**

Законодательство не закрепляет использование открытой (закрытой) частей в мастер-файле вакцинного антигена (МФВА) и мастер-файле плазмы (МФП). Концепция открытой (не конфиденциальной) и закрытой (конфиденциальной) частей специфичная для мастер-файла активной фармацевтической субстанции.

Относительно МФВА в законодательстве указано, что держатель МФВА не может отличаться от держателя РУ (заявителя) рассматриваемого лекарственного препарата, поэтому отсутствуют основания использования «открытой (закрытой)» частей системы.

В отношении МФП в законодательстве указано, что если держатель РУ (заявитель) отличаются от держателя МФП, МФП необходимо передать держателю РУ (заявителю) для подачи его в уполномоченный орган государства – члена Союза.

Дополнение 6
Перечень сокращений

Аббревиатура	Полный текст
ЧЗ	Часть заявителя (МФАФС)
ПАФС	Производитель активной фармацевтической субстанции
МФАФС	Мастер-файл активной фармацевтической субстанции
СЕР	Европейская процедура для сертификата соответствия статьям Европейской Фармакопеи (здесь — в отношении химической чистоты)
ОТД	Общий технический документ
РУ	Регистрационное удостоверение
ЗЧ	закрытая часть (МФАФС)

Дополнение 7

Глоссарий

Термин	Определение
Производитель активной фармацевтической субстанции	Сторона, входящая в цепь производства активной фармацевтической субстанции, включая дистрибьюторов, переупаковщиков и перемаркировщиков.
Держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции	Компания, несущая единоличную ответственность за мастер-файл активной фармацевтической субстанции.
Цепь производства	**Последовательность стадий производства, представленная в виде блок-схемы или повествовательного текста,** объясняющий путь производства и дистрибуции активной фармацевтической субстанции с первых исходных материалов до готовой активной фармацевтикой субстанции.
Новая фармацевтическая субстанция	Действующее вещество, которое ранее не было зарегистрировано в государстве – члене Союза (также называемое новая молекулярная структура или новое химическое вещество), которое может представлять собой комплекс, простой эфир или соль ранее зарегистрированной активной фармацевтической субстанции, отличающееся от последней с точки зрения безопасности и эффективности.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 11

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ СВОДНЫЙ ОТЧЕТ ЭКСПЕРТОВ
по критической оценке лекарственного препарата

<Торговое наименование>

<(Действующее вещество(а))>

Заявитель:

Начало процедуры:	
Дата подготовки настоящего отчета:	
Окончательный срок для комментариев:	

Административная информация

Идентификационный номер заявки на регистрацию:	
Торговое наименование лекарственного средства:	
Международное непатентованное наименование (МНН) или общепринятое наименование действующего вещества (веществ):	
Заявитель:	
Заявленные показания к применению:	
Фармакотерапевтическая группа (АТХ-код):	
Лекарственная форма и дозировка(и):	
Имена экспертов докладчика (внутренний эксперт и независимый эксперт):	**Качество:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Доклинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Клинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail:
<В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств Союза я, эксперт, настоящим заявляю, что я завершил свой экспертный отчет меньше чем в течение 80 дней>.	**Дата** **Подпись**

Список сокращений

I. Рекомендация

На основании экспертных обзоров данных модулей регистрационного досье по качеству, безопасности и эффективности, эксперты считают, что заявление на регистрацию <наименование лекарственного препарата>, при лечении <*заявленные показания*>, <может быть одобрено, при условии, что даны удовлетворительные ответы на предварительный перечень прочих замечаний (Раздел VI)> <не заслуживает одобрения, поскольку были определены критические замечания, которые в настоящее время не дают возможности рекомендации для регистрационного удостоверения. Подробная информация этих основных возражений предоставлена в предварительном перечне вопросов (Раздел VI)>

<Критические замечания, не дающие возможности о рекомендации выдачи регистрационного удостоверения, касаются следующих основных недостатков: <*перечислить кратко недостатки из раздела VI заключения*>>

Формулировка вопросов для рассмотрения дополнительными экспертами

Привести перечень вопросов

Запросы на проведение инспекции

Инспекция (инспекции) соответствия Надлежащей производственной практики (GMP)

[для плановых инспекций GMP]

<Запрос инспекции GMP был принят для следующей(их) производственной(ых) площадки(ок) для того, чтобы подтвердить ее(их) статус соответствия GMP в связи с истечением срока действия очередного сертификата соответствия площадки. Результат этой/этих инспекции(ий) требуется для того, чтобы завершить рассмотрение заявки и потребуется к Дню 181.>

и/или

[для инициируемых инспекций GMP]

<Запрос инспекции GMP был принят для следующей(их) производственной(ых) площадки(ок) для того, чтобы подтвердить ее(их) статус соответствия GMP в соответствии с критериями назначения инспекции, изложенными в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств на территории Союза (п. 33). Результат этой/этих инспекции(ий) требуется для того, чтобы завершить рассмотрение заявки и потребуется к Дню 181.>

Инспекция (инспекции) соответствия Надлежащей клинической практики (GCP)

<Запрос по инспекции GCP был принят для следующего(их) клинического(их) исследования(ий) <указать номер(а) исследования(ий)> в соответствии с критериями назначения инспекции, изложенными в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств на территории Союза (п. 38) и Приложением 15 к данными Правилам. Результат настоящей инспекции и удовлетворительные ответы на полученные им данные являются частью ответов на перечень замечаний (ПВ) и будет необходим к Дню 121.>

<Статус нового активного вещества>

На основании обзора данных эксперты считают, что активное вещество <*указать наименование активного вещества*>, содержащееся в лекарственном препарате <*указать наименование лекарственного препарата*>

<*подлежит проверке на соответствие требованиям как новое активное вещество <само по себе> <в сравнении с известным веществом <указать название одобренного изомера/смеси изомеров/комплекса/производного/ соли> ранее зарегистрированным в Союзе как лекарственное средство, поскольку он значительно отличается по свойствам от ранее зарегистрированного вещества в отношении безопасности и эффективности*.>

<может квалифицироваться как новое активное вещество <само по себе> <в сравнении с известным веществом <указать название одобренного изомера/смеси изомеров/комплекса/производного/ соли> ранее зарегистрированным в Союзе как лекарственное средство, при условии, что даны удовлетворительные ответы на замечания, которые приведены в Перечне замечаний>

<не квалифицируется как новое активное вещество <само по себе> <в сравнении с известным веществом <указать название одобренного изомера/смеси изомеров/комплекса/производного/ соли> ранее зарегистрированным в Союзе как лекарственное средство, поскольку оно значительно не отличается по свойствам от ранее зарегистрированного вещества в отношении безопасности и эффективности.> Критические замечания, которые не дают возможности для рекомендации регистрации данного вещества, как нового АФС подробно изложены в Перечне замечаний.>

II. Сводное резюме

1. Введение

2. Краткое описание лекарственного препарата

3. Оценка программы разработки лекарственного препарата, соответствие руководствам по разработке лекарственных препаратов, наличие научной консультации.

4. Общие комментарии по соблюдению принципов GMP, GLP, GCP

5. Тип заявки и другие комментарии по представленному на рассмотрение досье

- Вид нормативно-правовой процедуры регистрации
- Возможность применения особых оснований для регистрационной процедуры
- Применение концепции биоаналога
- Значимость педиатрических исследований

III. Научный обзор и дискуссия

1.1. Введение

1.2. Аспекты качества

1.3. Введение

1.4. Активная фармацевтическая субстанция (АФС)

Общая информация

Производство, описание свойств и процесс контроля

Спецификация

Стабильность

Исследования сопоставимости для АФС

1.5. Лекарственный препарат

Описание лекарственного препарата и фармацевтическая разработка

Производство лекарственного препарата и процесс контроля

Спецификация лекарственного препарата

Подтверждение срока годности и условий хранения лекарственного препарата данными по исследованию стабильности

Исследования сопоставимости для лекарственного препарата

Занесенные агенты

ГМО

1.6. Обсуждение химических, фармацевтических и биологических аспектов

1.7. Заключение по химическим, фармацевтическим и биологическим аспектам

1.8. Доклинические аспекты

1.9. Фармакология

1.10. Фармакокинетика

1.11. Токсикология

1.12. Дискуссия по доклиническим аспектам

1.13. Заключение по доклиническим аспектам

1.14. Клинические аспекты

Обзор клинических исследований в виде таблицы

1.15. Фармакокинетика

1.16. Фармакодинамика

1.17. Дискуссия по клинической фармакологии

1.18. Заключения по клинической фармакологии

1.19. Клиническая эффективность

Исследования зависимости доза-эффект и основные клинические исследования

Краткий обзор основных результатов эффективности

В следующих таблицах кратко излагаются результаты эффективности основных исследований, поддерживающих поданное заявление. Эти обобщенные результаты необходимо анализировать совместно с обсуждением клинической эффективности, а также с оценкой польза-риск (смотрите последние разделы).

Таблица XXX. Краткая информация об основных результатах исследования <исследование> эффективности

Название: <название> {как указано в отчете о проведении исследования}			
Идентификационный номер исследования	<код> {перечень всех кодов, начинающихся с номера протокола, за которыми следует – при наличии – номер Европейской Базы Данных Клинических Исследований, Международный стандартный номер рандомизированного клинического исследования, и прочие коды для перекрестной ссылки на публикации}		
Дизайн исследования	<произвольный текст> {опишите ключевые элементы дизайна исследования (перекрестный, параллельный, факторный, предусматривающий повышение дозы, с анализом эффекта фиксированной дозы) включая исследования с рандомизацией, «ослеплением», маскировкой распределения, одно-/много-центровые исследования, и т.д..}		
	Продолжительность основного этапа: Продолжительность подготовительной фазы: Продолжительность фазы дополнительного лечения:		<время> <время> <не применимо> <время> <не применимо>
Гипотеза	<Наличие преимуществ> <Аналогичность> <Не меньшая эффективность> <Обзорная: указать>		
Группы лечения {добавьте строки в количестве, необходимом для описания групп лечения}	<кодированное обозначение группы> {укажите аббревиатуру для дальнейшего использования в таблице раздела с описанием результатов}		<лечение>, <продолжительность>, <количество рандомизированных субъектов>
	<кодированное обозначение группы>		<лечение>, <продолжительность>, < количество рандомизированных субъектов >
	<кодированное обозначение группы>		<лечение>, <продолжительность>, < количество рандомизированных субъектов >
Точки клинического исследования {добавьте строки в количестве, необходимом для описания точек клинического исследования; в качестве второстепенных клинических точек укажите наиболее актуальные точки, указанные в разделе с	<Комбинированная>Первичная точка клинического исследования	<условное обозначение> {укажите аббревиатуру для дальнейшего использования в таблице раздела с описанием результатов}	<произвольный текст> {приведите краткое описание}
	<Второстепенная> <прочее:	<условное обозначение>	<произвольный текст> {приведите краткое описание}

описанием результатов}	укажите> точка клинического исследования		
	<Второстепенная> <прочее: укажите> точка клинического исследования	<условное обозначение>	<произвольный текст> {приведите краткое описание}
Закрытие базы данных	<дата>		

Анализы и результаты

{представьте отдельно по каждому анализу результат, сочтенный актуальным для включения в отчет об исследовании; в любом случае необходимо представить данные о заранее определенном первичном анализе}

Описание анализа	**Первичный анализ**			
Анализируемая группа субъектов и описание временных точек	<Выборочная совокупность «Начавшие получать лечение»> <пациенты, завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом> <прочее: указать> {может потребоваться включение краткого описания группы населения} <временная точка>			
Описательная статистика и оценочная вариативность	Группа лечения	<кодированное обозначение группы> {согласно приведенной выше терминологии}	<кодированное обозначение группы> {согласно приведенной выше терминологии}	<кодированное обозначение группы> {согласно приведенной выше терминологии}
	Количество субъектов	<n>	<n>	<n>
	<точка клинического исследования> {условное обозначение, как указано выше} (<статистика>) {напр., среднее, медианное значение выборки, etc}	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>
	<статистика вариаций> {напр., стандартное отклонение, доверительный интервал, и т.д.}	<вариативность>	<вариативность>	<вариативность>
	<точка клинического исследования> (<статистика>)	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>
	<статистика вариаций>	<вариативность>	<вариативность>	<вариативность>

	<точка клинического исследования>	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>	<точечное оценивание>
	(<статистика>) <статистика вариаций>	<вариативность>	<вариативность>	<вариативность>
Оценка эффекта при сравнении {добавьте строки в количестве, необходимом для описания фактически выполненного статистического анализа}	<Комбинированная> Первичная точка клинического исследования	Группы сравнения	<кодированное обозначение группы> {согласно приведенной выше терминологии}	
		<критерий значимости> {напр., разница между группами}	<точечное оценивание>	
		<статистика вариаций> {напр., доверительный интервал и т.д.}	<вариативность>	
		Значение Р {укажите использованное статистический метод, напр., ANOVA}	<значение Р>	
	<<Комбинированная> Первичная> <Второстепенная> <прочее: укажите> точка клинического исследования	Группы сравнения	<кодированное обозначение группы>	
		<критерий значимости>	<точечное оценивание>	
		<статистика вариаций>	<вариативность>	
	{укажите точку клинического исследования, пользуясь терминологией, указанной выше в разделе «Точки клинического исследования и определения»}	Значение Р	<Значение Р>	
	<<Комбинированная>Первичная> <Второстепенная> <прочее: укажите> точка клинического исследования	Группы сравнения	<кодированное обозначение группы>	
		<критерий значимости>	<критерий значимости>	
		<статистика вариаций>	<статистика вариаций>	
		Значение Р	<Значение Р>	
Примечания	<произвольный текст> {помимо прочего рассмотрите следующую информацию: - Причины выхода из исследования - Критически важные результаты анализа}			
Описание анализа	**<Дополнительный анализ> <Комбинированный первичный анализ>,<Прочее, указать:>** {также укажите если проведение анализа было запланировано}			
{повторите вышеуказанные разделы в				

отношении каждого актуального анализа}	

Клинические исследования у особых групп населения

Анализ, выполненный по всем исследованиям (обобщенные анализы и мета-анализ)

Поддерживающее исследование (Поддерживающие исследования)

1.20. Дискуссия по клинической эффективности

Дизайн и проведение клинических исследований

Данные эффективности и дополнительные анализы

1.21. Заключения по клинической эффективности

1.22. Клиническая безопасность

Воздействие на пациентов

Нежелательные явления

Серьезные нежелательные явления и случаи смерти

Данные лабораторных исследований

Безопасность у особых групп населения

Иммунологические явления

Безопасность, связанная с межлекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями

Прекращение участия в исследовании по причине СНЯ

1.23. Дискуссия по клинической безопасности

1.24. Заключения по клинической безопасности

V. Система фармаконадзора

<Эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, удовлетворяет требованиям и представляет надлежащее доказательство того, что заявителю предоставляются услуги уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, и имеются необходимые средства для извещения о любой предполагаемой нежелательной реакции, возникающей в Евразийском экономическом союзе, либо в третьей стране.>

<Эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, имеет следующие недостатки: <перечень недостатков.>

<С учетом того, что недостатки устраняются до того, как заявитель выводит лекарственный препарат на рынок, уполномоченная экспертная организация может считать, что система фармаконадзора будет соответствовать требованиям. Прежде чем препарат поступит на рынок, заявитель должен представить убедительные данные, что система фармаконадзора принята и функционирует.>

1.1. План по управлению риском

Вопросы и/или проблемы для рассмотрения специалистами организационных структур, уполномоченной экспертной организации, отвечающих за работы в области фармаконадзора (далее – ОСОРОФ) при оценке ПУР

1.2. Лекарственные средства, способные обладать значительным

эффектом при редких, угрожающих жизни или инвалидизирующих заболеваниях

<В соответствии с заключением уполномоченного органа (Заключение от <дата>) частота случаев <указать состояние> составляет <привести распространенность> на 10000 человек в <указать государство Союза>>

<нет данных (Н/Д)>

1.3. Оценка риск-польза

Польза

Положительные эффекты

Неопределенность в знаниях относительно положительных эффектов

Риск

Вредное воздействие

Неопределенность в знаниях относительно вредного воздействия

Соотношение «польза/риск»

Важность положительных эффектов и вредного воздействия

Сооьношение польза-риск

Обсуждение оценки польза-риск

1.4. Заключения

Общее соотношение «польза/риск» для <*указать наименование лекарственного средства*> является <*положительным*>, <п*оложительным,*

при условии <указать условие сохранения положительности соотношения>>; <отрицательным>.

VI. ПЕРЕЧЕНЬ ЗАМЕЧАНИЙ ЭКСПЕРТОВ

1.1. Модуль 3 (Аспекты качества)

Критические замечания

Активная фармацевтическая субстанция

Лекарственный препарат

Прочие замечания

Активная фармацевтическая субстанция

Лекарственный препарат

Рекомендации

1.2. Модуль 4 (Доклинические аспекты)

Критические замечания

Фармакология

Фармакокинетика

Токсикология

Прочие замечания

Фармакология

Фармакокинетика

Токсикология

Рекомендации

1.3. Модуль 5 (Клинические аспекты)

Критические замечания

Фармакокинетика

Фармакодинамика

Эффективность

Безопасность

Система фармаконадзора

Прочие замечания

Фармакокинетика

Фармакодинамика

Эффективность

Безопасность

Система фармаконадзора

Рекомендации

1.4. Статус нового активного вещества

VII. ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ ВЫДАЧИ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ОДОБРЕНИЯ ОХЛП, ИМП (ЛВ)

1.1. Дополнительные условия для выдачи регистрационного удостоверения

1.2. Возможность одобрения редакции общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП)

1.3. Маркировка

1.4. Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) лекарственного средства (ИМП/ЛВ)

1.5. Оценка пользовательского тестирования (см. раздел VIII.)

VIII. Лист проверки качества документов для рассмотрения результатов пользовательского тестирования

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОДУКТЕ

Наименование лекарственного препарата:	
Наименование и адрес заявителя:	
Наименование компании, проводившей пользовательское тестирование:	
Тип заявки на получение регистрационного удостоверения:	
МНН:	
Фармакотерапевтическая группа (код АТХ):	
Терапевтические показания:	
Орфанный препарат	**☐ да ☐ нет**
Эксперт	

Полный отчёт пользовательского тестирования предоставлен ☐ да ☐ нет
Сводный отчёт предоставлен ☐ да ☐ нет

- Основания для связующего тестирования, исходя из обоснования:
  - ☐ дополнения для одного и того же способа введения
  - ☐ ссылка на тест лекарственного препарата того же класса
  - ☐ ссылка на тест с такими же вопросами по безопасности
  - ☐ другое _____

Обоснование связующего тестирования приемлемо? ☐ да ☐ нет
(Если полный отчёт пользовательского тестирования или сводный отчёт не предоставлен, то необходимо привести обоснование.)
Обоснование непредставления отчёта приемлемо? ☐ да ☐ нет
(Примеры причин, не считающихся приемлемым обоснованием отсутствия пользовательского тестирования,

приведены далее:
- введение только в больничных условиях;
- введение только медицинским специалистом;
- соответствие шаблонам документов по проверке качества;
- изученное применение препарата в течение длительного времени.

Причины *[мнения экспертов относительно приемлемости или неприемлемости обоснования/сводного отчёта – оценка обоснования/сводного отчёта]*

_____
_____
_____
_____
_____

1. Техническая оценка

1.1 Набор

Опрошенная популяция приемлема? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация
_____

1.2 Вопросник

Количество вопросов _____ является достаточным? ☐ да ☐ нет
Вопросы охватывают важные аспекты (безопасность) ЛВ? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация
_____

1.3 Временные аспекты

Время, предоставленное для ответа на вопросы, приемлемо? ☐ да ☐ нет
Продолжительность интервью приемлема? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация
_____

1.4 Процедурные аспекты

Раунды тестирования, включая пилотный раунд

_____

Комментарии (дополнительная) информация

_____

1.5 Аспекты интервью

Интервью проведено структурированым (организованным) способом? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация

_____

2. Оценка ответов

2.1 Система оценки

Качественная оценка ответов приемлема? ☐ да ☐ нет
Методология оценки соответствует минимуму требований? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация

_____

2.2 Рейтинговая система вопросов

Количественная оценка ответов приемлема? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация

_____

3. Обработка данных

Данные должным образом фиксируются и документируются? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация

_____

4. Аспекты качества

4.1 Оценка диагностических вопросов

Методология соответствует Приложению Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу? ☐ да ☐ нет

В целом, каждый вопрос отвечает критерию 81% правильных ответов? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация

_____

4.2 Оценка макета и дизайна

Общие принципы дизайна Приложению Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу соблюдены? ☐ да ☐ нет

Текст изложен на языке понятном для пациентов? ☐ да ☐ нет

По макету легко ориентироваться? ☐ да ☐ нет

Применение схем приемлемо? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация

_____

5. Качество диагностики/оценки

Какие-либо слабые стороны в ЛВ выявлены? ☐ да ☐ нет

Слабые стороны надлежащим образом устранены? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация

_____

6. Заключение

Главные задачи пользовательского тестирования достигнуты? ☐ да ☐ нет

Заключение заявителя верно? ☐ да ☐ нет

Общее впечатление от методологии ☐ положительное ☐ отрицательное

Общее впечатление от структуры листка-вкладыша ☐ положительное ☐ отрицательное

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (РЕЗЮМЕ)

ПРИЛОЖЕНИЕ № 12

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

Форма

Наименование уполномоченного органа государства – члена Евразийского экономического союза

Наименование экспертной организации или испытательной лаборатории

Аттестат аккредитации испытательной лаборатории (№, срок действия)

Адрес, телефон экспертной организации (испытательной лаборатории)

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ №_____ от ДД.ММ.ГГГГ г.

Заявитель	
Наименование и вид испытуемого материала	
Вид испытаний	
Основание	
Производитель, страна	
Серия, партия	
Срок годности:	
Дата поступления образцов	
Количество представленных образцов	
Дата начала испытаний	
Дата окончания испытаний	
Температура и влажность	
Код спецификации (НД) на материал	

Результаты испытаний

Наименование показателя и код аналитической методики	**Требования НД**	**Фактически полученные результаты**	**Вывод о соответствии (соответствует/не соответствует)**

Заключение

Представленные образцы соответствуют/не соответствуют требованиям НД.
Результаты испытаний не соответствуют требованиям НД по следующим показателям:
1. …
2. …

Директор испытательного центра
(Заведующий испытательной лабораторией) _____ (подпись) фамилия, инициалы

Специалист(ы) испытательной лаборатории
_____ (подпись) фамилия, инициалы

_____ (подпись) фамилия, инициалы

Результаты испытаний распространяются только на испытанные образцы.
Полное или частичное воспроизведение протокола без разрешения испытательной лаборатории (центра) запрещено.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 13

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

УКАЗАНИЯ
по составлению экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований

При работе над отчетом необходимо учитывать следующие аспекты:

Отчет должен быть в достаточной степени детализирован для возможности проведения его повторной оценки другими экспертами уполномоченных органов и организаций государств – членов Союза.

В отчете должны быть описаны наиболее характерные результаты исследований, особенно касающиеся недостатков, а также поставлены обоснованные замечания, которые предъявляются заявителю. Данные замечания должны быть также перечислены в сводном экспертном отчете «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для правильного представления источников информации, указанных в отчете, (включая специфические разделы досье – общее описание, сводная информация, отчеты об исследованиях) необходимо использовать перекрестные ссылки на документы досье, ссылки на литературу и другие источники.

Критическая оценка (например, комментарии к достоверности и интерпретации данных, заключения) должна быть указана в подразделах «Комментарий эксперта», которыми заканчивается каждый из разделов отчета. При необходимости можно использовать формулировку «*Критическое замечание – см. предлагаемый список замечаний*».

В отчете должно быть указано, влияют ли полученные результаты

на обеспечение безопасности применения лекарственного препарата у человека и существует ли необходимость в проведении дополнительной экспертизы для оценки таких последствий (например, имеются данные о канцерогенном действии, но рецепторы у исследуемого вида животных и человека различны).

В отчете также должны быть особым образом подчеркнуты те данные, которые необходимо включить в общую характеристику лекарственного препарата (далее – ОХЛП).

Ссылки на информацию, являющуюся конфиденциальной и не предназначенную для сведения заявителя (например, ссылки на отчет об оценке другого лекарственного препарата), должны быть четко отмечены как «Конфиденциальная информация» и выделены желтым фоном. Эти разделы должны быть изъяты из отчета перед его отправкой заявителю.

По возможности, представление информации должно быть выполнено в виде таблиц, графиков и рисунков; примеры которых даны в приложении 6 к настоящим Правилам регистрации и должны использоваться при необходимости. В таблицах с данными по фармакокинетике и токсикокинетике должно быть указано количество животных и значение стандартного отклонения для каждого параметра. Для исследований при многократном введении необходимо уточнить день взятия образцов для токсикокинетического анализа. В отчет об оценке допускается включение таблиц из досье препарата. При этом следует приводить соответствующие ссылки.

В шаблон отчета приложения 6 к настоящим Правилам добавлено несколько отдельных страниц, предназначенных для списка сокращений и списка литературы; эти страницы следует заполнить при необходимости.

В качестве шрифта основного текста рекомендуется использовать гарнитуру Times New Roman, кегль не менее 11 пт. В случае, если объем отчета превышает 7 листов следует сделать оглавление для облегчения ориентирования в тексте экспертного отчета.

При подготовке отчета эксперт также может использовать акты органов Союза по составлению регистрационного досье
в формате общего технического документа (ОТД).

ЭКСПЕРТИЗА ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) АСПЕКТОВ

1. Введение

1.1. Тип заявки и вопросы разработки

Тип заявки.

Укажите тип заявки на получение регистрационного удостоверения (ссылка на юридическое основание заявки), например, заявка на оригинальный лекарственный препарат, заявка на основе компиляции собственных и сторонних данных, заявка на основе общепринятого применения, заявка на биологический препарат и т.п., а также уточните наличие приемлемых обоснований для отказа от определенных исследований или замены оригинальных исследований данными из литературных источников. Если какие-либо исследования существуют только в форме публикаций, важно уточнить, обладают ли они достаточным качеством для возможности проведения всестороннего анализа наиболее критических данных.

Каждый основной раздел отчета об оценке (модули 4 и 5) должен содержать данные, представленные в соответствии с требованиями Приложения 1 к настоящим Правилам регистрации. Типы исследований, описываемых в каждом разделе, должны быть указаны со всеми номерами параграфов (пунктов, разделов), как это указано в

Приложении 1 к настоящим Правилам регистрации. В отношении каждой разновидности исследований после выделения основных и вспомогательных данных, необходимо оценить, представлены ли основные данные собственными отчетами о проведенных доклинических (неклинических) и клинических исследованиях («оригинальные данные»), библиографическими ссылками, их комбинациями, либо такие данные отсутствуют.

Представленные данные должны оцениваться с учетом типа заявки, других нормативных требований, действующих методических рекомендаций и научных критериев.

Если характер представления данных отличается от существующих требований, необходимо провести оценку приемлемости каждого из обоснований такого отклонения. В частности, обоснованию подлежит отсутствие информации о доклинических (клинических) испытаниях или исследованиях, использование библиографических ссылок, заменяющих полностью или частично данные об основных исследованиях.

Если заявитель использует данные из научных публикаций, либо такие данные применяются в контексте экспертного отчета, необходимо указывать ссылки, позволяющие четко идентифицировать каждую публикацию. Следует рассмотреть возможность составления списка литературы, если в отчете используется большое число ссылок. При необходимости, следует точно сформулировать мнение эксперта относительно публикации (например, если статья используется не только в качестве ссылки на данные, но и в контексте обсуждения).

В следующей таблице представлены примеры обоснований и их экспертных оценок.

Обоснование	**Оценка**
Приложением 1 к Правилам регистрации предусмотрены специальные исключения для невыполнения исследований	Укажите данные исключения и подтвердите причины, по которым заявка удовлетворяет заложенным в этих исключениях условиям.
Предусмотрены специальные особенности исследований рекомендациями Союза или методическими руководствами государства – члена Союза	Укажите соответствующие методические документы и предполагаемые особенности, а также подтвердите причины, по которым заявка удовлетворяет заложенным в этих особенностях условиям
Учитывая уровень научных знаний, проведение определенных клинических исследований считается не соответствующим этическим нормам [1], либо проведение определенных видов испытаний на животных рассматривается, как излишнее ввиду возможности использования альтернативных оценок (например, некоторые токсикологические испытания не считаются необходимыми, учитывая большой клинический опыт)	Рассмотрите, какие данные являются основой научных знаний, значимость и надежность таких данных, и оцените достоверность любых экстраполяций. Опираясь на эти данные, оцените, приведет ли повторное проведение определенных испытаний (тестов) (или проведение дополнительных тестов) к увеличению научной базы, которое было бы существенно для оценки соотношения «польза/риск» и предоставления адекватной информации для пациентов и врачей. Рассмотрите все отклонения от стандартных планов разработки лекарственного препарата, в частности, в отношении времени проведения испытаний на животных и проведения клинических исследований, описанных в нормативных правовых актах и действующих рекомендациях; проанализируйте влияние таких отклонений на окончательную оценку профиля «польза/риск».
Заявитель не может представить полные данные по эффективности и безопасности препарата при его использовании в нормальных условиях («исключительные обстоятельства» или «условная регистрация»)	Для вынесения заключения о возможном одобрении в исключительных обстоятельствах, эксперту следует оценить обоснованность причин, согласно разделу «Специальные условия при принятии решения о регистрации лекарственного препарата» Правил регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в ЕАЭС. Для одобрения заявки в варианте «условной регистрации» эксперт должен оценить обоснованность причин, согласно разделу «Специальные условия при принятии решения о регистрации лекарственного препарата» Правил регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в ЕАЭС и отметить необходимость ежегодного одобрения заявки. Условная регистрация, как правило, не обязывает к включению в заявку доклинической

[1] В соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики (GCP) Евразийского экономического союза, законодательством государств – членов Союза в отношении гуманного обращения с животными.

	информации – исключениями являются случаи регистрации, обусловленные «чрезвычайными ситуациями».

Вопросы разработки.

Опишите программу разработки по доклиническим исследованиям с точки зрения предлагаемых показаний к применению и режима дозирования (укажите, существуют ли показания по применению у детей). Укажите, соответствует ли объем проведенных исследований методическим руководствам и рекомендациям Союза и национального законодательства государства – члена Союза.

Укажите, запрашивает ли заявитель проведение оценки и выполнение необходимых критериев экспертизы в ускоренном порядке.

Для случая «исследования биоподобия» необходимо описать, обосновать и оценить стратегию разработки, выбранную компанией, с учетом соответствующих методических руководств. В случае биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов следует использовать соответствующие нормативные правовые акты Союза. Необходимо провести тщательный сравнительный анализ для того, чтобы показать, что биоаналогичный и референтный препараты, который уже зарегистрирован в Союзе, имеют схожие профили в отношении качества, безопасности и эффективности. В части отчета, посвященной оценке качества, необходимо в табличном виде представить подробную информацию о референтном препарате (наименование, дозировка, лекарственная форма, держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации в Союзе), а также полные сведения о сериях препарата (номер серии, страна производства), которые использовались при сравнении показателей качества, доклинических и клинических данных.

Указать, был ли согласован с национальными уполномоченными

органами и организациями, осуществляющими экспертизу лекарственных препаратов план исследования препарата у детей (как с отсрочкой, так и без таковой) или отказ от такого плана для конкретного препарата (либо этот отказ распространяется на весь класс лекарств). Кратко опишите условия и основные требования к Плану исследования препарата у детей в отношении доклинических аспектов (там, где это возможно) и приведите соответствующую информацию о текущем статусе доклинических исследований (завершенные исследования, продолжающиеся исследования и т.п.).

Сообщите, получал ли заявитель научное консультирование или содействие в составлении протокола (если да, то когда), опишите проблемные вопросы и укажите, использовал ли заявитель полученные рекомендации.

Укажите, был ли присвоен лекарству статус орфанного препарата (если да, то когда). Если необходимо, сообщите о данном решении в отношении сходных по механизму действия препаратов.

В случае если для исследований частично использовались серии препарата, не предназначенные для продажи на рынке, необходимо провести оценку квалификации новых примесей (при наличии таковых).

1.2. Аспекты надлежащей лабораторной практики (GLP)

В данном разделе, а также в сводном экспертном отчете «Оценка безопасности, качества, эффективности», должно быть указано наличие декларации о соответствии требованиям Правил надлежащей лабораторной практики Союза (GLP).

Данный раздел, в частности, посвящен описанию следующих вопросов:

– любых проблем, связанных с соответствием требованиям

надлежащей лабораторной практики, выявленным в ходе оценки представленных отчетов (правильность данных или соответствие требованиям протокола);

– рассмотрение вопроса о необходимости проведения инспекции для контроля соблюдения норм надлежащей лабораторной практики.

Для запроса о проведении инспекции на соответствие требованиям Правил Надлежащей лабораторной практики Союза (GLP) необходимо:

– обратиться в национальный фармацевтический инспекторат;

– определить вместе с инспекторатом исследования, объекты и специфические вопросы или проблемы, имеющие отношение к проведению инспекции;

– подготовить официальный запрос на проведение инспекции, который подается на рассмотрение инспекторов и дальнейшее согласование с уполномоченными экспертными организациями государств – членов Союза, после чего запрос утверждается уполномоченными органами и включается в план инспекций (90 или 120 день).

2. Фармакология (Модули 2.6.2 и 4.2.1)

•Краткое описание

В этом разделе необходимо дать описание действующего вещества, механизма действия и краткое обоснование разработки препарата в соответствии с предлагаемым показанием к применению.

Для биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов в данном разделе необходимо отразить сравнительный характер исследований и обоснование программы доклинической разработки. (В конце раздела в пункте «обсуждение» можно проанализировать результаты исследований).

• Физическо-химические свойства

Следует заполнить предлагаемую форму таблицы в соответствии с разделом Приложения 3 к Правилам регистрации. При невозможности заполнения отдельных полей таблицы следует сделать об этом отметку и оценить критичность отсутствующей информации.

2.1. Первичная фармакодинамика

В этом разделе описываются фармакодинамические исследования, по оценке действующего вещества в отношении основного (целевого) заболевания, исходя из предполагаемых показаний к применению, включая следующие вопросы:

– подтверждение концепции (*in vitro* и *in vivo*) и механизм действия;

– наличие животных моделей, соответствующих предлагаемым показаниям к применению и пригодных для межвидового анализа;

– активность (например, ED_{50}), включая виды животных, используемых в токсикологических исследованиях;

– предварительные фармакокинетические параметры (концентрация в плазме) на животных (при наличии таких данных);

– продолжительность (обратимость) эффектов, профили резистентности (противоинфекционные препараты);

– фармакологически активные метаболиты (относительный вклад в фармакодинамику);

– иммунологические свойства, включая антигенную специфичность для моноклональных антител.

Для противомикробных препаратов необходимо привести описание механизма действия, спектра активности in vitro, включая распределение «диких» штаммов по значениям минимальных подавляющих концентраций (при наличии таких данных), постантибиотических эффектов и механизма резистентности. В качестве примера следует привести данные об эффективности in vivo на животных в отношении разных видов бактерий. В данном разделе (как и в разделе, посвященном фармакокинетике) можно описать взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами, определенными на животных. В разделе, посвященном клиническим данным, должны приводиться перекрестные ссылки на эту информацию.

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов:

Набор («батарея») тестов изучения связывания с рецепторами или тестов, выполненных на клетках (которые могут быть доступны в результате проведенного ранее изучения качества препарата на биологических системах) – основной элемент сравнительного анализа, проводимого с целью оценки различий в реактивности и определении их вероятного причинного фактора.

Исследования на животных, должны были быть спланированы таким образом, чтобы представлять максимальный объем информации для сравнения референтного препарата и биоаналогичного препарата, который в последующем использовался в клинических исследованиях.

Такие исследования должны проводиться на релевантных видах животных с использованием наиболее современных технологий.

2.2. Вторичная фармакодинамика

Данный раздел посвящен описанию фармакологических эффектов, не связанных с первичной терапевтической активностью. При необходимости, укажите информацию о скрининге(ах) результатов взаимодействия с рецепторами.

Для моноклональных антител необходимо дать подробную информацию об иммунологических свойствах, которые отличаются от предполагаемых, в том числе о комплимент-связывающих свойствах и любых непредусмотренных видах реактивности и (или) цитотоксичности в отношении тканей человека, отличных от тканей-мишеней для данного препарата. Подобные исследования перекрестной реактивности могут проводиться с использованием различных тканей человека, и информация о таких исследованиях должна содержаться в этом разделе.

2.3. Фармакологическая безопасность

В данном разделе рассматриваются следующие вопросы:

«Батарея» основных тестов (в соответствии с GLP):

– сердечно-сосудистая система (включая удлинение интервала QT в исследованиях *in vitro*/*in vivo*);

– центральная нервная система;

– дыхательная система;

Прочие тесты – например, почки, желудочно-кишечный тракт и т.д.

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов, как правило, не

требуется проведения других рутинных токсикологических исследований, например, исследования фармакологической безопасности, кроме случаев, когда проведение таких тестов обусловлено результатами исследований токсичности многократного введения.

2.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Потенциальные фармакодинамические лекарственные взаимодействия могут включать:

– взаимодействия на уровне рецепторов;

– возможное совместное применение препаратов в условиях клинической практики;

– сообщения о нежелательных реакциях, полученные в ходе исследований фармакологической безопасности, фармакокинетики (метаболизма) или токсикологии.

2.5. Общее заключение эксперта по фармакологии

Содержание данного раздела может быть перенесено в модуль сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для того, чтобы у лиц, работающих в последующем с отчетом имелась возможность полностью оценить все значимые результаты, необходимо особенно тщательно подойти к работе над данным разделом.

Кратко следует описать основные результаты фармакологических исследований и проанализировать пригодность моделей, использованных для предполагаемых терапевтических показаний.

Также следует кратко указать результаты исследований фармакологической безопасности, особо подчеркнув данные, которые

могут указывать на возможные нежелательные реакции у человека.

В качестве альтернативного варианта, в данном разделе могут содержаться только основные выводы, что требует отдельной разработки раздела «Краткое описание».

Следует выделить разделы «доклинического обзора» представленного досье препарата, с которыми эксперт согласен или не согласен, и дать комментарии относительно пригодности использованных в нем формулировок и сведений для ОХЛП. Следует проверить соответствие текста в досье и ОХЛП (в частности, в разделе 5.3 «Данные доклинических исследований безопасности», а также в разделах 4.3 «Противопоказания», 4.5 «Лекарственные взаимодействия», 4.6 «Беременность и кормление грудью», 5.1 «Фармакодинамические свойства»), а также убедиться в том, что вся информация, содержащаяся в ОХЛП, полностью подтверждена результатами научной экспертизы.

3. Фармакокинетика (Модули 2.6.4 и 4.2.2)

- **Фармакокинетические исследования**

В данном разделе приводится краткий обзор исследований. Описание токсикокинетических исследований следует приводить в разделе, посвященном токсичности при многократном введении.

3.1. Методы исследований

Отчет об оценке должен содержать краткое рассмотрение биоаналитических методик и их валидации. При токсикокинетических исследованиях методики должны соответствовать требованиям надлежащей лабораторной практики.

Необходимо четко указать концентрации в единицах измерения, например, моль/л или мг/мл и, по возможности, приводить данные в той

же размерности.

Эксперт при оценке должен дать комментарий относительно наличия данной информации и любых несоответствиях между исследованиями.

3.2. Абсорбция

Перечень рассматриваемых вопросов в данном разделе может включать (но не исчерпываться приведенным списком) следующее:

– если применимо, описывается место абсорбции для лекарственных форм для приема внутрь (как правило, неизвестно, в каких именно отделах желудочно-кишечного тракта происходит всасывание);

– кинетика при однократном и многократном применении;

– пропорциональность кинетики доз;

– половые различия (при наличии таковых);

– межвидовое сравнение (необходимо включить данные о видах животных, используемых в токсикологических исследованиях, и информацию по применению у человека);

– абсолютная биодоступность;

– образование нейтрализующих антител (для биотехнологических препаратов).

Рекомендуется представление данных в табличном виде, включая информацию о видах животных, дозах, способе введения препарата, параметрах C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{½}$, V_d, Cl_t и f% (как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3 к Правилам регистрации). Если фармакокинетика является линейной, достаточным будет описать данные по одной из групп (доз).

3.3. Распределение

В этом разделе необходимо рассмотреть следующие вопросы:

– метод, применяемый в исследованиях по изучению распределения в тканях (например, авторадиографический анализ);

– связывание с белками (альбумином и др.) у различных видов животных с оценкой несвязанной фракции вещества, в том числе, у человека;

– если применимо, распределение в форменных элементах крови (не является постоянным обязательным видом исследований);

– исследования проникновения через плаценту;

– связывание с меланином (специальное исследование на пигментированных крысах!);

– отдельно следует оценить данные по выведению препарата с грудным молоком.

Следует привести сведения о степени распределения в возможных органах-мишенях в контексте токсичности и кумуляции препарата в тканях (там, где это возможно) (особенно, при наличии тканеспецифичных нежелательных реакциях в тканях, в которых наблюдается кумуляция).

Необходимо детально рассмотреть вопрос о связывании вещества с белками плазмы. Следует привести данные о применении препарата у человека и провести межвидовое сравнение. Следует оценить необходимость сравнения значений концентраций несвязанной фракции вещества у различных видов.

При наличии признаков, указывающих на связывание с меланином, следует рассмотреть вопрос о необходимости оценки фототоксичности, например, с учетом степени поглощения света; также необходимо рассмотреть возможность связывания с ДНК.

При необходимости, в данном разделе следует описать характер

распределения исходного препарата в сравнении с распределением его метаболитов.

3.4. Метаболизм

В данном разделе должна быть рассмотрена следующая информация:

– химическая структура и содержание метаболитов в биологических средах (в виде таблицы);

– возможные пути метаболизма (при наличии в досье, следует дополнить схемой);

– пресистемный метаболизм (эффекты первого прохождения через ЖКТ (печень));

– метаболизм *in vitro*, главным образом, исследования цитохрома P_{450} (микросомального): сродство, специфичность субстрата к изоформам, исследования ингибирующей активности (при положительном результате, тип ингибирования: обратимое, суицидное), лекарственные взаимодействия (клинические значимые взаимосвязи). При необходимости, описываются реакции немикросомального окисления, восстановления, гидролиза;

– индукция ферментов;

– вторая стадия (конъюгация) метаболизма (главным образом, в исследованиях *in vivo*).

Следует сравнить характер метаболизма у человека и животных.

Необходимо указать, имеют ли место видоспецифичные метаболиты, особенно в случае, если животные, используемые в испытаниях безопасности препарата, не образуют метаболитов, обнаруживаемых у человека;

Эта информация является важной частью оценки пригодности

используемых моделей животных.

3.5. Выведение

В данном разделе следует, по возможности, использовать табличное представление данных (см. соответствующий пример в Приложении 3 к Правилам регистрации). Опишите пути выведение препарата, которые являются значимыми для оценки органоспецифической токсичности.

При наличии существенных различий в способах выведения (в том числе метаболитов) у животных и человека, пути выведения у животных могут быть менее значимыми в контексте оценки токсичности, связанной с соответствующим органом, отвечающим за выведение у человека.

В этом разделе следует также привести данные и комментарии по материальному балансу.

3.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Следует уделить основное внимание взаимодействию с лекарственными препаратами, которые могут потенциально использоваться в комбинированной терапии с исследуемым препаратом в клинической практике.

3.7. Другие фармакокинетические исследования

В необходимых случаях, следует использовать в данном разделе подзаголовки:

исследования, проводимые на молодняке животных;

исследования, проводимые на беременных животных;

исследования, проводимые с использованием моделей животных с

определенной болезнью.

3.8. Общее заключение эксперта по фамакокинетике

Содержание данного раздела может быть перенесено в модуль сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для того, чтобы у лиц, работающих в последующем с отчетом имелась возможность полностью оценить профиль соотношения «польза/риск», необходимо особенно тщательно подойти к работе над данным разделом.

Следует выполнить общий обзор наиболее важных фармакокинетических характеристик. Прокомментировать пригодность использованных моделей животных при изучении токсичности для оценки безопасности применения лекарственного средства у человека: в частности, в отношении возможных различий в путях метаболизма. К другим важным аспектам относятся существенные различия в показателях абсорбции (биодоступности), межиндивидуальной (межвидовой) вариабельности, скорости элиминации (различные значения $t_{½}$) и т.п.

Затем следует описать прочие вопросы, имеющие важное значение для оценки безопасности, например, характер распределения в органах-мишенях, пути выведения, фармакологически активные метаболиты. Описать выявленные межвидовые отличия и провести сравнение с возможной клинической ситуацией.

В качестве варианта, в данном разделе могут содержаться только основные выводы, и в таком случае, текст модуля сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности» должен прорабатываться отдельно.

Следует проверить соответствие текста в досье и ОХЛП (в

частности, в разделе 5.3 «Данные доклинических исследований безопасности», а также в разделах 5.2 «Фармакокинетические свойства», 4.3 «Противопоказания», 4.5 «Лекарственные взаимодействия», 4.6 «Беременность и кормление грудью»), а также убедиться в том, что вся информация, содержащаяся в ОХЛП, полностью подтверждена результатами научной оценки.

4. Токсикология (Модули 2.6.6 и 4.3.3)

4.1. Токсичность при однократном введении

В данный раздел необходимо включить информацию с продолжительностью наблюдения от 14 дней для стандартного исследования, проводимого в соответствии с требованиями Правил надлежащей лабораторной практики Союза (GLP) и сделать краткое заключение о том, выявили ли проведенные исследования ярко выраженные или слабые реакции острой токсичности.

Рекомендуется привести данные о приблизительном уровне летальной дозы или наблюдаемой максимальной не летальной дозы.

Следует описать клинические признаки острой токсичности (кратко), характер и время летального исхода (до окончания срока наблюдения (в тот же день), либо с отсрочкой).

При необходимости, привести сведения об органах-мишенях, результатах патоморфологического исследования.

4.2. Токсичность при многократном введении

Информация об основных исследованиях должна быть разбита по видам животных и путям введения препарата. Следует прокомментировать общее соответствие программы исследований

требованиям Правил надлежащей лабораторной практики Союза (GLP) и все имевшие место отклонения от нее (например, контаминация животных контрольной группы).

Следует привести краткое описание плана исследований (линия животных, путь введения, режимы дозирования, количество (пол, группы) животных, группы восстановления, если таковые имелись, токсикокинетические исследования – в случае проведения последних).

Необходимо подробно описать основные результаты исследований, а именно: летальные исходы, динамику масса тела, релевантные лабораторные данные, патоморфологические изменения в органах-мишенях, зависимость изменений от дозы, время наступления реакции, степень тяжести реакции, различия в токсических эффектах и их продолжительность в зависимости от вида и пола животных.

Указать значение уровня невыявления нежелательного воздействия (NOAEL) для различных видов животных в случае установления такового, описать взаимосвязь между экспозицией данной дозы у животных и экспозицией максимальной рекомендуемой дозы препарата у человека (предел экспозиции).

В данный раздел также необходимо включить данные о том, была ли обнаружена обратимость реакций в группе восстановления.

Следует прокомментировать информацию о токсикокинетических параметрах (линейность, зависимость от пола, кумуляция).

Для облегчения понимания значительного объема информации, представленного в данных тестах, рекомендуется использовать таблицы или рисунки.

Следует подчеркнуть главные результаты исследований; кратко описать механизм действия препарата и предел экспозиции для клинического применения лекарственного препарата.

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов, как правило, проводится, только одно исследование токсичности при многократном введении, включая изучение токсикокинетических параметров. Токсикокинетические данные включают определение титров антител, перекрестной реактивности и нейтрализующей способности. Данные исследования позволяют определить значимые отличия токсических и (или) иммунных ответов между биоаналогичным и референтным препаратом.

Как правило, для биоаналогичных (биоподобных) препаратов не требуется проведение иных стандартных токсикологических исследований, включая исследования репродуктивной токсичности, мутагенного и канцерогенного действия, за исключением случаев, когда этого требуют результаты исследований токсичности при многократном введении.

- ***Токсикокинетика***

В данном разделе должны быть указаны также данные по кинетике, полученные на основе анализа образцов плазмы у животных контрольной группы.

4.3. Генотоксичность

Кратко следует описать все проведенные исследования.

Необходимо выполнить группировку проведенных тестов согласно «уровню» генотоксичности, т.е. в соответствии с мутагенным действием (индукцией мутаций генов), хромосомными аберрациями (кластогенностью) *in vitro*, хромосомными аберрациями (кластогенностью) *in vivo*, первичным повреждением ДНК и другими генотоксическими эффектами.

Рекомендуется представить результаты исследований в табличном

виде (как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3 к Правилам регистрации) с добавлением, при необходимости, комментариев в виде текста.

Если испытания *in vitro* не дали значимых результатов, достаточно привести только табличные данные.

В этом разделе необходимо рассмотреть вопрос пригодности видов животных, использованных в тестах *in vivo*, а также системы, применяемой для изучения метаболизма (например, S9-фракция) в испытаниях *in vitro*, проводя их сравнение с путями метаболизма у человека.

Для тестов *in vivo* всегда следует указывать информацию об уровне экспозиции (см. токсикокинетические исследования).

Вопросы, которые следует отразить при оценке испытаний на генотоксичность включают:

В случае испытаний *in vitro*:

– какие использованы штаммы (клетки) и конечные точки;

– выбор используемых концентраций;

– стабильность в среде (контроль концентрации (продуктов распада));

– метаболизирующая система;

– положительный и отрицательный контроль;

– продолжительность терапии (время отбора образцов);

– критерии положительного ответа;

– взаимосвязь «концентрация-ответ»;

– воспроизводимость;

– цитотоксичность (выживаемость) клеток.

В случае испытаний *in vivo*:

– какие использованы штаммы (виды животных, модели);

– количество и пол животных;

– дозы и экспозиция;

– экспозиция, установленная по токсичности или кинетическим параметрам;

– различия в метаболизме между животными и человеком;

– продолжительность терапии (время отбора образцов);

– критерии предлагаемые заявителем к оценке как положительный ответ;

– зависимость «доза/время-ответ».

Пример формулировки, которая может использоваться для краткого описания батареи тестов на генотоксичность:

Исследование генотоксичности препарата <X> было проведено путем изучения генных мутаций у бактерий и в клетках млекопитающих, а также хромосомных аберраций in vitro и in vivo. Дополнительно, были проведены тесты на первичное повреждение ДНК in vitro и образование опухолевых клеток.

Аспекты, которые следует проанализировать в данном разделе экспертного обзора:

– положительные результаты тестов *in vitro* или *in vivo*;

– описание механизма действия: мутагенный или кластогенный;

– возможно ли использование подхода с определением пороговых значений;

– если такой подход возможен, то каковы пределы безопасного воздействия с учетом концентрации препарата в плазме (экспозиции у человека);

– заключение по генотоксическому потенциалу.

4.4. Канцерогенное действие

4.4.1. Долгосрочные исследования

Следует привести краткое описание проведенных исследований, предпочтительно, в виде таблицы под соответствующим подзаголовком (например, долгосрочные исследования, краткосрочные исследования и т.д. – как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3 к Правилам регистрации).

Если исследования канцерогенного действия препарата не проводились, необходимо провести анализ обоснования заявителя в отношении невыполнения таких исследований.

Следует кратко отразить результаты исследований, включая данные о неопластических изменениях и, в необходимых случаях, значимых изменениях, не относящихся к неопластическим. Описание не неопластических изменений должно сопровождаться ссылками на наблюдения, имевшие место в ходе исследований токсичности при многократном введении. Рекомендуется представить результаты в виде таблицы (как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3 к Правилам регистрации).

Аспекты, требующие детализации в данном разделе:

- линия и пол животных;
- число групп (контрольных групп);
- число животных в каждой группе;
- путь введения препарата;
- продолжительность введения (экспозиции);
- общее развитие (набор массы тела, потребление пищи);
- уровень выживаемости в конце исследования;
- токсикокинетические параметры (в виде таблицы: день отбора образцов, AUC). Отбор контрольных образцов;

– органы, в которых обнаружены опухолевые клетки, тип (доброкачественный или злокачественный), степень распространения;

– предопухолевые состояния;

– описание типов опухолей;

– использованные статистические методы;

– токсические реакции, не наблюдавшиеся в ходе менее продолжительных исследований.

4.4.2. Краткосрочные и среднесрочные исследования

Следует описать новые (неклассические) модели:

– вид модели и обоснование ее использования;

– является ли генотоксичность предметом исследования;

– количество животных и продолжительность введения (экспозиции);

– использование положительного контроля и оценки ответа на него;

– использование контрольных веществ для сравнения (в соответствующих случаях);

– статистический анализ наиболее значимых типов опухолей.

4.4.3. Другие исследования

Описание других типов исследований (если таковые проводились), например, исследования механизма действия, направленные на объяснение онкогенного эффекта препарата или его метаболитов.

4.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Следует привести краткое описание проведенных исследований, предпочтительно, в виде таблицы (как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3 к Правилам регистрации), включая

исследования с подбором дозы.

Следует привести комментарий по соответствию Правилам надлежащей лабораторной практики Союза (GLP) каждого основного исследования в данной группе. Если информация в таблице недостаточна для подробного описания конкретного исследования, следует привести ее ниже под соответствующим заголовком в виде фактических данных.

Необходимо рассмотреть информацию, имеющую отношение к реакциям репродуктивной токсичности, упомянутым в других разделах досье лекарственного препарата, в форме перекрестных ссылок или фактических сведений. В качестве примера можно проанализировать патоморфологию репродуктивных органов в результате токсического действия при многократном введении, эффекты со стороны эндокринной системы, фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

4.5.4. Исследования, в которых препарат вводится неполовозрелым особям и (или) проводится дальнейшая оценка их развития

Выводы в отношении репродуктивной токсичности.

Следует проанализировать релевантность применяемых тест-систем (например, виды (линии) животных), используя сравнение показателей метаболизма, фармакокинетических и фармакодинамических параметров или иной принцип.

Необходимо указать оценку экспозиции препарата и характер распределения у беременных и (или) кормящих животных, а также у потомства (включая данные о выведении с грудным молоком).

Следует провести критическую оценку каждого специфического аспекта исследований и сделать краткие выводы в отношении значимых

результатов.

Следует проанализировать пороги экспозиции и оценить клиническую значимость этих данных.

Необходимо представить собственные обоснованные рекомендации для включения этой информации в ОХЛП.

4.6. Местная переносимость

Следует кратко описать, оказывал ли препарат раздражающее действие в месте его введения. При необходимости (в случае подкожного введения), в этот раздел следует включить информацию об исследованиях на сенсибилизирующее действие (продублировав в разделе 4.7.1.).

4.7. Другие исследования токсичности

Следует отметить наличие всех других проведенных исследований и обсудить полученные результаты.

4.7.1. Антигенность

Следует описать случаи образования антител, реакции сенсибилизации (пробы на морских свинках, если это применимо). В частном случае биоаналогичных (биоподобных) препаратов особое внимание необходимо уделить оценке различий в иммуногенности у биоаналогичного и референтного препаратов. Здесь следует рассмотреть все возможные последствия для клинической эффективности и безопасности с учетом мнения экспертов по оценке качества (Модуля 3) и клинической части (Модуля 5) Регистрационного досье.

4.7.2. Иммунотоксичность

В этом разделе рассматриваются проведенные специфические исследования иммунотоксичности (во взаимосвязи с результатами исследований токсичности при многократном введении), особенно в случаях, когда имеются данные о возможных клинических ее проявлениях.

К таким исследованиям могут относиться испытания с использованием маркеров клеточной поверхности (иммуногистохимия или проточная цитометрия), функциональные тесты (формирование первичных антител на эритроциты барана, активность натуральных клеток-киллеров, функция макрофагов, гиперчувствительность замедленного типа, тесты на резистентность организма-носителя, активация комплемента и т.п.).

Для проведения оценки эксперт может воспользоваться подходящими руководствами по исследованию токсичности при многократном введении.

В данном разделе также следует привести данные о подавлении иммунитета, аутоиммунном потенциале, реакциях гиперчувствительности, наблюдаемых у человека.

4.7.3. Зависимость

В этом разделе описываются различные виды лекарственной зависимости, наблюдавшиеся в фармакодинамических исследованиях (моделях) (обычно не выполняются в рутинных токсикологических исследованиях).

4.7.4. Метаболиты

Следует описать специфические исследования основных метаболитов (или изомеров) у человека, которые присутствуют в

организме животных в недостаточной степени.

4.7.5. Исследования примесей

Следует описать исследования по квалификации примесей: исследования при однократном и многократном введении, генотоксичности, репродуктивной токсичности. При составлении раздела экспертом могут быть использованы подходящие руководства.

4.7.6. Другие исследования

Если приемлемо:

Фототоксичность. Включая информацию о кожной (глазной) фототоксичности, фотосенсибилизации, фотогенотоксичности и фотоканцерогенности.

Возможная необходимость таких исследований зависит от фото-абсорбции (разложения), экспозиция (способ применения) (подкожное введение, инстилляция в глаза) (При составлении раздела экспертом могут быть использованы подходящие руководства).

Молекулярная токсикология.

– Реакционноспособные метаболиты (ковалентное связывание *in vitro* с белками, жирами, нуклеиновыми кислотами). Возможные последствия в виде идиосинкразических реакций или аутоиммунных заболеваний.

– Другие исследования механизма действия (митохондриальная токсичность, химическая активность в отношении гемоглобина и т.п.).

– Данные исследований в области протеомики, геномики и др. разделов молекулярной биологии.

4.8. Общее заключение по токсикологии эксперта по оценке

Содержание данного раздела может быть перенесено в модуль сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для наиболее полной оценки профиля соотношения «польза/риск», необходимо провести тщательный анализ информации и максимально детально составить данный раздел.

Необходимо провести анализ всех отклонений от программы токсикологических исследований, указанной в подходящих руководствах или требований надлежащей лабораторной практики, или отсутствия требуемых исследований.

Если заявка основана на библиографических данных, используемых в качестве подтверждающей информации, важно отразить данный момент.

Следует дать оценку обоснованности выбора видов животных (систем испытаний), продолжительности, доз/концентраций, использованных в исследованиях.

Необходимо резюмировать наблюдаемые эффекты, а также формулировки относительно потенциальной значимости этих эффектов для человека, предложенные заявителем, и, по возможности, составить собственное заключение по данному вопросу.

Следует привести данные о возможных последствиях различий в хиральности, модификации молекулы действующего вещества (соль, эфир, гидрат и т.п.) и профиле примесей, имеющихся у вещества, использовавшегося в доклинических исследованиях, и препарата, который будет находиться на фармацевтическом рынке.

Следует рассмотреть межвидовые сравнительные исследования метаболизма и системного воздействия у человека и животных (AUC, C_{max}, другие параметры), а также обсудить ограничения и применимость

этих исследований для прогнозирования возможных нежелательных реакций у человека.

Следует отметить пригодность видов животных, использованных в токсикологических исследованиях, в контексте потенциальных межвидовых различий с точки зрения фармакологии.

Особое внимание необходимо уделить результатам исследований генотоксичности, канцерогенного действия, репродуктивной и онтогенетической токсичности. При наличии положительных генотоксических эффектов следует проанализировать данные об образовании опухолей и (или) влиянии препарата на репродуктивную функцию (онтогенез), потенциальное значение этой информации для человека, и, по возможности, сделать соответствующий вывод.

В отношении канцерогенного потенциала необходимо обратить внимание на следующее: биологическую значимость роста опухолей, данные за прошлые периоды, связь с фармакологическим эффектом, эффекты, зависящие от дозы, видоспецифические различия, исследования механизма действия, связь с генотоксичностью, сравнение экспозиции у человека и животных и т.д.

В качестве варианта, в данном разделе экспертом могут приводиться только основные выводы, и в таком случае, текст модуля сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности»должен прорабатываться отдельно.

Следует особо подчеркнуть случаи когда требуется проведение дополнительной экспертизы для оценки возможных последствий применения препарата человеком. В эту группу относится вопрос о необходимости получения заключения специалистов-экспертов в области педиатрии на основании полученных данных исследований, имеющих отношение к неполовозрелым особям.

Следует привести комментарии по пригодности формулировок для ОХЛП. Проверить соответствие текста в досье и ОХЛП (в частности, в разделе 5.3 «Данные доклинических исследований безопасности», а также в разделах 4.3 «Противопоказания», 4.5 «Лекарственные взаимодействия», 4.6 «Беременность и кормление грудью»), а также убедиться в том, что вся информация, содержащаяся в ОХЛП, полностью подтверждена результатами научной оценки.

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов необходимо проанализировать аналогичность (различие) терапевтического ответа у биоаналогичного и референтного препарата, а не только ответ *per se*.

6. Перечень замечаний, выдвигаемых экспертом в рамках проведенной экспертизы

Наличие критических замечаний делает невозможным рекомендацию по одобрению заявки на регистрацию лекарственного препарата. Теоретически, одно критическое замечание может включать в себя более одного вопроса, поэтому следует использовать параграфы и подзаголовки в данном случае. Важно, чтобы критическое замечание было понятно и четко изложено. Для этого могут понадобиться подробные комментарии со ссылками на подходящие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства).

В идеальном случае, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа (мер), ожидаемых от заявителя.

«Прочие замечания» могут повлиять на предлагаемые условия получения регистрационного удостоверения и содержание информации о лекарственном препарате. Эти проблемные вопросы должны быть решены перед одобрением заявки; в противном случае, заявка может быть отклонена.

Данный список замечаний необходимо скопировать в модуль сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

«Рекомендации» содержат замечания эксперта (условия), не препятствующие регистрации лекарственного препарата, которые могут быть учтены после регистрации препарата, и включены (изменены) в рамках процедуры внесения изменений.

7. Рекомендуемые экспертом условия, выполнение которых необходимо после получения заявителем регистрационного удостоверения и утверждения общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и дизайна упаковки лекарственного препарата.

Вопросы, рассматриваемые в данном разделе, должны быть проанализированы в соответствующем разделе модуля сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности» (например, комментарии относительно информации о лекарственном препарате).

В этом разделе также можно дать комментарии более общего характера.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 14

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

УКАЗАНИЯ

по составлению экспертного отчета по критической оценке аспектов качества лекарственного препарата

ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ

При работе над отчетом необходимо учитывать следующие аспекты:

Отчет должен быть в достаточной степени детализирован для возможности проведения его повторной оценки другими экспертами уполномоченных органов и организаций государств-членов Союза.

В отчете должны быть описаны наиболее характерные аспекты качества, особенно касающиеся недостатков, а также поставлены обоснованные замечания, которые предъявляются заявителю. Данные замечания должны быть также перечислены в модуле сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для правильного представления источников информации, указанных в отчете, (включая специфические разделы досье – общее описание, сводная информация, отчеты об исследованиях) необходимо использовать перекрестные ссылки на документы досье, ссылки на литературу и другие источники.

В отчете также должны быть особым образом подчеркнуты те данные, которые необходимо включить в общую характеристику лекарственного препарата (далее – ОХЛП).

По возможности, представление информации должно быть выполнено в виде таблиц, графиков и рисунков; примеры которых даны в приложении № 6 к настоящим Правилам регистрации и должны использоваться при необходимости. В отчет об оценке допускается включение таблиц из досье препарата. При этом следует приводить соответствующие ссылки. Для упрощения восприятия материала могут быть в ограниченном количестве включены такие данные заявителя, как блок-схемы, спецификации и т.д.

В шаблон отчета приложения № 6 к настоящим Правилам добавлено несколько отдельных страниц, предназначенных для списка сокращений и списка литературы; эти страницы следует заполнить при необходимости.

В качестве шрифта основного текста рекомендуется использовать гарнитуру Times New Roman, кегль не менее 11 пт. В случае, если объем отчета превышает 7 листов следует сделать оглавление для облегчения ориентирования в тексте экспертного отчета.

КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Приведенная ниже структура отчета о критической оценке качества, в основном, соответствует структуре регистрационного досье, кроме некоторых предварительных разделов, например, раздела «Введение», для представления ознакомительной информации о продукте.

Хотя данное руководство подходит как для новых, так и известных химических активных субстанций и биотехнологических/ биологических продуктов, в некоторых случаях приведены конкретные

дополнительные указания либо для новых химических субстанций, либо биотехнологических/биологических продуктов.

Следует также ознакомиться с рекомендациями по составлению регистрационного досье для заявителя – не столько для применения данных инструкций в настоящем документе, сколько для того, чтобы обратить внимание экспертов на некоторые дополнительные аспекты, специально не описанные в регистрационном досье. Необходимо обратить внимание на то, что для простоты, в структуре отчета, приведенного ниже, приводятся только «основные» заголовки регистрационного досье. Эксперты могут добавить некоторые заголовки, в зависимости от особенностей продукта.

Ссылки на информацию, являющуюся конфиденциальной и не предназначенную для сведения заявителя (например, ссылки на отчет об оценке другого лекарственного препарата), должны быть четко отмечены как «Конфиденциальная информация» и выделены желтым фоном. Эти разделы должны быть изъяты из отчета перед его отправкой заявителю.

Настоящий отчет о критической оценке качества должен представлять собой самостоятельный документ, что может быть достигнуто следующими способами:

1) представлением или копированием данных, взятых из досье заявителя, с последующей собственной критической оценкой этих данных экспертом, в частности, в отношении вопросов безопасности/эффективности, и акцентированием внимания на соответствии требованиям определенных руководящих документов. В таких случаях, во избежание путаницы комментарии вводятся под соответствующим заголовком «Комментарии эксперта».

2) изложением в отчете, в основном, собственных взглядов эксперта со ссылками на данные заявителя и (или) Общее резюме по качеству. В этом случае заключение эксперта подлежит прочтению вместе с приложенным Общим резюме по качеству. При этом необходимость в дополнительных заголовках для комментариев эксперта отсутствует.

Эксперт также может пользоваться подходящими руководствами и рекомендациями при составлении заключения

Эксперт, как правило, должен соотнести вопросы качества с эффективностью и безопасностью рассматриваемого лекарственного препарата. Также следует осветить вопросы, возникшие по результатам научной оценки (описанной ниже) и касающиеся информации о препарате (замечания в отношении ОХЛП, маркировки и инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш)).

При подаче заявки на регистрацию биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, необходимо представить развернутую сопоставительную оценку для подтверждения того, что биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат и уже зарегистрированные в Союзе референтные препараты имеют сходные характеристики в отношении качества, безопасности и эффективности.

Подробная информация о дозировке, лекарственной форме препарата сравнения (название), держателе регистрационного удостоверения, дате выдачи регистрационного удостоверения должна быть проверена на этапе валидации (оценки комплектности) регистрационного досье. В дополнение к данной информации, экспертом подтверждаются номера серий и сведения о стране происхождения серий лекарственного препарата, используемых при сопоставительной оценке (характеристик качества, данных

доклинических и клинических исследований) с последующим представлением в табличной форме в разделе, касающемся качества препарата (Стандартные образцы и материалы, Приложение 4 к Правилам регистрации, ОТД модуль 3.2.P.6).

При экспертизе регистрационных досье на биоаналогичные (биоподобные) лекарственные препараты следует руководствоваться требованиями, изложенными, в руководствах Союза и подходящих национальных руководствах государств-членов Союза. Помимо указанных, в случае приемлемости, могут быть применимы иные подходящие руководства по биотехнологическим лекарственным препаратам.

Результаты сравнительной оценки характеристик биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата являются дополнительным элементом к регистрационному досье в формате ОТД, которая выполняется, в случае приемлемости, на основании представленных заявителем отдельных разделов, содержащих сравнительные данные. При этом на основе заключения в модуле сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности» должно быть определено, была ли подтверждена сопоставимость как для активной фармацевтической субстанции, так и лекарственного препарата.

1. Запрос на проведение инспекции фармацевтического производства до выдачи регистрационного удостоверения

Запросы на инспектирование производственного участка, в случае, если он уже проходил его, являются нечастыми. Тем не менее, при выявления в ходе проведения процедуры экспертизы фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений, представленных в регистрационном досье в отношении производства лекарственного

препарата и требующих проведения инспекции производства, на этапе оценки регистрационного досье соответствующий уполномоченный орган должен быть уведомлен в максимально короткие сроки. Поскольку для организации инспектирования требуется время, такое действие необходимо предпринять до выдачи регистрационного удостоверения. Соответствующий уполномоченный орган должен быть уведомлен, по возможности, до подготовки отчета о критической оценке регистрационного досье, причем данный запрос должен быть в последующем указан в соответствующей части отчета. Следует отметить, что запросы могут выноситься по результатам экспертизы любых разделов модулей регистрационного досье, касающихся аспектов качества. Основания для запроса должны быть кратко описаны **как в отношении проверки общего соответствия правилам надлежащей производственной практики и (или) инспекций для оценки производственного процесса так и качества конкретного продукта** в соответствующем разделе и более подробно в соответствующем разделе отчета ниже, например, S.2; P.3:

- Производство активной фармацевтической субстанции:

Производство активных фармацевтических субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов, должны соответствовать требованиям Надлежащей производственной практики Союза. Обеспечение соблюдения правил надлежащей производственной практики производителями активных фармацевтических субстанций является обязанностью держателей лицензии на фармацевтическое производство, использующих активные фармацевтические субстанции в качестве исходного сырья. При возникновении у эксперта вопросов, связанных с обоснованными сомнениями в качестве активной

фармацевтической субстанции, допускается запрос на проведение инспекции производственной площадки данной активной фармацевтической субстанции.

Инспекции **инициируются автоматически в случае биологических субстанций или при наличии стадии стерилизации в производстве стерильной активной фармацевтической субстанции**, когда нет никаких доказательств того, что площадка, проходила плановые инспекции уполномоченным органом.

- Производство лекарственного препарата

Производственная площадка является территориально обособленным комплексом производителя лекарственных средств, предназначенным для выполнения всего процесса производства лекарственных средств или его определенной стадии, включая промежуточные стадии и контроль качества. При возникновении у эксперта вопросов, связанных с обоснованными сомнениями в качестве лекарственного препарата, допускается запрос на проведение инспекции производственной площадки данного препарата.

ИСПЫТАНИЯ:

При проведении лабораторных исследований в соответствии с настоящими Правилами эксперт определяет тип исследуемых образцов (активная фармацевтическая субстанция, нерасфасованный лекарственный препарат, лекарственный препарат), перечисляет испытания, необходимые для выполнения; количество образцов; количество серий; выбирает лабораторию(и) для проведения указанных испытаний.

2. Введение

Общие сведения о лекарственном препарате.

- Краткое описание типа лекарственного препарата (активная фармацевтическая субстанция (например, новое химическое соединение, известное химическое соединение, биотехнологическая (биологическая) субстанция), радиофармацевтический препарат, растительный лекарственный препарат), лекарственная форма, упаковка). Следует особо отметить, если данный лекарственный препарат предназначен для применения у детей.
- Указание статуса орфанного лекарственного препарата (ОЛП), в случае применимости.
- Показания, целевая группа населения, режим дозирования (с учетом способности лекарственного препарата обеспечивать требуемый режим дозирования, например, делимых таблеток), путь введения (при особенностях пути введения – устройство для введения).
- Сведения о взаимосвязи между данным лекарственным веществом и другими веществами того же терапевтического класса.
- Приготовление лекарственного препарата перед применением (например, радиофармацевтический препарат, лиофилизат).
- Другие особенности лекарственного препарата, например, системы доставки или введения, устройства для применения и т.д.
- Связанные или взаимозависимые заявления (например, заявление на регистрацию лекарственного препарата действующее вещество, которого является метаболитом ранее зарегистрированного данным заявителем пролекарства, лекарственный препарат, предназначенный для расширения линейки ассортимента).

Информация, представленная ниже, предназначена для составления резюме основных критических особенностей лекарственного препарата. Объем представленной информации зависит от свойств конкретного препарата. Следует также привести резюме по результатам клинического применения.

Наименование:	
Лекарственная форма и дозировка (концентрация):	
Процедура регистрации:	
Терапевтический класс или показание:	
Предлагаемый диапазон доз:	

3. Активная фармацевтическая субстанция (АФС, Модуль 3.2.S)

Следует сделать указание, что информация об активной фармацевтической субстанции содержится в закрытой части мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС). Результаты экспертизы закрытого раздела подлежат отражению в отдельном экспертном отчете вместе с отдельным перечнем замечаний в виде дополнения к настоящему экспертному отчету (см. Приложение 8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза). Требования в отношении МФАФС не распространяются на биологические лекарственные препараты.

3.1. Общая информация относительно исходных материалов и сырья (Модуль 3.2.S.1)

Под данным заголовком отражают сведения, указанные в следующих разделах:

S.1.1. Информация о названии АФС.

Указывают химическое название (если это применимо). Подтверждают, имеет ли препарат рекомендованное международное непатентованное название, предложенное международное непатентованное название, общепринятое название и т.д.

S.1.2. Структура АФС.

Приводят сведения о структуре активного вещества и соединениях, имеющих аналогичные характеристики или структуру.

S.1.3. Общие свойства АФС.

Указывают (если это применимо) свойства, значимые для клинической практики, выразив их через такие характеристики, как pKa, растворимость, полиморфизм, изомерия, распределение частиц по размерам и т.д.

Для биотехнологических/биологических субстанций в пункт S.1 следует включить описание активного вещества. Необходимо привести название и описание молекулы. Описание должно включать в себя такие свойства, как гликозилирование/посттрансляционные модификации, модификации структуры (аминокислотная замена, ПЭГ-илирование), размер молекулы. Если приемлемо, следует привести информацию о вторичной и третичной структуре. Выделяют и рассматривают элементы структуры, важные для механизма действия.

Следует определить вопросы, не отраженные в досье должным образом и подлежащие рассмотрению в Перечне замечаний (со ссылкой на номер вопроса, при необходимости). Определяют критические замечания.

Примечания:

– Следует отметить, представлены ли Сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи (CEP), или МФАФС, или полная информация об активной фармацевтической субстанции.

– При использовании МФАФС следует указать, что результаты его экспертизы представляются в отдельном экспертном отчете по критической оценке МФАФС с конфиденциальным приложением в отношении закрытой части документа.

– При наличии в досье сведений по нескольким МФАФС по каждому МФАФС представляется отдельный отчет.

– В отношении рассматриваемого лекарственного препарата необходимо привести сведения о разрешении на доступ к конфиденциальной информации.

– При использовании CEP и МФАФС необходимо заполнить только разделы отчета 3.4 «Контроль качества активной фармацевтической субстанции» и 3.5 «Стандартные образцы или материалы», связанные с производством лекарственного препарата, если заявитель не предоставил дополнительные данные, а именно, в соответствии с разделом 3.2.S.7 данные о стабильности для подтверждения более длительного периода повторного испытания.

– Вопросы по закрытой части отчетов МФАФС направляются не заявителю, а только соответствующему производителю активной фармацевтической субстанции/держателю МФАФС.

– При использовании CEP и МФАФС следует уточнить источник (заявитель, или держатель МФАФС, или держатель CEP) и уровень детализации сведений для составления отчета о критической оценке.

– Оценка качества активной фармацевтической субстанции в настоящем отчете должна также отражать дополнительную

информацию, представленную заявителем, которая не включена в открытую часть документа, представляемого держателем МФАФС. Если заявителем представляется полная информация об активной фармацевтической субстанции, в отчет должна быть включена оценка этой информации.

Информация о наименовании АФС (Модуль S.1.1)

Международное непатентованное наименование (МНН):	
Химическое название:	
Иное название (если применимо):	
Название по номенклатуре IUPAC:	
CAS-номер:	
Лабораторный код:	
Молекулярная формула:	
Относительная молекулярная масса:	

Структура АФС (Модуль S.1.2):

Общие свойства АФС (Модуль S.1.3)

Физические характеристики:	
Растворимость:	
Значение pKa (если возможно):	
Значение pH раствора (если возможно)	
Температура плавления (для твердых веществ)	
Коэффициент распределения:	
Гигроскопичность:	
Стереохимия:	
Полиморфизм:	
Степень кристалличности (для твердых веществ)	

3.2. Процесс производства АФС (Модуль 3.2.S.2)

Под данным заголовком отражают сведения, указанные в следующих разделах:

S.2.1. Производитель(и).

S.2.2. Описание производственного процесса и его контроля.

S.2.3. Контроль исходных материалов.

S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.

S.2.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка.

S.2.6. Разработка производственного процесса.

НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

S.2.1. Производитель(и).

– Следует указать название и страну производителя (а также название завода, если применимо).

S.2.2. Описание производственного процесса и его контроля.

– Приводится химическая схема синтеза, схема технологического процесса (по возможности, предпочтительнее включить данную схему в содержание отчета, чем приводить в приложении) с указанием критических стадий.

– Также указывается заявленный размер промышленной серии.

– Альтернативные процессы – включают комментарии при наличии данных процессов.

– Переработка – включают комментарии при наличии такого процесса (например, на каком этапе данный процесс может иметь место).

– Катализаторы и растворители – при отсутствии соответствующих сведений в регистрационном досье включают комментарии, если эти сведения содержатся в закрытой части МФАФС.

S.2.3. Контроль исходных материалов.

– Включают комментарии по степени соответствия установленным требованиям предложенных спецификаций, обращая особое внимание на контроль содержания всех примесей (включая растворители), которые могут повлиять на качество активной субстанции, особенно, если примеси в ней не контролируются.

Предоставляют комментарии в отношении субстанций биологического происхождения.

S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.

– Обсуждают степень соответствия предлагаемых средств контроля технологических процессов установленным требованиям.

S.2.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка.

– Кратко излагают данные и результаты.

S.2.6. Разработка производственного процесса.

– Кратко излагают данные и результаты со ссылкой на вещества, использованные в доклинических (клинических) исследованиях, если применимо.

– Указывают, предлагается ли сфера дизайна (проектное поле)[1], установлена ли многофакторная зависимость между входными данными процесса (свойствами материалов и параметрами процесса) и критическими показателями качества активной субстанции. Если предлагается сфера дизайна, см. Дополнение 3 к настоящему Приложению.

В целом, от эксперта требуется представление критических замечаний в отношении адекватности описания синтеза, контроля качества материалов и промежуточных продуктов, воспроизводимости производственного процесса, с выявлением вопросов, недостаточно освещенных в регистрационном досье и подлежащих решению в Перечне

[1] Сфера дизайна (проектное поле) – обоснование допустимого набора показателей качества и пределов изменения их показателей под влиянием состава лекарственного препарата, технологических процессов, воздействия физических факторов в процессе хранения, основанное на статистических методах оценки и анализа риска. Использование сферы дизайна (проектного поля) позволяет определить качество лекарственного препарата, задать его в момент разработки такого лекарственного препарата и осуществлять обоснованную коррекцию при изменении его состава и процессов производства в ходе разработки и управления жизненным циклом.

замечаний (со ссылкой на номер, при необходимости). Необходимо выделить критические замечания.

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

S.2.1. Производитель(и).

– Приводят перечень производителей. Следует выделить из данного перечня производителей, у которых обнаруживаются проблемы с сопоставимостью показателей качества или другие проблема с качеством. Следует выделить потенциальные проблемы, связанные с соответствием правилам Надлежащей производственной практики Союза (например, транспортировка между производственными площадками и т.п.).

S.2.2. Описание производственного процесса и его контроля.

– Представляют краткое описание производственного процесса и внутрипроизводственного контроля (особенно в отношении обеспечения безопасности продукта, например испытания на наличие посторонних агентов, RT-активность); выделяют процессы переработки продукта.

– Представляют краткие сведения о сроках службы и процедура регенерации хроматографических колонок, используемых в процессе очистки продукта; проводят оценку в отношении какого-либо влияния на безопасность продукции.

– Проводят критическую оценку степени соответствия разработки, постоянства и контроля установленным требованиям.

– В отношении биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата следует обратить внимание на существенные отличия от процесса производства референтного препарата, способные повлиять на показатели качества.

S.2.3. Контроль исходных материалов.

– Приводят информацию о генетической разработке, включая происхождение гена, описание структуры генов, обоснование структуры гена, сведения о генетической стабильности (указывают состояние рекомбинантного гена и число копий).

– Приводят описание штаммов-продуцентов/линии генетически однородных клеток (тип, происхождение), историю создания, включая идентификационные данные. Обращают внимание на любые вопросы, связанные с компонентами, используемыми в процессе разработки и способными повлиять на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения).

– Банки клеток: формирование главного/рабочего банка клеток, достаточность проведенных испытаний, стабильность банков клеток, описание фенотипических и генотипических свойств, протокол формирования будущего рабочего банка клеток.

– Для биологических материалов (например, колонки для очистки моноклональных антител, производных крови/плазмы), используемых в производстве активной субстанции, проводят оценку источника материалов, производства, определения свойств и контроля. Для биологических материалов (например, таких производных крови/плазмы, как альбумин человека), используемых в производстве активной субстанции, проводят оценку источника, производства, определения и контроля. Для продуктов, получаемых из плазмы, например, альбумина человека, следует отметить их соответствие требованиям применимых руководств и рекомендаций Союза, включая сведения о донорах, а также требованиям по качеству и спецификации.

– Приводят ссылку на раздел регистрационного досье А2 относительно посторонних агентов/вирусной безопасности, имеющих отношение к материалам; выделяют любые вопросы, связанные с оценкой риска в отношении возбудителей трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ).

S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.

– Завершение технологического процесса производства/критерии культивирования/определение серии.

– Предлагаемые интервалы для спецификаций в точках контроля и допустимые нормы показателей внутрипроизводственного контроля по отношению к результатам валидации процесса.

– Следует привести описание условий хранения/срока хранения промежуточных продуктов.

– Следует выделить все стадии производства, направленные/валидированные в отношении элиминации/инактивации вирусов (например, обработка в среде с низким значением pH).

S.2.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка.

– Следует оценить адекватность валидации производственного процесса; указать проверяемые параметры и их значение для заявляемого на регистрацию препарата.

– Следует учитывать, что переработка должна включаться только в особом порядке или быть полностью исключена.

– Следует привести ссылку на раздел А2 регистрационного досье относительно посторонних агентов/вирусной безопасности, имеющих отношение к материалам.

– Следует оценить адекватность процедур удаления технологических и родственных примесей.

S.2.6. Разработка производственного процесса.

– Следует проанализировать историю разработки производственного процесса и сделать комментарии по ее влиянию на сопоставимость качества продуктов (например, серий продукта, используемых для клинических испытаний в сравнении с промышленными сериями и т.п.) со ссылкой на пункт S.4.4 регистрационного досье.

– Следует описать изменения и причины их возникновения (обоснование) в отношении влияния на качество.

– Необходимо критически оценить значимость изменений.

3.3. Описание характеристик АФС (Модуль 3.2.S.3)

Под данным заголовком отражают сведения, указанные в следующих разделах:

S.3.1. Подтверждение структуры и других характеристик.

S.3.2. Примеси.

НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

S.3.1. Подтверждение структуры и других характеристик.

– В данной части следует привести краткое описание методов, используемых для определения структуры и свойств активного вещества, например, хиральности, полиморфизма и т.д.

– В случае радиофармацевтических препаратов должно быть четко определено, в качестве чего необходимо рассматривать активное вещество: немеченного лиганда, радиоактивного вещества или радиоактивной метки для другой молекулы-носителя. (В последнем случае информация обычно включается в досье на такое вещество-носитель).

– Как правило, необходимо дать критическую оценку адекватности методов, используемых для установления структуры.

S.3.2. Примеси.

– Следует использовать текст Сводной информации по качеству для составления краткого обзора соответствующих данных по примесям, включая технологические примеси, продукты деградации, растворители и реагенты и т.д. со ссылкой на данные по стабильности и сведения, содержащиеся в разделе S.4. регистрационного досье.

– Для радиофармацевтических препаратов следует также указать радиохимическую и радионуклидную чистоту.

– По возможности, следует установить различия между технологическими примесями, и продуктами деградации активной фармацевтической субстанции.

– Следует сделать заключение о применимости подхода производителя к контролю и квалификации примесей, особенно учитывая результаты доклинических (токсикологических) и клинических исследований.

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В отношении биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата фундаментальной частью сопоставительной оценки качества является сравнение характеристик. Необходимо рассмотреть (проанализировать) структурную подлинность и профиль примесей по отношению к соответствующим показателям референтного препарата.

В пункт S.3.1. входят следующие сведения:

– Физико-химические свойства.

– Определение состава, физических свойств и первичной структуры, информации о структурах более высокого порядка.

– Профиль неоднородности (относительно родственных соединений) и подтверждение однородности его биологической активности.

– Должна быть подтверждена валидность методики количественного определения биологической активности.

– Должна быть установлена корреляция между результатами количественного определения биологической активности и клиническим ответом.

– Активность (выраженная в единицах).

– Результаты количественного определения биологической активности должны быть выражены в единицах активности, калиброванных с использованием международного, национального или собственного стандартного материала.

– При использовании только физико-химических методов для количественного определения биологической активности (на основе соответствующей корреляции), результаты должны быть выражены как иммунохимическая активность на единицу массы.

– Если продукт представляет собой антитела, его иммунологические свойства должны быть охарактеризованы в полном объеме.

– Иммунохимические свойства белков могут служить показателями их подлинности, однородности или чистоты, либо использоваться для количественного анализа белков.

– Количественное содержание. При количественном определении белка физико-химическим методом его содержание выражают в единицах массы.

– Чистота (включая родственные соединения). АФС может быть представлено несколькими молекулярными соединениями или вариантов, которые рассматриваются в качестве родственных соединений: в данном случае необходимо определить индивидуальные или суммарные критерии приемлемости родственных соединений, входящих в состав продукта.

В пункт S.3.2. (примеси) входят следующие сведения:

– Примеси должны быть охарактеризованы в максимально возможной степени и, по возможности, должна быть проведена оценка их биологической активности.

– Критерии приемлемости для примесей (индивидуальных и (или) суммарных) должны быть основаны на данных серий, использованных в доклинических и клинических исследованиях и серий, использованных в условиях однородного производственного процесса.

– Технологические примеси. Технологические примеси, включают в себя примеси, образующиеся в производственном процессе, т.е. это клеточные субстраты (например, белки клетки-хозяина, ДНК клетки-хозяина), факторы клеточной культуры (например, факторы роста, антибиотики, или компоненты среды), или в ходе дальнейшей обработки.

– Родственные примеси. Родственные примеси (например, вещества-предшественники, определенные продукты распада) представляют собой варианты молекулярной структуры, образующиеся в процессе производства и (или) хранения, которые не имеют свойств, сопоставимых с целевым продуктом по показателям активности, эффективности и безопасности.

Примечание: Контаминанты – непреднамеренно привнесенные вещества, не предназначенные для использования в производстве, и подлежащие рассмотрению в рамках экспертизы в дополнении А.2. к Модулям регистрационного досье.

– Сопоставимость

3.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции (Модуль 3.2.S.4)

Под данным заголовком отражаются результаты рассмотрения сведений, указанных в следующих разделах:

S.4.1. Спецификация.

S.4.2. Аналитические методики.

S.4.3. Валидация аналитических методик.

S.4.4. Анализы серий (результаты анализа серий).

S.4.5. Обоснование спецификации.

НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

S.4.1. Спецификация.

– Следует вставить таблицу с данными спецификации. Представить обобщенную спецификацию в случае, если активное вещество получено из разных источников и имеет различные спецификации.

S.4.2. Аналитические методики.

– Если они представлены в таблице выше – достаточно указать ссылку на методику.

S.4.3. Валидация аналитических методик.

– Следует подтвердить соответствие требованиям руководств Союза или иных подходящих руководств с указанием отклонений.

– Оценивают адекватность методик для рутинного контроля качества АФС

S.4.4. Анализы серий (результаты анализа серий) <*указать число серий*>.

– Следует оценить постоянство и однородность продукта от серии к серии. Доказывают ли представленные результаты, что процесс находится под контролем.

S.4.5. Обоснование спецификации.

– Следует оценить адекватность предложенного заявителем обоснования спецификации с учетом предполагаемого применения АФС в готовом продукте.

– Если производителем предлагаются испытания на выпуск в режиме реального времени, следует отметить, насколько это подтверждается глубоким пониманием особенностей продукта и производственного процесса. Также в этом случае следует указать, внедрен ли заявителем надлежащий контроль критических параметров процесса и критических показателей материалов, обосновывающие режим испытаний на выпуск. Следует указать оценивалось ли влияние факторов окружающей среды на результаты испытаний серии продукта выполненных в обычном режиме на выпуск и в режиме реального времени. Необходимо указать, применяется ли схема, предусматривающая сравнение результатов испытаний серии продукта выполненных в обычном режиме на выпуск и в режиме реального времени на достаточном количестве серий. При использовании моделей со многими переменными для прогнозирования показателей качества АФС или для *on-line* мониторинга процесса следует обратиться к Дополнению 3 к экспертному отчету об оценке аспектов качества.

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В пункт S.4.1. входят следующие сведения:

Внешний вид и описание. Необходимо дать качественную оценку с описанием физического (агрегатного) состояния (например, в твердом, жидком состоянии) и цвета АФС.

Подлинность. Испытания подлинности должны характеризоваться высокой специфичностью в отношении АФС и быть основаны на уникальных характеристиках молекулярной структуры и (или) других специфических свойствах. Для определения подлинности может потребоваться проведение более одного метода испытания (физико-химического, биологического и (или) иммунохимического).

Чистота и примеси. Поскольку абсолютную чистоту биотехнологических и биологических продуктов трудно определить, то результаты нередко зависят от выбранного метода. Поэтому чистота АФС обычно оценивается несколькими различными методами. При оценке выбора и оптимизации аналитических методик эксперту необходимо сосредоточиться на достижении результата по разделению желаемого продукта от родственных соединений и примесей. Примеси, содержащиеся в этих продуктах, делятся на родственные и технологические.

Активность. Следует убедиться, что в спецификацию включена подходящая валидированная методика количественного определения активности биотехнологической или биологической АФС и (или) лекарственного препарата. В случае использования заявителем подходящей методики количественного определения активности лекарственного препарата, может быть достаточным применение альтернативного метода (физико-химического и (или) биологического)

на этапе количественного определения АФС. В отдельных случаях, измерение специфической активности может служить источником дополнительной ценной информации.

Количественное содержание. Количественное содержание АФС, основанное на определении содержания белка (массы), должно быть определено с помощью соответствующего метода количественного определения. Количественное определение может не требовать стандартных образцов или материалов.

Если производимый продукт оценивается в единицах активности, количественное определение альтернативным методом может не проводиться.

Спецификация на АФС должна быть включена в состав экспертного отчета или быть приложением к нему.

В пункт S.4.3. входят следующие сведения:

Экспертная оценка адекватности валидации аналитических методик.

В пункт S.4.4. входят следующие сведения:

Информация об однородности АФС от серии к серии.

Необходимо оценить, как было подтверждено постоянство профиля гетерогенности (например, гликоформ, изоформ).

Следует проанализировать различия, если таковые имеются, в содержании примесей в сериях АФС для доклинических и клинических исследований и в промышленных сериях.

В пункт S.4.5. входят следующие сведения:

Описание представленного обоснования, лежащего в основе определения допустимого диапазона критериев приемлемости с учетом полного процесса производства и очистки, а также использованных аналитических методик. Критерии приемлемости должны быть

установлены и обоснованы на основе данных серий, использованных в доклинических и (или) клинических исследованиях, данных серий, использованных для подтверждения постоянства производственного процесса, а также данных испытаний стабильности и соответствующих данных по разработке.

В некоторых случаях более целесообразно и приемлемо проведение испытаний на стадиях производства, а не на готовых АФС или ЛП. В таких случаях, результаты испытаний должны рассматриваться как критерии приемлемости внутрипроизводственного процесса и включаться в спецификацию АФС или ЛП в соответствии с требованиями Союза или региональных уполномоченных органов.

Эксперт должен определить, выбрал ли заявитель подходящий комплекс методов испытаний, которые должны применяться для рутинного контроля показателей спецификации АФС, из всего объема методов, использованных на этапе разработки и определения характеристик продукта.

3.5. Стандартные образцы или материалы (Модуль 3.2.S.5)

НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Указать, доступны ли стандартные образцы основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопейных стандартов государств-членов Союза.

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В отношении заявлений на регистрацию новых молекулярных веществ наличие применимого международного или национального стандартного образца маловероятно.

К моменту подачи заявления производитель должен утвердить соответствующим образом охарактеризованные внутренние исходные стандартные материалы на основе серии(й), представляющих собой репрезентативную производственную выборку и использованные в клинических исследованиях. Собственные рабочие стандартные материалы, использованные при испытаниях серий исходного продукта, подлежат стандартизации (аттестации) с использованием данного исходного стандартного материала.

При наличии и целесообразности применения международного или национального стандарта, стандартизацию (аттестацию) стандартных материалов следует производить с использованием данных стандартов. Хотя предпочтительнее использовать один и тот же стандартный материал для биологических анализов и физико-химических испытаний, в некоторых случаях может потребоваться применение различных стандартных материалов.

Кроме того, могут потребоваться различные стандартные материалы для определения родственных соединений, родственных примесей и технологических примесей.

В применимых случаях может потребоваться включение в регистрационное досье описания процесса производства и (или) очистки стандартных материалов. Также необходимо представить документацию касательно характеристики, условий хранения и состава, обеспечивающих стабильность стандартных материалов.

В отношении биоподобного лекарственного средства требуется предоставление результатов исследования сопоставимости свойств активной фармацевтической субстанции (АФС). В соответствующих случаях необходимо подтвердить использование АФС референтного лекарственного препарата, указанного в разделе 3.2. Р.6.

3.6. Система упаковки (укупорки) (Модуль 3.2.S.6)

Следует оценить обоснованность выбора контейнера и способа укупорки с учетом физических/химических свойств АФС.

Следует оценить, обеспечена ли данным выбором надлежащая защита от микробной контаминации, если данный параметр является важным.

Необходимо подтвердить, что контейнеры, предлагаемые для рутинного хранения совпадают с тем, которые были использованы в исследованиях стабильности, направленных на обоснование предлагаемого периода повторных испытаний (см. S.7).

3.7. Стабильность (Модуль 3.2.S.7)

В данном разделе следует отразить результаты рассмотрения сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

S.7.1. Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности.

S.7.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно стабильности.

S.7.3. Данные испытаний о стабильности.

– Следует указать, проводились ли исследования в соответствии с действующими руководствами Союза или применимыми руководствами Международной конференции по гармонизации (ICH). Необходимо отметить наличие отклонений и их обоснованность.

– Резюме и заключения по стабильности: следует привести ссылки на любые различия в производстве, а также описание использованных процессов с комментариями в отношении того, оказывают ли они существенное влияние на профиль стабильности.

– Необходимо прокомментировать достаточность программы пострегистрационных испытаний стабильности, в частности в отношении определяемых параметров.

– Следует убедиться, что результаты аналитических методик служат надежным показателем стабильности (см. пункт S.4). Должны быть выбраны аналитические методики, достоверно свидетельствующие о стабильности, и позволяющие обнаруживать существенные изменения показателей качества АФС.

– В частности, в отношении новых или известных химических активных веществ, следует убедиться, что контейнеры, использованные при исследовании стабильности, совпадает с предложенными для рутинного хранения (см. раздел S.6) и отразить это в экспертном отчете.

– Заключительный вывод об обоснованности предлагаемого периода повторных испытаний.

4. Лекарственный препарат (Модуль 3.2.P)

4.1. Описание и состав лекарственного препарата (Модуль 3.2.P.1)

– Форма выпуска лекарственного препарата, включая разбавители (растворители), медицинские изделия и т.д. должны быть четко указаны в экспертном отчете.

– если в форму выпуска лекарственного препарата входит медицинское изделие, следует указать ссылку на наличие информации об этом изделии в Разделе 3.2.R экспертного отчета. Необходимо отметить наличие регистрации медицинских изделий на рынке Союза и (или) наличие на медицинских изделиях специального знака обращения

медицинских изделий на рынке Союза в соответствии с требованиями о специальном знаке обращения медицинских изделий на рынке Союза, а также удостовериться, что специальный знак обращения медицинских изделий в рамках Союза соответствует назначению изделия.

– необходимо обратить особое внимание на характеристики системы упаковки и укупорки, особенно в отношении лабильных (неустойчивых) или стерильных препаратов.

– В отношении биоподобного лекарственного препарата следует обратить внимание на существенные отличия от состава референтного препарата.

4.2. Фармацевтическая разработка (Модуль 3.2.P.2)

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

P.2.1. Компоненты лекарственного препарата.

P.2.1.1. Активная фармацевтическая субстанция.

P.2.1.2. Вспомогательные вещества.

P.2.2. Лекарственный препарат.

P.2.2.1. Разработка лекарственной формы.

P.2.2.2. Производственные избытки.

P.2.2.3. Физико-химические и биологические свойства.

P.2.3. Разработка производственного процесса.

P.2.4. Система упаковки (укупорки).

P.2.5. Микробиологические характеристики.

P.2.6. Совместимость.

Компоненты лекарственного препарата.

– Для АФС следует указать, определены ли заявителем физико-химические свойства, клинически значимые для пациента;

– Отражены ли данные свойства должным образом в спецификации, и подвергаются ли они надлежащему контролю.

– Указать, на основании чего заявителем были определены допустимые нормы значений.

– Указать показатели качества АФС, которые могут повлиять на критические показатели качества лекарственного препарата. Эти показатели могут быть определены путем эмпирической или систематической оценки с помощью применения методов оценки рисков и статистически спланированных экспериментов. В случае использования систематической оценки см. Дополнение 3.

– Определить приемлемость обоснования исключения потенциально критических параметров из контроля.

– Обосновано ли использование материалов животного или человеческого происхождения.

Вспомогательные вещества:

– Имеются ли важные, новые или нестандартные вспомогательные вещества в отношении влияния на свойства лекарственного препарата.

Следует отметить выбор заявителем ключевых вспомогательных веществ и их функции, например, влияющие на высвобождение, место высвобождения или фармакокинетику АФС. В некоторых случаях (например, газовая дисперсия для проведения ультразвуковых исследований), когда весь комплекс лекарственной формы или система определяют клиническую эффективность препарата, данные случаи подлежат детальному рассмотрению.

– Обосновано ли количество использованных вспомогательных веществ (консервантов, буферных растворов и т.д.)

– Указать показатели качества АФС, которые могут повлиять на критические показатели качества лекарственного препарата. Эти показатели могут быть определены путем эмпирической или систематической оценки с помощью применения методов оценки рисков и статистически спланированных экспериментов. В случае использования систематической оценки см. Дополнение 3.

Также следует учитывать сведения, содержащиеся в разделе 4 настоящего отчета (Приложение 4 Модуль 3.2.A.3, Новые вспомогательные вещества), где приведена более детальная оценка самого вспомогательного вещества. Следует обратить внимание на то, что новые вспомогательные вещества, не содержащиеся в лекарственных препаратах, зарегистрированных в рамках Союза или на территории государств-членов Союза, могут рассматриваться в качестве новых АФС, что влечет за собой применение требований к представлению соответствующих данных в полном объеме, т.е. в отношении описания производства и контроля, представления ссылок на токсикологические исследования, и т.д.

Лекарственный препарат:

– Разработка лекарственной формы: оценить представленный заявителем целевой профиль препарата, то есть перечень качественных характеристик, которые препарат должен иметь для обеспечения заявленного качества с учетом безопасности и эффективности. Указать, подтверждена ли разработка лекарственной формы клиническими исследованиями. Если составы лекарственного препарата, заявленного на регистрацию, и препарата, использованного в клинических исследованиях, различаются, необходимо оценить их биоэквивалентность. Следует прокомментировать возможные различия в качественных характеристиках лекарственного препарата (например,

профили примесей и растворения) в случае наличия разницы в дозировках или при расширении линейки дозировок, лекарственных форм. Необходимо прокомментировать разработку методики испытания на растворение, описание изменений, подтверждение способности методики к обнаружению различий между качественным и некачественным лекарственным препаратом (дискриминирующих свойств методики). В случае применимости следует указать результаты исследований по установлению in vitro–in vivo корреляции. В соответствующих случаях следует обратить особое внимание на ранее разработанные составы лекарственного препарата для доклинических и клинических исследований, и прокомментировать полученные результаты данных исследований. Если применимо, необходимо привести дополнительные сведения о разработке детской лекарственной формы, включая сведения о целевой возрастной группе, если таковая проводилась.

Производственные избытки:

– Необходимо оценить обоснованность избытков.

Физико-химические и биологические свойства:

– Необходимо оценить правильность установления и контроля критических показателей качества.

Необходимо оценить, что в Модуле 3 регистрационного досье приведен соответствующий перечень параметров, влияющих на свойства препарата (если применимо). Например, в отношении таблеток может потребоваться оценка размера частиц (дисперсности) и полимофизма АФС с низкой растворимостью в воде с точки зрения их влияния на растворение и биодоступность. В данном примере профиль растворимости в зависимости от pH будет также являться значимой

базовой информацией, оказывающей влияние на выбор методологии испытания растворения.

Разработка производственного процесса:

– Если в процессе производства препарата изменяются физико-химические свойства АФС (например, полиморфная форма), следует убедиться в валидности результатов исследований, проведенных с АФС.

– Необходимо отразить обоснованность выбора процесса производства. Необходимо отразить, установлены ли критические параметры процесса, значимые для последующей его валидации. Необходимо отразить, установлены ли значимые для последующей его валидации различия в процессах производства лекарственного препарата, регистрируемого и использованного в клинических исследованиях. Необходимо оценить, компенсирует ли процесс производства вариабельность показателей качества материалов.

Следует провести идентификацию критических параметров процесса на основе эмпирической или систематической оценки, используя методологию оценки риска и статистического моделирования. В последнем случае, следует руководствоваться соответствующими пособиями по математической статистике.

Система упаковки и укупорки.

– Необходимо оценить, обеспечивает ли выбор материалов для упаковки и укупорки стабильность и применение препарата в целевой популяции пациентов (например, у лиц пожилого возраста; наличие функции защиты от детей).

– Необходимо оценить технические свойства упаковки и укупорки, за счет которых обеспечивается удобство использования

пациентами, например, назальных спреев, ингаляторов, предварительно заполненных шприцев.

– Микробиологические и иные характеристики: необходимо отразить, обосновано ли использование специальных вспомогательных веществ, например, консервантов и антиоксидантов с учетом их концентрации (содержания) и свойств.

Совместимость:

– Необходимо оценить, соответствие данных, изложенных в инструкции по медицинскому применению и в ОХЛП относительно фармацевтической совместимости и несовместимости проведенным фактическим исследованиям.

4.3. Процесс производства лекарственного препарата (Модуль 3.2.P.3)

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

P.3.1. Производитель(и).

P.3.2. Состав на серию (производственная рецептура).

P.3.3. Описание производственного процесса и его контроля.

P.3.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.

P.3.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка.

– Необходимо указать названия, адреса и обязанности каждого производителя, включая подрядчиков (контрактные производства), и каждой предлагаемой производственной площадки или объекта, участвующего в производстве и проведении испытаний.

– Описание процесса производства и его контроля: блок-схема (ее предпочтительно включить в основную часть отчета, нежели приобщать в виде приложения к нему) с указанием критических стадий.

– Необходимо указать, предусмотрел ли заявитель мониторинг критических показателей качества материалов и критических параметров процесса в режиме реального времени. Необходимо оценить, снижают ли контрольные меры риски, обнаруженные в ходе разработки лекарственной формы и процесса производства. Необходимо указать, предусмотрены ли средства обратной связи, позволяющие скорректировать условия процесса производства с целью компенсации выявленной вариабельности.

– Необходимо указать, предлагается ли проектное поле (сфера дизайна). Необходимо указать, установлена ли зависимость критических показателей качества от входных технологических параметров (показателей качества материалов и параметров процесса производства) в рамках многомерной модели. Если предложено проектное поле, следует обратиться к Дополнению III.

– Если лекарственный препарат состоит из АФС без вспомогательных веществ, сведения о ее производителях и об их лицензировании следует также указать в данном разделе.

– Если предложено несколько промышленных серий, различных по размеру, или смешивание серий или использование подсерий, необходимо оценить их приемлемость. Необходимо оценить размер серий, по которым представлены данные.

– Необходимо определить наличие специализированных процессов, которые могут потребовать инспектирования (см. преамбулу к настоящему отчету).

– Необходимо убедиться, что время перехода от одной технологической стадии к другой, условия хранения и (или) транспортировки обоснованы и валидированы.

В данном разделе следует оценить необходимость включения в досье сведений по валидации процесса (т.е. необходимо ли представление данных сведений перед регистрацией). Такие сведения, как правило, требуются при использовании нестандартных методов (процессов). В отношении стандартных процессов необходимо оценить схему валидации процесса производства, включенную в раздел 3.2.R регистрационного досье.

– Если предлагается непрерывная верификация процесса производства, необходимо оценить наличие достаточных данных по разработке и достаточной стратегии контроля, позволяющих осуществлять мониторинг критических параметров процесса производства и критических показателей качества материалов в реальном времени.

– В данном разделе необходимо полностью оценить и прокомментировать все запросы на выпуск по параметрам, приобщив комментарии GMP-инспекторов (если применимо), с учетом соответствующего руководства Союза (вставить в план Руководство по валидации процесса производства).

– В применимых случаях, может потребоваться оценка безопасности препарата с позиции передачи посторонних агентов, которую следует включить в Дополнение А.2. Данная оценка более применима к биотехнологическим/биологическим препаратам.

4.4. Контроль качества вспомогательных веществ (Модуль 3.2.P.4)

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

Р.4.1. Спецификация.

Р.4.2. Аналитические методики.

Р.4.3. Валидация аналитических методик.

Р.4.4. Обоснование спецификаций.

Р.4.5. Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения.

Р.4.6. Новые вспомогательные вещества.

– При наличии статьи Фармакопеи Союза в большинстве случаев достаточно привести краткую характеристику.

– При отсутствии статьи Фармакопеи Союза необходимо оценить обоснованность предлагаемой спецификации.

– Необходимо оценить, отражают ли должным образом спецификации и испытания фармацевтико-технологические свойства препарата. Это в большей степени применимо к новым системам доставки, некоторые компоненты которых имеют специальную функцию и требуют более детального описания и контроля, особенно в части испытания фармацевтико-технологических свойств.

– В отношении биологических материалов (например, таких производных крови или плазмы, как альбумин человека), используемых в производстве лекарственного препарата, необходимо оценить источник, производство, описание свойств и контроль. При каждом использовании препаратов, полученных из плазмы, например, альбумина человека, в производстве лекарственных препаратов, они должны соответствовать требованиям руководства Союза по

лекарственным препаратам, полученным из плазмы, и иметь документы, включая происхождение донаций, качество и спецификации, как у лекарственных препаратов альбумина.

– Необходимо привести ссылку на раздел А2 регистрационного досье относительно посторонних агентов (вирусной безопасности) вспомогательных веществ; необходимо осветить все вопросы, связанные с оценкой риска передачи трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ).

– Следует указать, имеются ли в составе препарата вспосомагетльные вещества, которые можно расценить как принципиально новые или нестандартные для фармацевтического рынка в целом (в отношении влияния на свойства лекарственного препарата) и результаты подробной оценки таких новых вспомогательных веществ в части их производства и токсикологической оценки должны быть отражены отдельно.

4.5. Контроль качества лекарственного препарата (Модуль 3.2.P.5)

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

P.5.1. Спецификация(и).

P.5.2. Аналитические методики.

P.5.3. Валидация аналитических методик.

P.5.4. Результаты анализа серий.

P.5.5. Характеристика примесей.

P.5.6. Обоснования спецификации(й).

– Спецификация: необходимо в табличном виде представить спецификации на выпуск и до окончания срока годности (срока хранения), сопоставив их друг с другом, с краткой ссылкой на использованный метод.

– Если предложен выпуск по параметрам с контролем в режиме реального времени, указать, подтвердил ли заявитель достижение глубокого понимания характеристик препарата и процесса его производства. Необходимо указать, предусмотрел ли заявитель надлежащий контроль критических параметров процесса производства и критических показателей качества материалов, которые обосновывали бы выпуск по параметрам с контролем в режиме реального времени. Необходимо оценить, учтены ли заявителем факторы производственной среды при проведении им сравнения результатов анализа серий, полученных при испытании конечного продукта, и серий, полученных при испытании в реальном времени. Необходимо указать, включена ли схема, предусматривающая сравнение в течение года результатов выпуска по параметрам с контролем в режиме реального времени готового препарата и результатов выпуска по параметрам с контролем в режиме реального времени достаточного числа серий. Если в целях прогнозирования показателей качества лекарственного препарата или мониторинга процесса производства «на линии» использованы многомерные модели, следует обратиться к Дополнению III.

– Резюме спецификации, важные испытания, особенно имеющие отношение к биодоступности или эффективности (например, растворение, размер частиц, полиморфизм, если применимо) и безопасности (примеси, стерильность, пирогены или бактериальные эндотоксины и т.д. — для стерильных препаратов). Следует оценить

совокупную значимость спецификации на выпуск с учетом метода производства и клинического применения, пути введения и т.д.

– Валидация аналитических методик: необходимо оценить соответствие требованиям соответствующего руководства Союза с указанием отклонений при их наличии. В данном разделе (P.5) необходимо оценить все аналитические методики как описанные в спецификации на выпуск, так и на срок годности.

– Необходимо убедиться, что объектом испытаний на примеси в спецификации на лекарственный препарат являются продукты деградации (разложения), образующиеся в ходе производства, а также при хранении, а не технологические примеси, проистекающие из фармацевтической субстанции, если они подлежат контролю на уровне фармацевтической субстанции и их профиль при хранении лекарственного препарата не изменяется.

– Протоколы анализа серий (n = *<указать количество>*): необходимо оценить, подтверждают ли полученные результаты постоянство и однородность лекарственного препарата. Необходимо оценить, контролируемы ли процессы производства.

– В отношении радиофармацевтических препаратов необходимо оценить радиохимическую чистоту «холодных» восстанавливаемых наборов, если применимо.

– В отношении биотехнологических лекарственных препаратов критические элементы, описанные в спецификации на АФС, во многих случаях также применимы для лекарственного препарата.

4.6. Стандартные образцы и материалы (Модуль 3.2.P.6)

(Если применимо, см. S.5)

НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Указать, доступны ли стандартные образцы основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопейных стандартов государств-членов Союза.

В отношении биоаналогичного лекарственного препарата необходимо в табличном виде представить следующие сведения о референтном лекарственном препарате: наименование, дозировка, лекарственная форма, держатель регистрационного удостоверения, номера серий и страна происхождения серий, использованных в исследованиях сопоставимости (референтный лекарственный препарат должен быть произведен в странах с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком).

4.7. Система упаковки (укупорки) (Модуль 3.2.P.7)

Необходимо оценить обоснованность выбора контейнера и укупорки, принимая во внимание физические и химические свойства лекарственного препарата.

Необходимо оценить способность упаковки и укупорки обеспечивать достаточную защиту от микробной контаминации, если это требуется.

Необходимо убедиться, что контейнеры, предлагаемые для рутинного хранения совпадают с использованными в исследованиях стабильности, проведенных для обоснования срока годности (см. CTD.3.2.P.8).

4.8. Стабильность (Модуль 3.2.P.8)

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

Р.8.1. Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности.

Р.8.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности.

Р.8.3. Данные испытаний стабильности.

– Следует указать, проводились ли исследования в соответствии с действующими руководствами Союза. Необходимо отметить наличие отклонений и их обоснованность.

– Необходимо прокомментировать достаточность программы пострегистрационных испытаний стабильности, в частности в отношении определяемых параметров. Необходимо оценить приемлемость исследования крайних вариантов (брекетинга) и матричного метода (метода группирования или матрицирования).

– Необходимо указать, совпадают ли использованные методики с таковыми, описанными в Р.5. Необходимо убедиться в том, что они валидированы и позволяют оценить стабильность лекарственного препарата.

– Необходимо убедиться, что контейнеры, использованные в исследованиях стабильности, совпадают с предложенными для рутинного хранения.

– Необходимо обратить внимание на то, что примеси, квалифицированные в АФС, не всегда включают продукты деградации (разложения), образующиеся в лекарственном препарате или в процессе его производства. Кроме того, при хранении могут измениться и другие характеристики препарата, что требует оценки обоснования, учитывающего результаты доклинических и клинических исследований.

– Необходимо убедиться в достаточности обоснования предлагаемого срока годности и приемлемости условий хранения.

Стабильность готового к применению лекарственного препарата:

– Необходимо также оценить стабильность после вскрытия и в ходе применения, например, для концентратов для разведения требуется оценить стабильность после разведения и в ходе введения, совместимость с доступными медицинскими изделиями для введения и т.д. Следует оценить необходимость определения срока годности и условий хранения готового к применению лекарственного препарата. Необходимо оценить соответствие предложений разработчика действующим руководствам Союза. При их несоответствии необходимо оценить обоснованность отклонений.

– В отношении радиофармацевтических препаратов в данном разделе допускается привести оценку методов восстановления «холодных» наборов пользователями, а также оценку их стабильности после восстановления.

Общие сведения:

– Необходимо оценить, отражено ли все вышеперечисленное в ОХЛП и листке-вкладыше должным образом. Необходимо сделать заключение об обоснованности всех сроков годности и условий хранения, указанных в ОХЛП.

5. Дополнения (Модуль 3.2.A)

A.1. Производственные помещения и оборудование.

A.2. Оценка безопасности относительно посторонних агентов.

A.2.1. Невирусные посторонние вещества.

A.2.1.1. Контроль микоплазмы, бактерий и грибов.

А.2.1.2. Риск контаминации трансмиссивной губчатой энцефалопатией животных.

1.1. Контроль содержания микоплазмы, бактерий и грибов:

– Необходимо представить перекрестные ссылки на другие части экспертного отчета (процесс производства и т. д.).

– При использовании нефармакопейных методов для испытания на содержание микоплазмы, бактерий и грибов необходимо провести их оценку.

– Если в отношении определенных реактивов или веществ возникали проблемы со стерильностью, необходимо провести подробную оценку.

1.2. Риск передачи трансмиссивной губчатой энцефалопатии животных.

– Необходимо перечислить материалы, упомянутые в Руководстве по минимизации риска передачи возбудителей губчатых энцефалопатий животных согласно Фармакопее Союза (см. таблицу А), и оценить соблюдение заявителем требований к контролю агентов ТГЭ (CEP-сертификат или научная документация). Целесообразно представить резюме наиболее важной информации в табличном виде.

– Необходимо оценить документацию, подтверждающую соответствие требованиям Руководства по минимизации риска передачи возбудителей губчатых энцефалопатий животных согласно Фармакопее Союза, если применимо.

– Заключение.

А.2.2. Посторонние вирусы.

2.1. Определение материалов биологического происхождения.

2.2. Испытание исходных материалов и сырья.

2.3. Рутинные испытания необработанного нефасованного продукта (если применимо).

2.4. Испытание очищенного нефасованного продукта (если применимо).

2.5. Исследования очистки от вирусов.

2.1. Установление наличия материалов биологического происхождения:

– Экспертный отчет должен содержать краткое описание или перечень материалов биологического происхождения, использованных в процессе производства лекарственного препарата или соприкасавшихся с ним, вместе с резюме характеристик материалов с точки зрения возможности вирусной контаминации. Необходимо принять во внимание клеточные субстраты, реактивы, напрямую или косвенно (например, материалы для аффинной хроматографии) использованные в производстве, а также вспомогательные вещества. Некоторые сведения могут содержаться в разделах 3.2.S.2.3 «Контроль качества материалов» и 3.2.P.4.5 «Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения» регистрационного досье.

2.2. Испытание исходных материалов и сырья:

– Характеристика клеточных линий. Результаты проведенных испытаний необходимо занести в таблицу. Таблица должна отражать, какие испытания проводились и на каких клетках (главный банк клеток, рабочий банк клеток, послепроизводственные клетки). Необходимо указать клеточные линии, использованные для *in vitro* испытаний на

предмет посторонних вирусов, испытания на продукцию мышиных и хомячьих антител не требуют подробного описания; при описании результатов испытаний *in vivo* необходимо указать вид животных и, если значимо, путь введения. Необходимо указать, подверглись ли изучению три серии необработанного нерасфасованного препарата на предмет наличия посторонних вирусов.

– В отношении производных плазмы необходимо привести ссылку на мастер-файл плазмы или результаты экспертизы данных, содержащихся в нем.

– В экспертном отчете необходимо осветить контрольные меры в отношении доноров, донорских тканей и банков клеток (в отношении препаратов, полученных из тканей человека).

– В отношении вакцин необходимо указать, проведены ли все испытания и контрольные мероприятия, предусмотренные Фармакопеей Союза и рекомендациями ВОЗ с целью недопущения контаминации специфическими и неспецифическими посторонними агентами.

– На основании информации, представленной в пункте 2.1, необходимо оценить, провел ли заявитель надлежащее изучение на предмет вирусной контаминации.

2.3. Рутинные испытания необработанного нерасфасованного продукта (если применимо):

– В отношении препаратов, полученных из клеток, необходимо указать, требуется ли проведение рутинных испытаний необработанного нерасфасованного продукта. Необходимо оценить приемлемость и достаточность режима испытаний.

– На основании информации, представленной в пункте 2.2, необходимо оценить, разработал ли заявитель надлежащую стратегию рутинных испытаний.

2.4. Испытание очищенного нерасфасованного продукта (если применимо):

– Необходимо указать, представил ли заявитель достаточно обоснованный режим рутинного и нерутинного контроля очищенного нерасфасованного продукта.

2.5. Исследования очистки от вирусов:

– Необходимо привести общие сведения по дизайну исследования.

– Следует оценить необходимость очистки препарата от вирусов.

– Необходимо оценить правильность и достаточность стадий процесса производства для очистки от вирусов.

– Необходимо оценить правильность выбора вирусов.

– Необходимо оценить соответствие проведенных исследований рекомендациям соответствующих руководств Союза.

2.5.1 Оценка валидационных исследований в соответствии с различными стадиями производства, подвергшихся изучению:

1) Необходимо оценить степень воспроизводимости промышленного процесса производства в лабораторных условиях.

– Необходимо оценить, подверглись ли сравнению важные параметры процесса производства и воспроизведены ли они должным образом при разукрупнении (уменьшении масштаба производства до лабораторного).

– Необходимо оценить, подтверждено ли разукрупнение результатами анализа использованных промежуточных продуктов или фракций.

– При использовании хроматографических стадий необходимо оценить сопоставимость параметров (высота слоя, загрузка, скорость потока на всех этапах обработки, загрузки, профили элюирования).

Необходимо оценить, проводится ли проверка фракции пост-элюирования (промывка), а также фракции с высокой долей содержания соли, если применимо, на наличие вирусов. Необходимо указать, представлены ли параметры для каждого хроматографического цикла.

– Если предлагается повторное использование колонок, необходимо указать, описаны ли и валидированы ли условия регенерации и повторного использования колонок.

– Если предусмотрены стадии фильтрации, необходимо указать, идентичны ли параметры (отношение объема к фильтрующей поверхности, скорости потока или давления и (или) трансмембранного давления) промышленному процессу производства. Необходимо оценить, отражают ли исследования очистки различные стадии процесса фильтрации в ходе производства в достаточной степени (фильтрация и (или) ультрафильтрация или отмывка препарата), и достаточность изучения этих стадий.

– Необходимо перечислить недостатки.

2) Необходимо оценить убедительность результатов экспериментов по очистке от вирусов.

– Необходимо определить, проверена ли возможность цитотоксичности изучаемого материала и искажающее влияние на результаты испытаний на вирусы.

– Если фильтрационные процессы подвергались оценке заявителем, необходимо определить, проводил ли заявитель испытания на вирусные агрегаты, использованы ли подходящие методики для их определения.

– Необходимо указать, представлены ли первичные данные и приняты ли они во внимание при вычислении факторов сокращения содержания вирусной нагрузки.

– Необходимо перечислить недостатки.

3) Оценка заявленных факторов сокращения содержания вирусной нагрузки (R_f)

– Необходимо оценить, насколько убедительны заявленные значения R_f, и подтверждены ли они результатами испытаний.

– Необходимо представить таблицу, содержащую факторы сокращения содержания вирусной нагрузки (скорректированные значения, если требуется).

– Необходимо указать, изучена ли устойчивость (влияние важных параметров процесса производства) производственной стадии.

– Необходимо оценить, подтверждено ли, что валидированные стадии по очистке от вирусов способны элиминировать существенно большее количество вирусов, чем потенциально может содержаться в неочищенном нерасфасованном продукте, по количеству, эквивалентному одной дозе лекарственного препарата.

Резюме по разделу А.2.2.5.

Необходимо представить таблицу факторов сокращения содержания вирусной нагрузки по процессу в целом (скорректированные значения, если требуется).

Необходимо представить резюме результатов оценки.

A.2.3. Заключение по пункту 5.2.

Необходимо представить сводное резюме и заключение в отношении:

– Стерильности (микоплазменной, бактериальной, грибковой)
– Безопасности в отношении ТГЭ
– Вирусной безопасности

A.3. Новые вспомогательные вещества

Следует обратить внимание на то, что новые вспомогательные вещества, не содержащиеся в лекарственных препаратах, зарегистрированных в рамках Союза или на территории государств-членов Союза, могут рассматриваться в качестве новых АФС, что влечет за собой применение требований к представлению соответствующих данных в полном объеме, т.е. в отношении описания производства и контроля, представления ссылок на токсикологические исследования, и т.д. В данном разделе необходимо оценить результаты подробного изучения таких новых вспомогательных веществ.

6. Региональная информация

Схема валидации процесса производства лекарственного препарата

Вопросы, затрагивающие медицинские изделия

Если форма выпуска лекарственного препарата включает компоненты, являющиеся медицинскими изделиями (например, иглы, катетеры и т.д.), необходимо отразить сведения о регистрации медицинского изделия. В противном случае, в целях завершения

экспертизы лекарственного препарата как единого целого, уполномоченный орган в сфере обращения лекарственных средств должен обратиться к уполномоченному органу в сфере обращения медицинских изделий, чтобы удостовериться в соответствии такого медицинского изделия требованиям законодательства Союза, при необходимости. Кроме того, в случаях, если изделие является сложным по строению и может представлять собой комплексную систему доставки (например, трансдермальная ионофоретическая система доставки, включенная в форму выпуска), также требуется экспертный отчет на медицинское изделие с точки зрения клинических характеристик лекарственного препарата в целом.

Вопросы риска передачи ТГЭ

7. Замечания эксперта в отношении общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и маркировки лекарственного препарата

8. Общее заключение эксперта по качеству

Содержание данного раздела можно повторить в «Обзорном модуле» экспертного отчета.

В связи с этим может потребоваться проведение самостоятельной и прицельной проработки, чтобы пользователь отчета мог всесторонне оценить результаты экспертизы для целей полноценной оценки отношения пользы и рисков.

В отношении аспектов качества, влияющих на отношении пользы и рисков, необходимо обозначить все аспекты качества (как АФС, так и лекарственного препарата), способные повлиять на отношение пользы и рисков.

Если применимо, необходимо привести дополнительные сведения о разработке детской лекарственной формы, включая сведения о целевой возрастной группе, если таковая проводилась.

В качестве альтернативы в данном разделе допускается указать только основные выводы, в этом случае текст «Обзорного модуля» следует проработать отдельно.

Необходимо выделить все разделы Общего резюме по качеству (модуль 2.3) регистрационного досье, с которыми согласен или не согласен эксперт. В отношении детской лекарственной формы необходимо указать, требуется ли отдельное заключение экспертов национальных уполномоченных органов или организаций, осуществляющих экспертизу лекарственных препаратов для применения в педиатрии.

9. Перечень замечаний эксперта

Классификация замечаний:

«Критические замечания» – такие замечания делают невозможным регистрацию лекарственного препарата. Теоретически, одно критическое замечание может включать в себя несколько вопросов, в этом случае следует использовать ненумерованные списки и подзаголовки. Критическое замечание должно быть понятно и четко изложено. Для этого могут потребоваться подробные комментарии со ссылками на соответствующие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства) Союза.

По возможности, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа и (или) мер, ожидаемых от заявителя.

«Несущественные (другие) замечания» – такие замечания могут повлиять на предложенные заявителем условия регистрации и информацию о лекарственном препарате (например, ОХЛП, листок-вкладыш, маркировка). Несущественные (другие) замечания необходимо устранить до получения регистрационного удостоверения, в противном случае в регистрации может быть отказано.

В целях компиляции возражений и рекомендаций при составлении перечня замечаний следует использовать подзаголовки и заголовки экспертного отчета.

Данный перечень замечаний необходимо повторить в «Обзорном модуле» экспертного отчета.

Аспекты качества

Критические замечания

АФС [в отношении дополнительных данных, предоставленных только заявителем]

АФС [часть мастер-файла, представленная держателем МФАФС]

Примечание: при использовании МФАФС и выявлении по результатам экспертизы закрытой части МФАФС потенциальных серьезных рисков для общественного здоровья, необходимо включить следующее указание:

«Информация о потенциальных серьезных рисках для общественного здоровья, выявленных в закрытой части МФАФС, приведена в отдельном экспертном отчете на МФАФС».

Кроме того, необходимо привести дополнительные критические замечания к закрытой части МФАФС при их наличии. Они будут подробно рассмотрены в приложении к основной части экспертного отчета по критической оценке аспектов качества (см. Приложение 8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза).

Лекарственный препарат

Прочие замечания

АФС [в отношении дополнительных данных, предоставленных только заявителем]

Кроме того, необходимо привести дополнительные критические замечания к закрытой части МФАФС при их наличии. Они будут подробно рассмотрены в приложении к основной части экспертного отчета по критической оценке аспектов качества.

Примечание (если применимо): По мере применимости: «Информация о прочих замечаниях к закрытой части МФАФС, приведена в отдельном экспертом отчете по критической оценке МФАФС».

Лекарственный препарат

Рекомендации

Содержат замечания эксперта (условия), не препятствующие регистрации лекарственного препарата, которые могут быть учтены после регистрации препарата, и включены (изменены) в рамках процедуры внесения изменений.

10. Дополнение 1 (если применимо).

МФАФС

Экспертный отчет по критической оценке – в отдельном документе.

11. Дополнение 2. Проектное поле (сфера дизайна) и протоколы управления изменениями (если применимо).

Цель настоящего Дополнения заключается в освещении вопросов, которые должны быть отражены в отчете об оценке в отношении анализа методов оценки рисков и статистических инструментов, используемых в контексте соответствующих руководств Союза. Экспертам рекомендуется ознакомиться с содержанием данного приложения, принимая во внимание все эти руководства Союза.

1. Методология оценки рисков

Инструменты оценки рисков можно использовать во многих ситуациях. Например, их можно использовать для оценки и выбора показателей качества материалов и (или) параметров процесса, которые должны находиться в пределах допустимых норм для обеспечения требуемого качества лекарственного препарата. Такие инструменты могут также использоваться для выбора параметров процесса, потенциально способных повлиять на качество лекарственного препарата, на основе ранее полученного опыта и экспериментальных данных. Вопросы, которые должны быть приняты во внимание при оценке, включают в себя следующие:

– Необходимо оценить, представлены ли краткие данные по всем критическим показателям качества и параметрам процесса, которые, исходя из ранее полученного опыта и (или) экспериментальных данных, могут повлиять на качество лекарственного препарата.

В отношении анализа режимов и последствий отказов необходимо оценить:

– Все ли значимые факторы риска были включены. Например, известные факторы риска для лекарственного препарата (например, разложение, растворимость и т.д.)

– Учтен ли эффект отдельных операций и свойств материалов.

– Объяснил ли заявитель, как выполняется классификация и учет рисков.

– Обосновал ли заявитель порядок установления предельного значения для выбора того, какие параметры будут в дальнейшем подлежать анализу.

– Согласны ли вы с предлагаемой схемой классификации рисков.

– Соответствует ли результат анализа режимов и последствий отказов современным научным знаниям. Если нет, то обоснована ли приемлемость такого результата.

– Управляются ли выявленные риски проектным полем (сферой дизайна) или предлагаемой стратегией контроля.

2. Эксперименты по проектированию

Эксперименты по проектированию представляют собой стратегию реализации экспериментальной деятельности, в рамках которой одновременно варьируются все изучаемые факторы в соответствии с тщательно составленными математическими протоколами. Цель состоит в том, чтобы спланировать репрезентативные и информативные эксперименты, позволяющие получить максимальное количество информации при минимальном количестве опытов. Факторы, подлежащие изучению в рамках реализации экспериментальной деятельности, базируются на оценке рисков. Полная статистическая

оценка экспериментальной деятельности, выполненная на ранних этапах разработки (например, для скрининга) не является необходимой мерой. Словесное описание факторов и изученных уровней, а также заключений считается вполне достаточным.

Однако в отношении экспериментов по проектированию, направленных на установление критических показателей качества, критических параметров процесса и (или) проектного поля (сферы дизайна) должны быть рассмотрены следующие данные:

– Разновидность использованного эксперимента по проектированию и обоснование его пригодности (например, некоторые скрининговые схемы не подходят, так как они не позволяют определить взаимодействие). Должна быть указана достоверность эксперимента по проектированию. (Экспериментальная ошибка в сравнении с различиями в ответах, которые должны быть отражены)

– Изучаемые факторы и их диапазоны (по возможности, в табличном формате)

– Перечень запланированных опытов с четким указанием партии или номера исследования и размера партии продукции в каждом опыте. Необходимо указать количество повторных опытов.

– Ссылка на аналитические методы, используемые для оценки данных и демонстрации их пригодности для предполагаемого использования.

– Необходимо представить статистические результаты (например, диаграммы Парето или простой список масштабов эффектов и взаимодействий), отражающие относительную значимость факторов при исследовании, а также взаимодействия между ними (по мере применимости).

– Убедитесь, что прогнозы, сделанные на основе экспериментального исследования, сопоставимы с исследуемыми диапазонами и различиями в соотношениях масштаб/оборудование.

3. Многопараметровый анализ данных (MVDA) для многопараметрового статистического контроля процессов (MSPC)

Многопараметровый анализ данных (MVDA), включая Анализ основных компонентов (PCA) и анализ на основе частных наименьших квадратов (PLS) могут использоваться для моделирования фармацевтических процессов. Анализ основных компонентов часто используется для обзора данных, например, для выявления групп и тенденций в массиве наблюдений, для оценки взаимосвязи между переменными и между наблюдениями и переменными. В то время как анализ на основе частных наименьших квадратов используется для установления связи между входными и выходными переменными с целью прогнозирования одного или нескольких компонентов. Вопросы, которые должны быть приняты во внимание при использовании модели многопараметрового анализа данных для многопараметрового статистического контроля процессов, включают в себя:

– Соответствуют ли метод подготовки проб для спектрального анализа и эталонный аналитический метод, используемые для анализа образцов, целевому назначению? Для онлайн-контроля или контроля в производственной линии, где нет выборки: какова повторяемость и воспроизводимость выборки в сочетании с аналитическим методом?

– Свидетельствуют ли массивы данных валидации (подготовки) и калибровка (испытаний) о прогнозируемой изменчивости процесса? Продемонстрирована ли применимость модели в пределах всего диапазона изменений допускаемых пространством проектных параметров? В случаях, что это трудно отразить, могут быть

использованы результаты оценки риска. Влияние всех важных факторов риска должно быть проверено и включены в программы калибровки, валидации и испытаний.

– Достоверно ли изменяемость программы калибровки (испытаний) отражает большую часть изменяемых параметров валидации (подготовки)?

– Были ли выявлены резко отклоняющиеся значения в исходном массиве данных и, если да, то действительно ли обоснование отказа от использования этих данных? Обратите внимание на то, что если массив данных, используемых для разработки модели, генерируется на основе экспериментальных данных, отказ от использования данных может иметь большее влияние на прогнозирующую способность модели по сравнению с историческими данными.

– Надлежащим ли образом информация, касающаяся предварительной обработки данных (при наличии) описана и последовательно ли применяется для всех массивов данных, используемых для создания, оптимизации и валидации модели?

– Надлежащим ли образом описаны методы моделирования на основе многопараметрового анализа данных, включая краткое обоснование выбора выбранного алгоритма?

– Согласны ли вы с выбором переменных, которые были включены в модели? Сравните с результатами оценки риска. Есть ли соответствующие источники вариации, не включенные в модель, и если да, то обосновано ли данное действие?

– В отношении PLS-моделей, соответствует ли PLS-модель целевому назначению? Оптимален ли уровень сложности модели? Примечание: сложность PLS-модели обычно соответствует количеству

PLS (латентных) факторов, приводящих к среднему квадратичному отклонению кросс-валидации самого низкого уровня. Сложность модели (количество PLS факторов, используемых для построения модели) должна быть продемонстрирована на графике, отражающем коэффициенты регрессии каждой переменной

– Могут ли долевые соотношения (высокая/низкая) переменных в модели объясняться существующими научными знаниями или обоснованием относительно таких переменных и (или) производственного процесса?

– Оценена ли MVDA-модель статистически на предмет пригодности и прогностической способности? Стандартная погрешность прогнозирования должна быть рассмотрена в сравнении с точностью эталонного аналитического метода.

– Предложена ли схема проверки модели в отношении всего жизненного цикла продукта? Было ли определено, какие критерии послужат фактором, обуславливающим необходимость в обновлении модели, и адекватны ли такие критерии?

4. Пространство проектных параметров (DS)

Аспекты, подлежащие рассмотрению при предложении Пространства проектных параметров, включают в себя следующее:

– Представил ли заявитель достаточные данные, подтверждающие применимость предложенного Пространства проектных параметров? (Оценка рисков, экспериментальные данные, модели, которые были статистически оценены и проверены в полном масштабе)

– В разработки Пространства проектных параметров в лаборатории или на экспериментальной основе, продемонстрировал ли заявитель его применимость для использования в промышленном

масштабе путем применения коэффициентов масштабирования или независимых экспериментов, или была ли независимость параметров от масштаба продемонстрирована иным образом? Коэффициенты масштабирования могут использоваться на основе данных из различных источников или прошлого опыта. Рассмотрел ли заявитель потенциальные риски в рамках увеличения масштабов производства и используется ли соответствующая стратегия контроля для управления такими рисками?

– Учел ли заявитель все критические аспекты качества при разработке Пространства проектных параметров? (См. оценку рисков и результатов экспериментальной деятельности)

– Служит ли стратегия контроля дополнительным фактором в поддержку предлагаемого Пространства проектных параметров?

– Все ли критические параметры выявлены в рамках реализации Пространства проектных параметров? Если нет, то имеется ли в этом отношении соответствующее обоснование?

Сфера дизайна и протоколы управления изменениями (если применимо).

Настоящее дополнение представляет собой выдержку из основного раздела Отчета о критической оценке, целью которого является краткое обобщение всех аспектов, согласованных в досье, необходимых для обеспечения пострегистрационной гибкости регулирующей деятельности. Дополнение может использоваться инспекторами в качестве основы для оценки пострегистрационных заявлений на внесение изменений.

1. Активная фармацевтическая субстанция

1.1. Сфера дизайна для АФС

Представление сферы дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменний) в табличном формате.

1.2. Протоколы управления изменениями для АФС

Описание изменений, включенных в согласованный протокол, а также категории согласованных вариаций для отчетности по внедрению изменений.

2. Лекарственный препарат

2.1. сфера дизайна для лекарственного препарата

Представление сферы дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменний) в табличном формате.

2.2. Протоколы управления изменениями в отношении лекарственного препарата

Описание изменений, включенных в согласованный протокол, а также категории согласованных вариаций для отчетности по внедрению изменений.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 15

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

УКАЗАНИЯ

по составлению отчета эксперта по оценке клинических исследований

Общие указания

При работе над отчетом необходимо учитывать следующие аспекты:

Отчет должен быть в достаточной степени детализирован для возможности проведения его повторной оценки другими экспертами уполномоченных органов и организаций государств-членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз).

Рекомендуется использовать таблицы (графики, изображения); примеры, которые можно использовать в случае необходимости, приведены в приложении № 7 к настоящим Правилам. В отчет о критической оценке также можно включить таблицы, взятые из досье. При этом следует вставить соответствующие сноски.

В тексте отчета необходимо использовать перекрестные ссылки для четкого указания источника любой информации, приведенной в отчете, например, конкретных частей досье (например, обзор, резюме, протоколы исследований), ссылки на использованную литературу или другие источники.

Ссылки на информацию, являющуюся конфиденциальной и не предназначенную для сведения заявителя (например, ссылки на отчет об оценке другого лекарственного препарата), должны быть четко отмечены как «Конфиденциальная информация» и выделены желтым фоном. Эти разделы должны быть изъяты из отчета перед его отправкой заявителю.

В шаблон добавлена отдельная страница для включения списка аббревиатур и ссылок, которая заполняется по мере необходимости

Рекомендуемый шрифт для составления основного текста – Times New Roman, размер 11.

Кроме того, при составлении экспертного отчета следует руководствоваться иными применимыми документами по оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Критическая оценка клинических аспектов

В каждом разделе отчета по критической оценке должны быть кратко изложены данные, представленные в модуле 5 регистрационного досье, с учетом взаимосвязанных вопросов модуля 4 регистрационного досье.

Каждый основной раздел отчета об оценке должен содержать данные, представленные в соответствии с приложением № 1 к настоящим Правилам. Типы исследований, описываемых в каждом разделе, должны быть указаны со всеми номерами параграфов (пунктов, разделов), как это указано в приложении № 1 к настоящим Правилам. В отношении каждой разновидности исследований после выделения основных и вспомогательных результатов, необходимо оценить, представлены ли основные результаты собственными отчетами о проведенных клинических исследованиях («оригинальные данные»),

библиографическими ссылками, их комбинациями, либо такие данные отсутствуют.

Если заявитель использует данные из научных публикаций, либо такие данные применяются в контексте экспертного отчета, необходимо указывать ссылки, позволяющие четко идентифицировать каждую публикацию. Следует рассмотреть возможность составления списка литературы, если в отчете используется большое число ссылок. При необходимости, следует точно сформулировать мнение эксперта относительно публикации (например, если статья используется не только в качестве ссылки на данные, но и в контексте обсуждения).

Следует оценить степень приемлемости обоснований несоответствия каким-либо требованиям. В частности, должно быть обосновано отсутствие каких-либо данных доклинических (клинических) исследований, или использование библиографических ссылок, частично или полностью заменяющих собой оригинальные данные основных исследований. См. дальнейшие указания в методическом документе (шаблоне) «Оценка безопасности, качества, эффективности».

1. Введение

1.1. Тип заявки и аспекты разработки

1.1.1. Тип заявки:

Укажите тип заявки на получение регистрационного удостоверения (ссылка на юридическое основание заявки), например, заявка на оригинальный лекарственный препарат, заявка на основе компиляции собственных и сторонних данных, заявка на основе общепринятого применения, заявка на биологический препарат и т.п., а также уточните наличие приемлемых обоснований для отказа от определенных исследований или замены оригинальных исследований

данными из литературных источников. Если какие-либо исследования существуют только в форме публикаций, важно уточнить, обладают ли они достаточным качеством для возможности проведения всестороннего анализа наиболее критических данных.

Также следует указать, что заявитель запросил регистрацию, с предъявлением особых условий при выдаче регистрационного заявления или регистрацию с учетом применения критерия исключительного случая (или указать, что такие варианты регистрации предлагаются самим экспертом). Заключение о соответствии заявки и регистрационного досье применимым критериям является неотъемлемой частью настоящего отчета.

В отношении условной регистрации, эксперт должен оценить степень обоснованности оснований, предложенных заявителем, в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных препаратов на территории Союза. Следует обратить внимание на следующее: применение лекарственного препарата для лечения серьезного (угрожающего) жизни заболевания; применение его в случаях заболеваний представляющих угрозу жизни, требующих неотложной помощи; лекарственный препарат обладает выраженным эффектом при редких угрожающих жизни (инвалидизирующих) заболеваниях и имеет положительное соотношение «риск/польза». Следует учесть при этом медицинскую необходимость и факт того, перевесит ли факт широкого применения данного лекарственного препарата имеющиеся риски. Условная регистрация допускается при условии положительной оценки соотношения «риск/польза» до получения результатов последующих дальнейших исследований. Необходимо прокомментировать целесообразность проведения таких исследований после регистрации лекарственного препарата.

При рассмотрении возможности регистрации в исключительных случаях, эксперт должен оценить обоснованность представленных заявителем оснований. Выдача разрешения на регистрацию в исключительных случаях, не предусматривает возможность обязательного представления заявителем на этапе регистрации исчерпывающих данных об эффективности и безопасности. Поэтому, следует прокомментировать важные аспекты данной заявки (редкость заболевания, этические аспекты, стадия научного изучения препарата) и типы конкретных обязательств (процедур), выполнение которых может потребоваться от держателя регистрационного удостоверения на послерегистрационном периоде.

1.1.2. Биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты.

В отдельных случаях «исследования биосопоставимости» эксперту может потребоваться описать стратегию разработки, выбранную компанией, с ее анализом и оценкой обоснованности с учетом Правил исследования биологических лекарственных препаратов Союза и применимых научных руководств.

В отношении экспертизы регистрационных досье на биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты следует руководствоваться приложением № 1 к настоящим Правилам и Правилами исследования биологических лекарственных препаратов Союза и применимых научных руководств.

Необходимо принимать во внимание аспекты качества лекарственного препарата и АФС (модуль 3 регистрационного досье). Необходимо представить развернутую сравнительную оценку для подтверждения того, что биоаналогичные и референтные препараты, уже разрешенные для применения, имеют аналогичные характеристики качества, безопасности и эффективности.

Подробная информация в табличном виде о концентрации (содержании) АФС в зарегистрированном референтном препарате (с указанием его торгового названия), его лекарственной формы, держателе регистрационного удостоверения, дате выдачи регистрационного удостоверения в Союзе, а также подробная информация (например, номер серии и страна производства) о серии лекарственного препарата, используемого при сравнительной оценке (основные показатели спецификации по качеству, данные доклинических и клинических исследований) может быть проанализирована экспертом на основе информации из экспертного отчета по аспектам качества (оценке модуля 3 регистрационного досье).

1.1.3. Аспекты разработки:

Опишите программу разработки по клиническим исследованиям с точки зрения предлагаемых показаний к применению и режима дозирования (укажите, существуют ли показания по применению у детей). Укажите, соответствует ли объем проведенных исследований рекомендациям Союза и законодательству государства-члена.

Указать, был ли согласован с национальными уполномоченными органами и организациями, осуществляющими экспертизу лекарственных препаратов план исследования препарата у детей (как с отсрочкой, так и без таковой) или отказ от такого плана для конкретного препарата (либо этот отказ распространяется на весь класс лекарств). Кратко опишите условия и основные требования к Плану исследования препарата у детей в отношении доклинических аспектов (там, где это возможно) и приведите соответствующую информацию о текущем статусе клинических исследований (завершенные исследования, продолжающиеся исследования и т.п.).

Укажите, проведена ли клиническая разработка для других особых групп населения, например, с учетом возрастной градации, половой и этнической принадлежности. При необходимости, укажите количество и характеристики здоровых добровольцев (пациентов) (мужчин, женщин), включенных в исследования (в случае необходимости, см. раздел 3.1 для получения подробной информации по включению в отчет более развернутой таблицы, которая должна соответствовать таблице 2.7.3.1 регистрационного досье).

Сообщите, получал ли заявитель научное консультирование или содействие в составлении протокола (если да, то когда), опишите проблемные вопросы и укажите, использовал ли заявитель полученные рекомендации.

Укажите, был ли присвоен лекарству статус орфанного препарата (если да, то когда). Если необходимо, сообщите о данном решении в отношении сходных по механизму действия препаратов.

Представленные данные по разработке лекарственного препарата могут быть ограничены критериями, применимыми к условной регистрации или регистрации в исключительных случаях. Оценка соответствия таким критериям должна являться обязательной частью настоящего экспертного отчета (см. выше).

1.2. Соблюдение принципов Надлежащей клинической практики (GCP)

В данном разделе и разделе 3.1, а также в модуле «Общее описание» экспертного отчета необходимо отразить вопросы соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP).

В данном разделе необходимо рассмотреть:

– Все сомнения, возникшие в ходе экспертизы относительно соблюдения Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP) и связанных регуляторных и этических требований (правильность данных, соблюдение протокола и соблюдение этических аспектов).

– Декларацию соблюдения этических стандартов клинических исследований предусмотренную Правилами надлежащей клинической практики Союза (GCP) или их эквивалента.

– Целесообразность проведения GCP-инспекции, исходя из настоящих Правил.

Принятие решения о необходимости проведения инспекции осуществляется на основе комбинации критических факторов (приведенных в настоящих Правилах), с учетом оценки всего регистрационного досье. Перечень критических факторов – не исчерпывающий, значимость каждого фактора в отношении принятия решения о необходимости проведения внеплановой инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза может существенно различаться в зависимости от многих факторов.

Для запроса о проведении инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP) необходимо:

– обратиться в национальный фармацевтический инспекторат;

– определить вместе с инспекторатом исследования, объекты и специфические вопросы или проблемы, имеющие отношение к проведению инспекции;

– подготовить официальный запрос на проведение инспекции, который подается на рассмотрение инспекторов и дальнейшее согласование с уполномоченными экспертными организациями

государств-членов, после чего запрос утверждается уполномоченными органами и включается в план инспекций (90 или 120 день).

Подробная информация о факторах, обуславливающих необходимость в проведении инспекции, приведена в настоящих Правилах и Правилах проведения фармацевтических инспекций Союза.

1.3. Данные по принадлежности к классу орфанных лекарственных препаратов

Следует указать, если препарату в связи с показаниями к его применению может быть присвоен статус орфанного препарата. Следует указать показания к его применению в таком качестве и распространенность заболевания, подлежащего лечению данным препаратом (по данным официальной статистики государств-членов или официальных списков орфанных заболеваний, утвержденных в государствах-членах).

В соответствующих случаях следует привести данную формулировку: *<Согласно данным [указать источник] распространенность заболевания [указать заболевание] в государстве-члене [указать государство] составляет [число] на 10000 человек>*.

Эксперту следует уделить особое внимание анализу заявки на орфанный препарат с учетом степени редкости заболевания и показаний к применению, предложенных заявителем.

2. Клиническая фармакология

2.1. Фармакокинетика

2.1.1. Введение

Необходимо представить краткую справочную информацию, касающуюся дизайна исследования (например, перекрестное клиническое исследование (исследование фармакокинетики) у конкретной группы населения), числа и характеристик пациентов

(здоровых добровольцев), включенных в различные исследования, с кратким описанием используемых валидированных биоаналитических методик. Как правило, при оценке используются данные фармакокинетики у здоровых добровольцев, а также у пациентов.

Прокомментируйте требования в отношении данного конкретного препарата (например, в отношении нового химического соединения – полный пакет документации по фармакокинетике), а также качество клинического обзора (заключение специалиста в модуле 2), и соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза фармакокинетических исследований препарата.

В частности, следует указать наличие результатов исследования фармакокинетики препарата у детей (а также особых групп населения).

Каждый раздел и подраздел отчета о проведенной оценке должен содержать 2 пункта:

а) экспериментальные результаты исследования (данные в соответствующих подразделов модулей РД 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3, а также данные исследований ФК/ФД, содержащиеся в модуле 5.3.4), предпочтительно в табличном виде (со ссылкой на обзоры клинических исследований (модуль 2.7), отдельные отчеты или таблицу модуля 2);

б) замечания эксперта при их необходимости.

Различные исследованные параметры фармакокинетики препарата могут быть включены в одну общую сводную таблицу(ы) в данном разделе. Комментарии в отношении различных параметров фармакокинетики препарата могут содержать перекрестные ссылки на данную таблицу(ы).

В зависимости от типа приложения, подзаголовки раздела «Фармакокинетика» могут быть удалены или изменены, в зависимости от обстоятельств.

В отношении экспертизы регистрационных досье на биоаналогичные (биоподобные) лекарственные препараты следует руководствоваться приложением № 1 к настоящим Правилам и Правилами исследования биологических лекарственных препаратов Союза и применимых научных руководств.

Оценка клинической сопоставимости представляет собой поэтапную процедуру, которая должна начинаться со сравнительных исследований фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) и завершаться сравнительными клиническими исследованиями эффективности с использованием выбранного референтного лекарственного препарата, зарегистрированного на территории Союза.

В определенных случаях (например, при регистрации дополнительной лекарственной формы оригинального препарата) достаточным будет представление данных исследования фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) препаратов для подтверждения их терапевтической эквивалентности.

2.1.2. Методы

2.1.2.1. Аналитические методы и методики

Краткое описание используемых аналитических методов, с акцентом внимания на характеристиках эффективности валидации анализа и контроля качества.

2.1.2.2. Анализ фармакокинетических данных

Краткое описание методов анализа фармакокинетики.

2.1.2.3. Статистический анализ

Краткое описание методов статистического анализа.

2.1.3. Абсорция

Данные из модуля РД 5.3.1-5.3.3 - в случае необходимости и по мере применимости, здесь необходимо в табличной форме отразить

данные исследований (например, скорость и степень всасывания, участие активных транспортных белков в процессе всасывания).

2.1.3.1. Биодоступность

Данные из модуля РД 5.3.1.1 - здесь отражаются данные отчетов о биофармацевтических исследованиях. Абсолютная и относительная биодоступность.

Комментарий эксперта по оценке

2.1.3.2. Биоэквивалентность

Данные исследований биоэквивалентности лекарственных форм, используемых в клинических исследованиях, и конечной лекарственной формы, подлежащей реализации на рынке.

Следует привести ссылку на исследования биоэквивалентности, проведенные для анализа эквивалентности в отношении изменений в производстве на этапе разработки и обоснования изменений между лекарственными формами для клинических испытаний и готовой продукцией, предназначенной для реализации на рынке.

В отношении биологических или биотехнологических препаратов в данном разделе также должны содержаться перекрестные ссылки на данные доклинических и функциональных анализов.

Сравнительные исследования ФК, свидетельствующие о степени эквивалентности ключевых параметров ФК биологически аналогичного лекарственного средства и эталонного препарата, являются неотъемлемой частью общей сравнительной оценки.

Должно быть указано название препарата (использованного в клинических испытаниях) с пояснением относительно допуска препарата к реализации на территории ЕАЭС.

2.1.4. Распределение

Объем распределения, данные связывания с белками при анализе в лабораторных и естественных условиях, сведения о распределении в тканях, а также данные подсчета количества эритроцитов.

2.1.5. Элиминация

Путь выведения из организма (обмен веществ, выведение ренальным или билиарным путем), клиренс, период полураспада.

2.1.5.1. Выделение

Пути выделения продукта из организма. Доля продукта, выделяющегося из организма в неизмененном виде. Участие активных транспортных белков при выделении продуктов почечным путем.

2.1.5.2. Метаболизм

Идентификация метаболитов, степень метаболизма, пути метаболизма, ферменты, участвующие в метаболизме. Участие метаболитов в действии лекарства. Данные исследований в лабораторных и естественных условиях.

2.1.5.3. Взаимные превращения

Актуальные в отношении хиральных продуктов

2.1.5.4. Фармакокинетика метаболитов

Информация, касающаяся фармакокинетики активных метаболитов, и, при наличии, неактивных метаболитов.

2.1.5.5. Последствия возможного генетического полиморфизма

Оценка последствий, если в обмене веществ участвуют полиморфные формы ферментов (например, CYP2D6, CYP2C19, N-ацетила).

2.1.6. Пропорциональность доз и временная зависимость

2.1.6.1. Пропорциональность дозы

Пропорциональность дозы после однократного введения дозы и в равновесной концентрации.

2.1.6.2. Временная зависимость

Системное воздействие после (однократного и) многократного введения терапевтической дозы и оценка временной зависимости.

2.1.7. Внутри- и межиндивидуальная вариабельность

Данные интра- и интериндивидуальной вариабельности параметров фармакокинетики, предпочтительно у целевой группы населения. Данные интра- и интериндивидуальной вариабельности могут быть взяты из сводных результатов анализов фармакокинетики у населения.

2.1.8. Фармакокинетика у целевой популяции

Доступные данные по ФК исходного соединения и активных метаболитов у целевой группы населения с особым акцентом внимания на отличия у здоровых добровольцев, в том числе на изменчивость у пациентов. Данные ФК препарата у населения, если таковые имеются.

В зависимости от объема информации в содержание могут быть включены несколько подзаголовков.

Если данные фармакокинетики в основном были получены при исследовании у целевой группы населения, а не у здоровых добровольцев, данный раздел необходимо удалить, а данные по фармакокинетике препарата у целевой группы населения необходимо привести выше.

2.1.9. Особые группы населения

Должны быть проанализированы доступные данные ФК исходного лекарственного средства и активных метаболитов у особых групп населения.

Данные из модуля РД 5.3.3.3 Отчет об исследовании внутреннего фактора ФК, а также модуля РД 5.3.3.5 Отчет об исследовании ФК у населения (данные должны быть представлены подобно предыдущим разделам, и могут быть включены в одну общую сводную таблицу).

Здесь могут быть отражены результаты обзорного анализа данных различных исследований, которые могут способствовать пониманию различий в фармакокинетике, с указанием заявлений о возможных последствиях. Данные изменения могут быть связаны с внешними или внутренними факторами, такими как возраст, пол, раса, курение, метаболический полиморфизм, функции почек и печеночная недостаточность. Варианты, связанные с метаболическим полиморфизмом, должны быть описаны и прокомментированы в пункте «Выведение из организма» выше. В зависимости от обстоятельств, в отношении детского населения могут быть включены данные моделирования и симуляции.

2.1.9.1. Люди пожилого возраста

Если указанные данные невозможно взять из материалов заявки, или при разных возрастных границах, сообщенных заявителем, рекомендуется добавить таблицу в виде вопроса в Перечень вопросов отчета по критической оценке, представляемого на 120-й день.

Если болезнь (заболевание) распространено у лиц пожилого возраста, должны быть представлены какие-либо конкретные данные исследований ФК и рандомизированных контролируемых клинических

исследований у лиц пожилого возраста, или подтвержден факт не проведения таких исследований.

При наличии вероятности изменения ФК у пожилых людей, например, в связи с нарушением функции почек, следует прокомментировать необходимость коррекции дозы.

2.1.9.2. Дети

Приводятся общие комментарии эксперта по фармакокинетике у отдельных групп населения

Указывается в достаточной ли степени описана фармакокинетика исходного препарата и активных метаболитов у особых групп населения.

Включена ли в ОХЛП достаточная информация о фармакокинетике у особых групп населения, и отражено ли возможное отсутствие информации (ограничения, меры предосторожности, корректировки дозы).

Важно учитывать соотношение ФК/ФД при оценке необходимости в ограничениях, мерах предосторожности, корректировке дозы для особых групп населения. Необходимо учитывать отношения «концентрация-эффект» и «концентрация-нежелательный эффект».

2.1.10. Взаимодействия

Критическое представление результатов исследования.

При наличии данных должны быть представлены комментарии относительно лекарственных взаимодействий (данные должны быть представлены подобно предыдущим разделам, и могут быть включены в одну общую сводную таблицу).

2.1.10.1. В лабораторных условиях

Данные из модуля РД 5.3.2 Исследования в лабораторных условиях с использованием биоматериалов человеческого происхождения.

2.1.10.2. В естественных условиях

Данные из модуля РД 5.3.3.4 Отчет об исследовании внутреннего фактора ФК.

2.1.10.3. Общие комментарии эксперта по оценке аспектов взаимодействия

Комментарии, касающиеся проведенных исследований взаимодействия.

Сделаны ли соответствующие выводы из проведенных исследований?

Комментарии относительно информации о взаимодействиях, включенных в Краткую характеристику лекарственного средства (ограничения, меры предосторожности, корректировка дозы). Важно учитывать отношение ФК/ФД при оценке необходимости в ограничениях, мерах предосторожности, корректировке дозы при совместном назначении с другими лекарственными средствами. Необходимо учитывать отношения «концентрация-эффект» и «концентрация-нежелательный эффект».

Выявление потенциальных взаимодействий, например, ингибирование или индукция ферментов (переносчиков), которые не были изучены в исследованиях взаимодействия в лабораторных или в естественных условиях.

Выявление потенциальных взаимодействий, не изученных на уровне всасывания.

2.1.11. Воздействие, значимое для оценки безопасности

Обобщите данные планируемого уровня безопасности у целевой популяции в равновесной концентрации, а также у определенных групп населения с повышенным уровнем безопасности для последующего использования в доклинической оценке уровня безопасности.

2.1.12. Общее заключение эксперта по фармакокинетике

Содержание этого пункта может быть перенесено в экспертный модуль «Оценка безопасности, качества, эффективности».

В связи с этим может потребоваться проведение отдельного и углубленного анализа для обеспечения всестороннего доступа эксперта к соответствующим данным для более адекватной оценки соотношения «польза/риск» препарата.

В этом разделе эксперт по оценке должен выделить важнейшие вопросы, описанные в различных разделах доклада (всасывание, распределение, выведение из организма), а также дать заключение по качеству фармакокинетической документации с особым акцентом внимания на выявленных недостатках.

Кроме того, в данном разделе должна быть приведена оценка характера изложения фармакокинетической информации в Краткой характеристике лекарственного препарата, и в особенности, должны содержаться с надлежащим обоснованием заявления, приведенные в соответствующих разделах Краткой характеристики лекарственного препарата. Эксперт по оценке должен прокомментировать наличие или отсутствие достаточной информации и (или) сведений по мерам предосторожности (ограничениям) в Общей характеристике лекарственного препарата в случае отсутствия информации по определенным группам пациентов (почечная (печеночная) недостаточность, дети, пожилые люди и т.д.).

В качестве альтернативы в этом разделе можно просто сформулировать основные выводы, и в этом случае текст в «Обзорном модуле» необходимо будет проработать отдельно.

Выделите любые области соответствия (несоответствия) с содержанием раздела «клинической обзор» в представленном досье.

2.2. Фармакодинамика

2.2.1. Введение

Краткие сведения о проведенных исследованиях; характеристика здоровых добровольцев (пациентов), структура исследования и сведения о точках клинической эффективности.

В отношении биоаналогов (биосимиляров) должна быть произведена сравнительная оценка фармакодинамического эффекта исследуемого и эталонного препарата у групп населения, характеристики которых позволяют наилучшим образом выявить различия. Необходимо привести обоснование структуры и продолжительности исследований. Комбинированные исследования ФК/ФД могут быть источником необходимой информации о взаимосвязи между количеством использованного средства и эффектом. Показания выбранной дозы должны отражаться на крутом участке кривой «доза-эффект». Полезными могут быть данные исследований с использованием более чем одной дозы. Если исследования ФК/ФД используются для доказательства сходства биологических лекарственных препаратов, необходимо в обязательном порядке исследовать допустимый диапазон доз, чтобы продемонстрировать чувствительность анализа (см. соответствующий раздел Руководства Е10 Международной конференции по гармонизации). Пределы, определяющие эквивалентность параметров ФК и ФД должны быть определены и обоснованы заранее.

2.2.2. Механизм действия

Можно описать режим фармакодинамического действия по отношению к клинически желаемым первичным физиологическим (терапевтическим) эффектам (первичное фармакодинамическое действие). В данном разделе или разделах ниже также можно прокомментировать актуальность выбранных биомаркеров ФД.

Кроме того, принимая во внимание природу исследуемого вещества, необходимо прокомментировать потенциальные вторичные фармакодинамические действия препарата.

2.2.3. Первичная фармакология

Необходимо провести критическую оценку актуальности используемых биомаркеров.

Также следует привести описание механизма действия, зависимости «доза-эффект», в том числе периода действия препарата, а также обоснование режима дозирования.

Особенно важно привести описание первоначальных исследований по определению размера доз.

Цель изложения вышеуказанной информации заключается в описании выбора доз для подтверждающих исследований зависимости «доза-эффект» на основе параметров эффективности и переносимости при увеличении дозирования. Цель – предварительное изучение терапевтического диапазона и определение реакции на дозу препарата.

Опишите какую-либо генетическую разницу в ФД реакциях на препарат, а также потенциальные различия у детей (например, вследствие созревания).

В данном разделе могут быть описаны результаты специальных исследований (например, исследований иммуногенности и микробиологических исследований) может.

2.2.4. Вторичная фармакология

Рассмотрите показатели вторичной фармакологии (в отношении показаний к применению). Общие характеристики переносимости у здоровых добровольцев в отношении вторичной фармакологии в рамках проведения соответствующих исследований с динамическими конечными точками клинической эффективности, например, артериальное давление за 24-часовой период, биохимические показатели, уровень вирусной нагрузки, ЭКГ, ЭЭГ и т.д.

2.2.5. Взаимосвязь между концентрацией в плазме и эффектом

Данные из модуля РД 5.3.4 по ФК/ФД у здоровых добровольцев и пациентов.

Показатель отношения «концентрация в плазме - эффект», разделенный на показатель отношения «доза – эффект» и показатель отношения «эффект – концентрация» с особым акцентом внимания на начале и прекращении действия.

При наличии, данные ФК, имеющие отношение к ФД также могут быть описаны здесь для передачи информации об источниках вариаций в ФК/ФД.

Показатели отношения дозы (концентрации, действия) после, например, фармакокинетического скрининга населения также могут описываться в разделе «Клиническая эффективность, исследования зависимости «доза-эффект», если результаты обосновывают заявление об эффективности и безопасности.

В принципе, в данном разделе и в разделе «Фармакокинетика» можно отразить результаты обзорного анализа данных различных исследований, которые могут облегчить понимание различий в фармакокинетике/фармакодинамике препарата.

Необходимо провести критическую оценку выбора используемых биомаркеров.

2.2.8. Общее заключение эксперта по фармакодинамике

Содержание этого пункта может быть перенесено в «Обзорный модуль» отчета по критической оценке.

В связи с этим может потребоваться проведение отдельного и углубленного анализа для обеспечения всестороннего доступа к соответствующим данным для более адекватной оценки соотношения «польза/риск» препарата.

В этом разделе эксперт по оценке должен выделить важнейшие вопросы, описанные в различных разделах доклада (всасывание, распределение, выведение из организма), а также дать заключение по качеству документации по фармакодинамике с особым акцентом внимания на выявленных недостатках.

В качестве альтернативы в этом разделе можно просто сформулировать основные выводы, и в этом случае текст в модуле «Оценка безопасности, качества, эффективности» необходимо будет проработать отдельно.

Выделите любые области соответствия (несоответствия) с содержанием раздела «клинической обзор» в представленном досье и прокомментируйте применимость ОХЛП.

3. Клиническая эффективность

3.1. Общее руководство

Отчет должен содержать подробные сведения в объеме, достаточном для повторной оценки другими экспертами уполномоченной экспертной организации референтного государства и государства признания.

Несмотря на то, что настоящий отчет должен включать в себя необходимые сведения, позволяющие понять содержимое регистрационного досье, рекомендуется сосредоточить внимание на существенных выводах и сведениях о недостатках, служащих обоснованием для разработки вопросов для заявителя, с обсуждением (интерпретацией) результатов для дальнейшего обзора соотношения «польза-риск» и разработки рекомендаций Экспертным комитетом при Евразийской экономической комиссии.

Беспорядочное копирование с досье заявителя (части «Обзор» и «Краткая сводная информация») в РД недопустимо!

Таким образом, придерживайтесь краткого описания отдельных исследований (цель: сбалансированное представление «положительных» и «отрицательных» выводов).

Необходимо провести границу (также в комментариях) между базовыми клиническими исследованиями и дополнительными испытаниями, исходя из заключения об значимости каждого отдельного исследования (перечислите все исследования, по возможности, ссылаясь на таблицы сводных данных).

Рекомендуется использование таблиц (графиков, изображений) (но не объемных текстовых описаний!).

Необходимо обеспечить четкое разделение между представленными данными и комментариями эксперта по оценке.

Критическая оценка (например, комментарии в отношении применимости результатов и интерпретации данных, выводы) должна быть приведена в подразделах раздела «Комментарии эксперта по оценке», следующих за каждой главой. Словосочетания «Серьезное замечание» – см. предложенный Перечень вопросов – могут быть

использованы, при необходимости, для перекрестной ссылки на Перечень вопросов.

В отчете следует указать необходимость проведения дополнительной экспертизы, например встреча с группой научных консультантов для решения некоторых нерешенных клинических вопросов или необходимость дальнейшей оценки вопросов фармаконадзора.

В отчете должны быть подчеркнуты выводы, подлежащие отражению в Краткой характеристике лекарственного средства.

3.2. Введение

Используйте краткое вступление по общим особенностям представленных данных и заявленного показания к применению.

В данный раздел должен быть включен табличный обзор соответствующих клинических исследований; номер исследования, дизайн исследования и количество пациентов в группах лечения, исходные характеристики, например, возраст, пол и тяжесть заболевания, параметры эффективности и результаты эффективности. Такая таблица должна быть составлена в соответствии с таблицей РД 2.7.3.1, по мере применимости.

Если относится к показанию по применению, опишите опыт исследования у особых групп населения в дополнение к тому, что упомянуто в разделе 3.3.

Если применимо, приведите сведения о научных рекомендациях по клинической эффективности (пункт с подробными данными по заявленным и представленным рекомендациям).

Включите в содержание заключительную оценку соблюдения норм надлежащей клинической практики (подлежит переносу в

содержание пункта 1.2 Аспекты надлежащей клинической практики и «Обзорный модуль»).

3.3. Исследования зависимости «доза-эффект» и основные клинические исследования

Оцените основание для выбора дозы препарата для проведения основных исследований. Здесь могут быть приведены подробные сведения или приведена ссылка на раздел «Клиническая фармакология».

Краткое описание (если не приведено в другом месте) с учетом, при необходимости, режима введения, величины, диапазона исследуемых доз, обоснования выбора суррогатных точек клинической эффективности и результатов, отражающих влияние на:

- Предварительные данные об эффективности.
- Рекомендации по величине (режиму) дозирования.

Включите в содержание описание наиболее подходящих методов анализа ФК/ФД и их результаты, а также данные о ФК у населения с указанием ссылок на соответствующие разделы для получения подробной информации.

3.4. Основные исследования

В отношении каждого из исследований, идентифицируемого в тексте, напр., по номеру протокола, необходимо представить и прокомментировать соответствующие методы и результаты. Рекомендуется включение в содержание таблиц.

Подробный опросный лист по описанию методов испытаний, результатам и комментированию приведен в шаблоне. Данный опросный лист не является обязательным, а, скорее, служит источником упорядоченного списка потенциальных вопросов для включения в отчет. Актуальность каждого вопроса и, при необходимости, требуемый

уровень детализации сведений необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.

По мере необходимости, включите в содержание критические замечания.

Идентификация и описание исследования.

Укажите номер и название исследования. Здесь уже должен быть указан порядок распределения участников по группам лечения (например, «случайное распределение», «рандомизация», или «рандомизированное разделение»).

Примечание: Сведения о методах и результаты могут быть представлены совместно или по отдельности для каждого испытания (в зависимости от типа исследований и схожих характеристик).

3.4.1. Методы

Старайтесь придерживаться наиболее важных пунктов (см. маркированный список далее), для каждого конкретного случая.

3.4.1.1. Участники исследования

Критерии включения (невключения), места (например, регионы, где были расположены места набора участников) и условия (тип мест набора участников, например, тип больницы (отделения)), в которых производился сбор данных.

3.4.1.2. Лечение

Подробная информация о лечении (или иных вмешательствах) для каждой группы, а также о порядке и времени введения препарата.

3.4.1.3. Цели

Конкретные цели и гипотезы. Укажите статистическую гипотезу (например, превосходство, эквивалентность или не меньшая эффективность для первичной точки(ек) клинической эффективности и

какое-либо обоснование вероятности ожидаемого масштаба эффекта или выбора показателя допустимой ошибки.

3.4.1.4. Результаты (точки) клинической эффективности

Четко определенные первичные и вторичные выходные показатели и, по мере применимости, любые методы, используемые для повышения качества измерений (например, множественные наблюдения, обучение экспертов по оценке, централизованные (независимые) обзоры).

При необходимости сосредоточьтесь на наиболее важных вторичных точках клинической эффективности. По мере применимости, изложите обоснования, представленные заявителем в пользу выбора каких-либо суррогатных точек клинической эффективности.

Прокомментируйте обоснованность любых суррогатных точек клинической эффективности.

Краткие комментарии по клинической значимости вышеупомянутых точек клинической эффективности.

3.4.1.5. Размер выборки

Порядок определения размера выборки и, в применимых случаях, описание любых промежуточных анализов и правил остановки.

3.4.1.6. Рандомизация

Методы, используемые для обеспечения последовательности рандомизированного распределения и критерии стратификации для ее реализации.

3.4.1.7. Обеспечение анонимности данных («ослепление»)

Независимо от участия в исследовании, лица, обеспечивавшие вмешательство, и лица, оценивавшие исход, знали о групповом распределении и, если нет, то как оценивался успех «ослепления».

3.4.1.8. Статистические методы

Статистические методы, используемые для сравнения групп по первичным точкам клинической эффективности (включая определение групп населения для основного анализа, вероятность ошибок, коррекцию на множественность, краткое описание используемых статистических методов, промежуточные анализы); методы дополнительных анализов, например, анализа подгрупп и корректированные анализы.

• Приемлемость плана статистического анализа.

• Прокомментируйте какие-либо отклонения от предварительно заданного плана статистического анализа.

3.4.2. Результаты

Старайтесь придерживаться наиболее важных пунктов (см. маркированный список далее), для каждого конкретного случая.

3.4.2.1. Схема распределения участников в исследовании

Опишите порядок прохождения участниками всех этапов исследования (по возможности, используйте диаграмму, указанную ниже (или в качестве альтернативы используйте таблицу)).

В частности, для каждой группы, укажите число участников распределенных по группам в рандомизированном порядке, получивших назначенное лечение, выполнивших требования протокола исследования и прошедших анализы на определение первичного исхода, например:

а) включение в исследование (количество субъектов, прошедших скрининг, количество рандомизированных субъектов; количество субъектов, исключенных из исследования с указанием причины, даты периоды набора субъектов для участия в исследовании);

б) распределение (по группам воздействия, количество рандомизированных субъектов, количество субъектов, начавших

назначенное лечение, количество субъектов, не начавших назначенное лечение с указанием причин);

в) наблюдение после проведения лечения (по группам воздействия, количество субъектов, не прошедших наблюдение после проведения лечения с указанием причин); Количество эпизодов прерывания лечения по протоколу; даты периода наблюдения);

г) анализ (количество субъектов, вошедших в группу анализа на определение первичных точек клинической эффективности; количество исключенных субъектов с указанием причин).

Приведите сведения об отклонениях от протокола запланированных исследований с указанием причин.

Опишите критерии освобождения от лечения и раннего выхода из исследования, если подобные сведения будут способствовать пониманию интерпретации результатов.

3.4.2.2. Набор участников

Даты набора и наблюдения после проведения лечения.

3.4.2.3. Проведение исследования

Укажите, если в протокол были внесены значительные изменения (если таковое не описано в разделе статистического анализа). По мере применимости, приведите сведения, касающиеся результатов проверки на предмет соблюдения протокола и норм надлежащей клинической практики.

3.4.2.4. Исходные данные

Исходные демографические и клинические характеристики каждой группы.

В частности, приведите какие-либо сведения, свидетельствующие об асимметрии в характеристиках по всем группам воздействия.

Прокомментируйте, как характеристики исследуемой группы населения отражают предполагаемое показание к применению препарата (либо отложите комментарии до их включения в общие выводы).

Прокомментируйте сходства и какие-либо расхождения между группами воздействия (если применимо).

В случае необходимости, прокомментируйте приверженность участников к лечению.

3.4.2.5. Проанализированная выборка

Укажите количество участников (знаменатель) в каждой группе, включенных в каждый анализ, а также было ли участие в анализе обусловлено «приверженностью к лечению». По возможности, укажите результаты в абсолютных цифрах (например, 10/20, но не 50%).

3.4.2.6. Исходы и оценка

Представьте краткую сводку результатов по каждому первичному и вторичному исходу у субъектов каждой группы с расчетной точностью (например, 95 % CI).

Необходимо описать клиническую значимость наблюдаемого эффекта, так как это может быть особенно важно для оценки отношения «польза/риск».

3.4.2.7. Дополнительные анализы

Прокомментируйте представленные сведения о ряде проведенных анализов, включая подгрупповой анализ и скорректированные анализы, а также запланированные и обзорные анализы, (подгрупповые анализы и другие анализы по полученным результатам).

Может потребоваться изложение обоснований выбора анализа.

3.4.2.8. Краткая обзор основных результатов эффективности

В данном разделе следует обобщить в таблице наиболее актуальную информацию, отражающую результаты основного исследования эффективности. Данные обобщенные сведения должны быть адаптированы к массиву данных, использованных уполномоченными экспертными организациями государств-членов для составления заключения об эффективности. Таким образом, будет важно отразить результаты анализа, считающегося наиболее важным (предпочтительно, анализа общей выборки и группы пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом, но, возможно, также клинически определенного подгруппового анализа [заранее оговоренного анализа или анализа по результатам] и др.). Данные заранее оговоренного первичного анализа должны быть представлены в любом случае.

Для отображения данных конкретных исследований необходимо использовать следующую таблицу стандартной формы. Уровень детализации должен обеспечивать возможность использования данных для дальнейшего комментирования и заключения о пользе препарата, а также для обзора соотношения рисков и пользы. Данные групп лечения, а также сведения о совокупности различных субъектов, подлежащих анализу, должны быть представлены в отдельных ячейках (например, общая выборка и группа пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом). Причины отсева должны быть обобщены.

Данные различных основных испытаний должны быть представлены в отдельных таблицах. В этом разделе, кроме данных таблиц включение дополнительного текста не предполагается. Подробное описание данных испытаний с конкретной информацией по структуре дизайна и расчету соотношений приводятся в других

разделах. Данные по безопасности подлежат отражению в разделе «Клиническая безопасность».

3.5. Клинические исследования у особых групп населения

Специальные исследования, например, у детей, у пожилых людей и у субъектов, страдающих от почечной или печеночной недостаточности. Опишите данные исследования в соответствии с рекомендациями в отношении основных исследований, включая соображения по коррекции доз.

3.6. Анализ, выполняемый в рамках проведения испытаний (сводный анализ и мета-анализ)

Должны быть указаны критерии данных анализов, включая обзорный анализ по всей базе данных, учитывая различные модификаторы эффекта (пол, возраст, влияние препарата на сопутствующие заболевания, курение и т.д.).

Также может потребоваться обзор соотношения «доза-эффект» у особых групп населения (вес, клиренс креатинина и т.д.).

3.7. Дополнительные исследования

Дополнительные исследования подлежат краткому обзору с применением кумулятивного подхода. В отношении биофармацевтических препаратов, следует отметить образование антител и соответствующее влияние на эффективность (например, сведения о нейтрализующих антителах).

3.8. Общее заключение эксперта по оценке клинической эффективности

3.8.1. Выводы по клинической эффективности

Обсуждение результатов часто является наиболее важной частью отчета по критической оценке. С точки зрения структуры обсуждение

выводов должно в принципе соответствовать схеме изложения результатов, описанной выше.

Постарайтесь обеспечить максимально возможную точность и краткость изложения (часто обсуждение результатов характеризуется пространными выражениями и многословностью, но истинный смысл данных до читателя не доносится).

При обсуждении результатов по каждому разделу рассмотрению подлежат следующие вопросы:

а) укажите наиболее важные выводы и недостатки, описанные выше (повторное изложение результатов не допускается). Выполните обзор согласованности результатов. Обобщите имеющиеся аргументы каждого заключения;

б) прокомментируйте соответствие (несоответствие) представленных данных предусмотренным требованиям (юридическое основание, руководящие принципы, научные рекомендации);

в) опишите основные возникшие вопросы, и в каком объеме они должны быть решены;

г) выделите важные вопросы, подлежащие рассмотрению Экспертным комитетом при Евразийской экономической комиссии.

Критическому обзору подлежат и дизайн, и результаты исследования. Необходимо представить однозначное заключение по ключевым элементам, например, выбору компараторов, точек клинической эффективности, а также в отношении недостатка данных. Ниже приводится подборка потенциальных аспектов, подлежащих рассмотрению в рамках такого обсуждения результатов.

3.8.2. Дизайн и проведение клинических исследований

- Соответствует ли дизайн исследований предусмотренным требованиям (рандомизированные исследования воздействия,

контролируемого по активному препарату, и исследования плацебо контролируемого воздействия)? Если нет, то каковы обоснования и являются ли они приемлемыми?

- Надлежащим ли образом выбрана исследуемая группа больных (комментарии относительно критериев включения (исключения))?
- Применим ли препарат равнения? В случае использования активного препарата сравнения, прокомментируйте актуальность в связи с утвержденными в Союзе вариантами лечения.
- Критическая оценка целесообразности выбора точек клинической эффективности, а также продолжительность исследования с учетом регулирующего руководства (научных рекомендаций). Информативность суррогатных маркеров для замены фиксированных точек клинической эффективности? Приемлемость комбинированной конечной точки и областей ее применения?
- В зависимости от обстоятельств, применимость методов, целесообразность их применения, анализа и представления результатов основных исследований. Прокомментируйте особые проблемы в отношении дизайна исследования.
- Соответствует ли дизайн требованиям законодательства, действующим руководящим принципам, научным рекомендациям?
- Каковы последствия любой инспекции на предмет соблюдения норм надлежащей клинической практики?

3.8.3. Данные об эффективности и дополнительные анализы

- Величина и клиническая значимость эффекта. Должна быть описана клиническая значимость наблюдаемого эффекта, так как это может быть особенно важно для обзора соотношения «польза/риск».
- Каковы основные выводы (или неопределенности)? Какие ключевые выводы (или неопределенности) должны входить в обзор соотношения «польза/риск»?
- Возможность обобщения пробных результатов (степень соответствия). Подтверждают ли результаты заявленное показание к применению?
- Требуется ли проведение каких-либо дополнительных анализов, и каковы причины запроса на их проведение?
- Если данные анализов подгрупп имеют особое значение для общей оценки эффективности, это должно быть объяснено.
- Какие основные вопросы были подняты в ходе оценки (серьезные возражения и другие проблемные вопросы)
- Прокомментируйте какие-либо обоснования отказа от проведения определенных исследований или замены оригинальных исследований сведениями из источников литературы
- Необходимо указать недостаточность информации по определенным группам пациентов (детей, пожилых, женщин, имеющих способность к деторождению и т.д.) для подтверждения заявления в разделе 4.4 ОХЛП, и отметить данную нехватку данных здесь, с обобщением в общем заключении, если уполномоченной экспертной организацией
- было предложено провести последующие исследования.
- Какие данные подтверждают возможность применения у детей?

• В отношении биоаналогов-биосимиляров отразите сравнительный характер полученных результатов исследования с выбранным эталонным лекарственным препаратом.

• Как выводы (или сведения об отсутствии информации) отражены в ОХЛП? Убедитесь в соответствии данных сведениям, указанным в ОХЛП (особенно, данные в разделе 5.1) и, что вся информация в ОХЛП прошла надлежащую экспертизу и научный анализ.

• Укажите наличие каких-либо неподтвержденных данных, подлежащих подтверждению после выдачи регистрационного удостоверения, и отражено ли это в ОХЛП.

3.8.4. Выводы по клинической эффективности

В данном разделе должно быть предоставлено краткое заявление о выводах, которые можно сделать на основании рассмотрения документации по исследованию клинической эффективности.

4. Клиническая безопасность

Сведения о безопасности должны включать в себя массив данных по всем пациентам, принявшим участие в данном исследовании и эти данные должны быть представлены как результаты единого анализа. Вместе с тем, следует описать и дать объяснение специфическим особенностям, связанным с исследованием клинической безопасности.

Упомяните проблемные вопросы, выявленные в доклинических исследованиях, которые могут негативно повлиять на применение препарата человеком (например, токсичность, метаболиты, не образующиеся организмом животных, но производимые человеческим организмом), а также подобные вопросы в фармакодинамических исследованиях.

4.1. Введение

4.1.1. Краткое вступление по общим особенностям представленных данных.

В отношении биоаналогов-биосимиляров, в результатах оценки клинической безопасности должны быть выделены любые потенциально значительные клинические различия между профилями безопасности эталонного и биоаналога-биосимиляра.

Особое внимание должно уделяться аспектам иммуногенности, например, выработке и характеристикам антител. Кроме того, должны быть рассмотрены любые результаты постмаркетингового наблюдения после выдачи разрешения на продажу или мониторинга в рамках фармаконадзора (см. Правила исследований биологических лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе).

4.2. Влияние лекарственного вещества на пациента

Перечислите клинические исследования, результаты которых свидетельствуют о безопасности лекарственного препарата (рекомендуется использовать сводные таблицы)

(Должна быть указана дата завершения сбора данных).

Количество и характеристики включенных в исследование пациентов (возраст, этап исследования (тяжесть заболевания)) и здоровых испытуемых (данные могут быть включены в сводную таблицу). Размер базы данных на 6-й месяц и 12-й месяц, если речь идет о длительном лечении.

В частности, по мере использования и в случае необходимости, укажите базу данных по безопасности при применении у больных детей по возрастным группам.

В целом это относится к данным, полученным на 6-й месяц и 12-й месяц исследования по непрерывной программе лечения, или к данным исследования по программе лечения с перерывами.

Необходимо представить любую информацию о лечении в течение периода, превышающего 12 месяцев

Необходимо сделать обзор каких-либо ограничений в базе данных по безопасности в отношении предлагаемой целевой группы субъектов

4.3. Нежелательные явления

Результаты должны быть представлены в соответствии с классификацией системы органов (SOC) (предпочтительные термины), включая данные о степени тяжести всех нежелательных побочных явлений. Необходимо представить данные в сводной таблице, аналогичной таблице, включенной в РД (2.7.4.3) со статистическим анализом.

Во всех случаях, необходимо представить результаты обзора отношения между нежелательными явлениями и реакциями (с указанием причинно-следственной связи) и другими переменными.

Например, такими переменными могут быть:

- Продолжительность лечения.
- Режим и периоды дозирования.
- Совокупная токсичность и токсичность, обусловленная введенной дозой.
- По мере необходимости, сопутствующие лекарственные препараты.

В случае необходимости, прокомментируйте обратимость явления.

По мере необходимости, прокомментируйте подтверждение доклинических данных.

Укажите возможную связь с актуальными аспектами производства (качества) (например, в отношении антигенных соединений).

В случае экспертизы РД на биоаналоги-биосимиляры, даже при наличии свидетельств сопоставимости данных эффективности, у

биоаналога-биосимиляра может наблюдаться отличающийся профиль безопасности (с точки зрения характера, степени серьезности или частоты развития нежелательных реакций). Должны быть получены данные предрегистрационного исследования безопасности у ряда пациентов, а также данные исследования с продолжительным лечением, достаточные для обзора сопоставимости профиля нежелательных явлений исследуемого и эталонного препаратов. Следует уделять особое внимание сравнению типов, степеней тяжести и частоты возникновения общих побочных реакций, отмеченных при применении биоаналога-биосимиляра и эталонного лекарственного препарата.

4.4. Серьезные нежелательные явления и летальный исход

После обзора общего профиля безопасности необходимо провести отдельный анализ серьезных нежелательных явлений.

Результаты должны быть представлены в соответствии с классификацией системы органов (SOC) (предпочтительные термины), включая данные о степени тяжести серьезных желательных явлений. Необходимо представить данные в сводной таблице, аналогичной таблице, включенной в РД (2.7.4.3 и 2.7.4.6).

Во всех случаях необходимо провести обзор отношения между серьезными нежелательными явлениями (случаями летального исхода), и другими переменными:

Например, такими переменными могут быть:

- Продолжительность лечения.
- Режим и периоды дозирования.
- Общая токсичность и токсичность, обусловленная введенной дозы.
- По мере необходимости, сопутствующие лекарственные препараты.

- Обратимость (исход) явления (за исключением летального исхода).

4.5. Данные лабораторных исследований

Если болезнь (заболевание) часто встречается в пожилом возрасте, должна быть представлена информация по безопасности специально в отношении пожилых людей, либо отмечен факт ее отсутствия.

При оценке данных в отношении пожилых людей следует рассматривать не только количество включенных в исследование пациентов, но также результаты обзора соотношения «риск/польза», так как во внимание должны быть приняты конкретные потенциальные риски (например, влияние на умственную деятельность, сердечно-сосудистую систему, почки и функции печени). При обзоре соотношения «риск/польза» следует принимать во внимание распространенность и тяжесть сопутствующих заболеваний у пожилых людей, также следует провести обзор имеющейся информации о параллельной фармакотерапии, особенно когда существует вероятность усиления действия неблагоприятных явлений на фоне одновременного введения других лекарственных препаратов.

Рекомендуется заполнить сводную таблицу сведений по нежелательным явлениям, как это указано в соответствующем разделе Приложения 7 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов на территории Союза. Если составление данной таблицы не представляется возможным, рекомендуется добавить таблицу в виде вопроса в Перечень вопросов, составляемый на 120-й день критической оценки.

Любые заявления, сделанные в данном разделе, должны быть отражены в информации о фармацевтическом препарате.

Выделите (в сравнении с данными плацебо-контролируемого воздействия (воздействия, контролируемого по препарату сравнения)) клинически значимые отклонения, например «снижение у 10% пациентов уровня гемоглобина на 2 г/дл в течение 20-недельного воздействия».

Должен быть указан возврат к нормальным уровням показателей. Данная информация может быть включена в таблицу.

Сведения о пациентах, у которых отмечены отклонения, в 3 раза превышающие СО, должны указываться отдельно.

4.6. Безопасность применения препарата у особых групп населения

Краткое резюме всей имеющейся информации, полученной по результатам доклинических и клинических исследований для обоснования конкретных заявлений, изложенных в ОХЛП (например, гендерные различия, риск применения у беременных женщин, ожидаемое или наблюдаемое действие у детей (в соответствующих возрастных группах), пожилых людей и т.д.).

В общем, формулировка должна быть краткой, а подробные сведения, выходящие за рамки основной информации, следует указывать только при их актуальности для критической оценки.

4.7. Иммунологические явления

В контексте обзора безопасности следует отметить образование антител (например, нейтрализующие антитела, аутоантитела, видовые антитела, например, HAMA (человеческие антимышиные антитела), HANA (человеческий иммуноглобулин к гуманизированному антителу) в случае выработки моноклональных антител. Прокомментируйте актуальность (полезность) анализа.

4.8. Безопасность при лекарственных и других взаимодействиях

В этом разделе должны быть указаны данные фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия, имеющие непосредственное отношение к безопасности. Также должны быть рассмотрены данные соответствующих клинических исследований безопасности при одновременном применении других препаратов.

4.9. Выход из исследования из-за нежелательных явлений

Краткие данные, с возможным указанием перекрестных ссылок на таблицу РД (2.7.4.5).

4.10. Исследования после выхода препарата на рынок

Выделите новую информацию касательно исследований после выхода препарата на рынок.

4.11. Общее заключение эксперта по оценке клинической безопасности

4.11.1. Выводы по клинической эффективности

Обсуждение результатов часто является наиболее важной частью отчета по критической оценке. С точки зрения структуры обсуждение выводов должно в принципе соответствовать схеме изложения результатов, описанной выше.

Постарайтесь обеспечить максимально возможную точность и краткость изложения (часто обсуждение результатов характеризуется пространными выражениями и многословностью, но истинный смысл данных до читателя не доносится).

При обсуждении результатов по каждому разделу рассмотрению подлежат следующие вопросы:

а) укажите наиболее важные выводы и недостатки, описанные выше (повторное изложение результатов не допускается). Представьте обзор согласованности результатов. Обобщите имеющиеся выводы каждого заключения;

б) прокомментируйте соответствие (несоответствие) представленных данных имеющимся требованиям;

в) опишите основные возникшие вопросы, и в каком объеме они должны быть решены;

г) выделите важные вопросы, подлежащие рассмотрению расширенным составом экспертов уполномоченной экспертной организации для обсуждения;

д) определите и укажите, какая информация должна быть отражена в ОХЛП препарата и в заключении;

е) какие ключевые выводы (или неопределенности) должны входить в обзор соотношения «риск-польза»?.

4.11.1.1. Конкретные вопросы для обсуждения

- Влияние лекарственного препарата на пациента: дайте описание каких-либо ограничений в базе данных по безопасности в отношении предлагаемой целевой группы населения.

- Как выводы (или сведения об отсутствии информации) отраженны в ОХЛП? Убедитесь в соответствии данных сведениям, указанным в Краткой характеристике лекарственного препарата (например, в зависимости от обстоятельств, разделы 4.3 Противопоказания, 4.4 Особые указания, 4.7 Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механические средства 4,8 Нежелательные эффекты, 4,9 Передозировка) и, что вся информация в Краткой характеристике лекарственного препарата была подвергнута надлежащей экспертизе и научному анализу.

- Описание профиля безопасности лекарственного препарата и изученной степени безопасности.

- Соответствует ли профиль безопасности прогнозированному профилю безопасности на этапе доклинических исследований и

известным классам эффектов?

- В применимых случаях опишите соответствующие аспекты безопасности, специфичные для применения препарата у детей по возрастным группам. Свяжите эти данные с рекомендациями, приведенными в Краткой характеристике лекарственного препарата. Имеются ли какие-либо конкретные (серьезные) НПР и (или) требования к мониторингу?

- Достаточны ли данные долгосрочного исследования? Укажите наличие каких-либо неподтвержденных данных, подлежащих подтверждению после выдачи регистрационного удостоверения, и отражено ли это в ОХЛП. Необходимость в проведении дополнительных исследованиях (контрольных мероприятиях) после выдачи регистрационного удостоверения?

- В отношении биоаналогов-биосимиляров в однозначной форме отразите сравнительный характер полученных результатов исследования с выбранным эталонным лекарственным препаратом.

4.11.2. Выводы по клинической безопасности

В данном разделе должно быть предоставлено краткое заявление о выводах, которые можно сделать на основании рассмотрения документации по исследованию клинической безопасности (например, наиболее частые неблагоприятные реакции на лекарственное средство и другие существенные вопросы, касающиеся безопасности).

5. Фармаконадзор

5.1. Система фармаконадзора

Обратите внимание на то, что будущий держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить наличие и надлежащее функционирование системы фармаконадзора до размещения продукта на рынке и в течение всего периода его продаж.

Заявитель представил документы, в которых приведено подробное описание системы фармаконадзора. Представлено заявление, подписанное заявителем и квалифицированным специалистом по фармаконадзору с указанием того, что заявитель пользуется услугами квалифицированного специалиста, ответственного за обеспечение фармаконадзора и располагает необходимыми средствами для уведомления о каких-либо нежелательных реакциях, которые могут быть обнаруженны либо на территории ЕАЭС, либо в других странах.

5.1.1. Ключевые вопросы для рассмотрения экспертом по оценке:

- Представлены ли различные элементы системы, указанные в Надлежащей практике фармаконадзора ЕАЭС, и если нет, то насколько обосновано их отсутствие? В надлежащем ли порядке рассмотрены отсутствующие элементы системы или элементы, указанные как запланированные для внедрения (подлежащие внедрению до размещения продукта на рынке) и подлежат ли они включению в перечень объектов последующих контрольных мероприятий – насколько реалистичны данные обязательства).
- Является ли данный продукт первым продуктом, который компания планирует размещать на рынке, и какова степень его готовности?
- Если это не первый продукт, имеются ли сведения, касающиеся проблемных вопросов соблюдения необходимых норм в индивидуальных отчетах о безопасности или периодических отчетах по безопасности применения других препаратов - иными словами, имеются ли признаки ненадлежащего функционирования системы, применяемой компанией?
- Имеются ли данные предыдущих инспекций системы фармаконадзора, в частности, свидетельствующих о наличии проблем,

или такие данные отсутствуют (как правило, это применимо в отношении ближайшего будущего, но с течением времени теряет свою актуальность)?

- Можно ли судить об описанной системе фармаконадзора, как о системе, способной проводить обработку прогнозируемого объема отчетов по безопасности в отношении данного препарата, или же она кажется «слишком маломасштабной» для обеспечения такой обработки? Характеризуется ли препарат более высоким показателем соотношения «риска-польза» в сравнении с предыдущими препаратами владельца регистрационного удостоверения?
- Включает ли в себя организация деятельности компании сложный комплекс субподрядчиков и партнеров по лицензированию и т.д., то есть систему с множеством подразделений (нередко это самые слабые стороны организационного процесса)?
- Претерпела ли компания недавнее слияние?
- Характеризуется ли лицензионная деятельность высокой специфичностью в отношении препарата (что подразумевает отсутствие проверок, даже если речь идет о хорошо организованных компаниях (субподрядчиках))?
- Является ли данная информация описанием существующей системы или системы, внедрение которой планируется при допуске препарата для реализации на рынке? - Это будет, скорее всего, применимо в отношении первых продуктов, или совершенно новых, либо разных лицензионных соглашений.
- Представляет ли собой данное описание значительные изменения в существующей системе?
- Организована ли у субподрядчиков работа квалифицированного специалиста? Если так, то свидетельствуют ли

какие-либо признаки, что данный субподрядчик оказывает влияние на систему фармаконадзора?

- Есть ли другая информация, ставящая под сомнение соответствие описанной системы имеющимся требованиям (например, информация, полученная из других органов, известные проблемы в отношении конкретного подрядчика, программное обеспечение...)?
- Рекомендована ли для проведения инспекция системы фармаконадзора вскоре после допуска препарата на рынок с целью устранения некоторых из указанных несоответствий?
- Другие, возникающие вопросы

В содержание отчета могут быть включены следующие заявления:

<Заявитель представил документы, в которых изложено подробное описание системы фармаконадзора. Заявление для фармаконадзора, подписанно заявителем и уполномоченным лицом, при этом в нем указано, что заявителю предоставляются услуги уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, и предоставлены необходимые средства для извещения о любой нежелательной реакции, возникающей в Евразийском экономическом союзе, либо в третьей стране.>

<Эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, удовлетворяет требованиям и представляет надлежащее доказательство того, что заявителю предоставляются услуги уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, и имеются необходимые средства для извещения о любой предполагаемой нежелательной реакции, возникающей в Евразийском экономическом союзе, либо в третьей стране.>

Если, с другой стороны, в описании системы фармаконадзора имеются нерешенные вопросы, которые необходимо решить и выполнить до допуска лекарственного препарата к реализации на

рынке, то они должны быть указаны в качестве вопросов в Перечне вопросов и (или) в качестве объектов последующих контрольных мероприятий в модуле сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности». При обнаружении недостатков в описании системы фармакологического надзора или при отсутствии квалифицированного специалиста и средств сообщения о побочных реакциях, в зависимости от серьезности недостатков в содержание отчета должен быть включен один из следующих пунктов.

<Эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, имеет следующие недостатки: <перечень недостатков.>.

<С учетом того, что недостатки устраняются до того, как заявитель выводит лекарственный препарат на рынок, уполномоченная экспертная организация может считать, что система фармаконадзора будет соответствовать требованиям. Прежде чем препарат поступит на рынок, заявитель должен представить убедительные данные, что система фармаконадзора принята и функционирует>

5.2. План управления рисками

К 80 дню Эксперт должен выполнить первую общую оценку заявки вместе с выявлением каких-либо серьезных проблемных вопросов в Плане управления рисками. Для оказания помощи и предоставлении рекомендации эксперту может быть выделен специалист с области фармаконадзора какие-либо конкретные вопросы и проблемы, определенные в процессе критической оценки досье, которые могли бы повлиять на План управления рисками. Сюда входят определенные выводы по доклинической безопасности, недостаточность досье по клинической фармакологии, потенциальные риски безопасности, выявленные из данных клинических испытаний и т.д. На этом этапе особенно важно идентифицировать проблемы

безопасности (важные выявленные риски, важные потенциальные риски, важную недостающую информацию). Это тем более важно, если данные вопросы не были описаны заявителем в досье и, следовательно, вряд ли будет отражены в Плане управления рисками.

Полученные рекомендации включаются в проект Перечня вопросов, предоставляемых после подачи Заявления на регистрацию. Важно отметить, что данные рекомендации могут содержать предлагаемые вопросы по Плану управления рисками, подлежащие добавлению в Перечень вопросов.

Перечислите вопросы и проблемы, выявленные в процессе общей оценки заявки, и подлежащие рассмотрению при оценке Плана управления рисками.

6. Список использованной литературы

7. Перечень вопросов, предложенных <Экспертом>

7.1. Классификация замечаний:

«Критические замечания» — замечания, которые делают невозможным регистрацию лекарственного препарата. Теоретически, одно критическое замечание может включать в себя несколько вопросов, в этом случае следует использовать ненумерованные списки и подзаголовки. Критическое замечание должно быть понятно и четко изложено. Для этого могут потребоваться подробные комментарии со ссылками на подходящие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства).

В идеальном случае, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа (мер), ожидаемых от заявителя.

«Прочие замечания» — замечания, которые могут повлиять на предложенные заявителем условия регистрации и информацию о лекарственном препарате (ОХЛП, ЛВ, маркировку). Прочие замечания

необходимо устранить на предрегистрационном этапе, в противном случае в регистрации может быть отказано.

В целях компиляции возражений и рекомендации заинтересованных групп при составлении перечня необходимо, в целом, использовать подзаголовки.

Данный перечень замечаний необходимо продублировать в модуле «Обзорном модуле» экспертного отчета.

«Рекомендации» содержат замечания эксперта (условия), не препятствующие регистрации лекарственного препарата, которые могут быть учтены после регистрации препарата, и включены (изменены) в рамках процедуры внесения изменений.

8. Рекомендованные экспертом условия, выполнение которых необходимо после получения заявителем регистрационного удостоверения и утверждения ОХЛП

Сведения, содержащиеся в данном разделе, также должны быть специально рассмотрены в соответствующем разделе модуля сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности», (например, конкретные замечания по информации о продукте).

«Консультации с пользователями» относительно читаемости Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

Заявитель должен предоставить результаты оценки читаемости Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, проведенной с участием целевых групп пациентов («Консультации с пользователями») или обосновать отказ от проведения таких консультаций. Пожалуйста, для получения дополнительной информации относительно требований, представления и оценки результатов «Консультации с пользователями», см. соответствующие документы Союза.

Во всех случаях необходимо определить и указать (см. «Обзор»), были ли «Консультации с пользователями» относительно читаемости Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства фактически проведены или предусмотрены, либо определить и указать обоснованность отказа от проведения таких консультаций.

В случае проведения «Консультации с пользователями» относительно читаемости Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и включения ее результатов в заявку, Эксперты должны включать оценку результатов «Консультации с пользователями» в свои отчеты о проведении оценки, а также заключение об общей читаемости Инструкции по медицинскому применению.

Любые возможные несоответствия или замечания (вопросы) должны быть включены в Перечень вопросов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 16

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЁТ

об оценке безопасности, эффективности и качества

ОБЗОР

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

_____

(Активное вещество)

_____

Заявка № _____ дата _____

Заявитель: _____

Дата отчета: _____

СОДЕРЖАНИЕ

I РЕКОМЕНДАЦИЯ 4
II ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА 4
II.1 Постановка задачи 4
II.2 О препарате 4
II.3 Общие замечания по представленному досье 4
II.4 Общие замечания по соблюдению требований Надлежащей производственной практики (GMP), Надлежащей лабораторной практики (GLP), Надлежащей клинической практики (GCP) и согласованных этических принципов 5
III НАУЧНЫЙ ОБЗОР И ОБСУЖДЕНИЕ 6
III.1 Аспекты качества 7
III.2 Доклинические аспекты 8
III.3 Клинические аспекты 8
IV ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗЫ И РИСКА 10
V РЕКОМЕНДУЕМЫЕ УСЛОВИЯ ВЫДАЧИ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ 11
V.1 Условия выдачи регистрационного удостоверения 11
V.2 Общая характеристика лекарственного препарата 11
V.3 Листок-вкладыш и пользовательское тестирование 11
V.4 Маркировка 11
VI ПРИЛОЖЕНИЕ 12
РУКОВОДСТВО ПО ПРОВЕРКЕ КАЧЕСТВА ДОКУМЕНТАЦИИ И ЧЕК-ЛИСТ ДЛЯ АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ 12

ТИТУЛЬНАЯ СТРАНИЦА

Наименование препарата в Референтном государстве (РГ)	
МНН (или общеизвестное наименование) активного вещества	
Фармакотерапевтическая группа (код АТХ)	
Форма (-ы) выпуска и дозировка (-и)	
Регистрационный номер	
Референтное государство (РГ)	
Государства признания	
Наименование владельца регистрационного удостоверения и адрес в государствах признания (ГП)	
Наименование и адрес производителя (-ей) дозированной формы выпуска Наименование и адрес производителя (-ей), ответственного за выпуск серии в обращение на территории ЕАЭС	
Дата первого регистрационного удостоверения	
Номер(-а) регистрационного удостоверения в ГП	
Контактное лицо в ГП	**Ф.И.О.** Тел.: E-mail:
Ф.И.О. экспертов, проводивших оценку	**Качество**: **Ф.И.О.** Тел.: E-mail: **Доклиническая оценка**: **Ф.И.О.** Тел.: E-mail: **Клиническая оценка**: **Ф.И.О.** Тел.: E-mail:

I РЕКОМЕНДАЦИЯ

На основе анализа данных по качеству, безопасности и эффективности, СП сочла возможным утвердить заявку на <наименование препарата>, для лечения <показание>. Регистрационное удостоверение для реализации препарата в стране выдано <дата>.

II ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

II.1 Постановка задачи

Обоснование по препарату: эпидемиология, основные особенности течения заболевания и текущая терапия.

Примечание: данный раздел не применим в отношении заявок на генерики.

II.2 О препарате

Механизм действия.

Фармакологическая классификация.

Заявленные показания и рекомендации по применению (в том числе стратегия управления возможным риском) и дозировка.

Специальные фармакологические аспекты, если есть, например, новый способ введения и т.д.

II.3 Общие замечания по представленному досье

Укажите вид заявки на получение регистрационного удостоверения, включая ссылку на правовое основание заявки.

Если это целесообразно, то конкретизируйте в данном разделе ключевые аспекты досье в соответствии с правовым основанием.

Укажите, считается ли активное вещество новым или нет.

Для заявок, подаваемых на основании разделов 14.4 и 15.2 Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы на территории Союза (упрощенное досье): в данном разделе необходимо представить документ Модуля 1.5.1 с кратким обобщением оснований и фактов, используемых для демонстрации того, что применение веществ, входящих в состав лекарственного препарата, хорошо изучено, имеет приемлемый уровень безопасности и признанную эффективность. Необходимо привести чёткое научное обоснование допустимости отказа от некоторых исследований, которые обычно проводятся в своей стране.

Для заявок, подаваемых для воспроизведенных лекарственных препаратов: в данном разделе необходимо представить документ Модуля 1.5.2 с кратким обобщением

оснований и фактов, используемых для демонстрации того, что лекарственный препарат практически эквивалентен зарегистрированному оригинальному препарату.

Укажите, предоставил ли заявитель план управления рисками, если это применимо.

Представьте программу клинической разработки препарата и приведите соответствующие комментарии с точки зрения предложенных показаний к применению и дозировки (если это применимо).

Укажите, проводилось ли и если да, то когда, Научное консультирование, а также выполнил ли заявитель полученные рекомендации.

Укажите, соблюдены ли заявителем требования документов, утвержденных Комиссией Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Укажите наличие и необходимость разработки применения в педиатрии, а также других специальных популяциях (люди пожилого возраста, мужчины/женщины, этнические меньшинства).

II.4 Общие замечания по соблюдению требований Надлежащей производственной практики (GMP), Надлежащей лабораторной практики (GLP), Надлежащей клинической практики (GCP) и согласованных этических принципов

<ГП подтверждено соблюдение принятых стандартов Надлежащей производственной практики (GMP) в отношении данного препарата на всех участках, ответственных за его производство и упаковку. <,за исключением…. Необходимо провести инспекцию данного участка, поскольку…… >

<Для производственных участков на территории … ГП приняты копии действующих разрешений на производство, выданные инспекционными компетентными органами в качестве подтверждения соблюдения принятых стандартов GMP на этих участках.>

<Для производственных участков… приняты копии действующих сертификатов соответствия GMP по результатам удовлетворительных инспекционных отчётов, писем об устранении несоответствий по результатам корректирующих действий или об

обмене информацией, направленных инспекционными компетентными органами (или теми странами, с которыми ЕАЭС заключено Соглашение о взаимном признании на их территориях), в качестве подтверждения соблюдения принятых стандартов GMP на таких участках.>

Укажите то, что целесообразно в соответствии с положениями модулей предварительной оценки.

Следует отдельно указать, есть ли необходимость в проведении каких-либо инспекций и если да, то в отношении чего именно (Надлежащей производственной практики, Надлежащей лабораторной практики и/или Надлежащей клинической практики).

В случае необходимости проведения одной или более инспекций, приведите ссылку на подробную информацию в разделах по Надлежащей производственной практике, Надлежащей лабораторной практике или Надлежащей клинической практике в соответствующих отчётах по качеству, доклиническим или клиническим испытаниям.

Потребность в проведении инспекции необходимо указать в соответствующей части разделов III и V настоящего документа.

III НАУЧНЫЙ ОБЗОР И ОБСУЖДЕНИЕ

В данном разделе может быть использована информация из параграфов «общие заключения экспертов по оценке …» Приложений 6-8. Соответствующие параграфы приведены в конце соответствующих частей Приложений 6-8. Эксперт по оценке может, по своему усмотрению, скопировать и вставить или вписать эти параграфы под соответствующими заголовками далее.

В любом случае необходимо чётко выделить все важные обнаружения по каждой части предварительной оценки, рассмотреть основания оценки соотношения пользы и риска, рекомендации СП, а также вопросы, поставленные перед заявителем.

Необходимо достаточно подробно изложить данную главу, чтобы в последующем использовать её для подготовки Открытого отчёта по оценке лекарственного препарата.

Для заявок на воспроизведенные лекарственные средства:

Если используется референтный препарат, то РГ необходимо чётко указать, основано ли обоснование на применение данного препарата на собственных материалах или данных, предоставленных по запросу другим государством – членом Союза.

Если ОХЛП воспроизведенного препарата отличается от краткой характеристики оригинального препарата, то отчёт об оценке должен содержать данные, обосновывающие соответствующие изменения.

Если ОХЛП референтного препарата утверждена в ЕАЭС, то эту ОХЛП необходимо использовать для лекарственных средств с одним и тем же активным веществом и формой выпуска, если не указано иное.

III.1Аспекты качества

Лекарственное вещество

<Химико-фармацевтическая документация и Общее резюме по качеству в отношении <наименование препарата> имеют приемлемое качество с точки зрения действующих нормативных требований.>

<Контрольные тесты и спецификации по лекарственному веществу препарата выполнены надлежащим образом.>

<В отношении лекарственного вещества проведены испытания стабильности. Никаких существенных изменений каких-либо параметров не выявлено. Предлагаемый срок проведения повторных испытаний <...> обоснован.>

Лекарственный препарат

<Разработка препарата описана, выбор вспомогательных веществ обоснован и их функции объяснены.>

<Спецификации к препарату охватывают надлежащие параметры для данной лекарственной формы. Представлена валидация аналитических методик. Проведён анализ партий на сериях <номер>. По результатам анализа партий готовые препараты соответствуют требованиям предложенных спецификаций.>

<Условия при испытаниях стабильности соответствуют правилам по проведению испытаний стабильности Международной конференции по гармонизации (ICH). Контрольные тесты и спецификации лекарственного вещества препарата выполнены надлежащим образом.>

<Предлагаемый срок хранения в течение <количество> месяцев при <указать условия хранения> для лекарственного препарата считается приемлемым.>

Укажите то, что целесообразно в соответствии с положениями модулей предварительной оценки.

Может быть добавлена следующая информация:

- Общая информация о результатах испытаний на растворимость;
- Заявление о том, что использованные активные ингредиенты и вспомогательные вещества являются хорошо известными и имеют надлежащее фармакопейное качество.

- Заявление о сертификате стабильности активного вещества, выданном Европейским директоратом по качеству лекарственных средств и здравоохранения (EDQM).

III.2Доклинические аспекты

В заявлении на воспроизведенные препараты речь, как правило, идёт о существующих веществах. При проведении доклинической оценки необходимо сосредоточить внимание на новой информации. Доклиническую оценку допускается не проводить только в тех случаях, когда препарат можно отнести к категории хорошо изученных, как в РГ, так и в ГП, а также в случае отсутствия новых данных по результатам доклинических исследований. Однако, при появлении новых данных доклинических исследований, например, в отношении беременности и лактации, интервала QT и т.д., способных повлиять на ОХЛП, должна быть проведена новая доклиническая оценка.

«Библиографические» заявления – заявки «не полного досье». Здесь необходимо рассмотреть данные доклинических исследований. В отчёте об оценке необходимо указать имеют ли значение представленные исследования/литературные публикации для лекарственного препарата. Если некоторые исследования не проводились, то необходимо привести чёткое научное обоснование отказа от таких исследований, исходя из критериев «хорошо изученного медицинского применения» Приложении 1.

Фармакология

Фармакокинетика

Токсикология

III.3Клинические аспекты

Заявление на воспроизведенные препараты:

Для лекарственных средств системного действия в данном разделе следует осветить необходимость в проведении исследований биоэквивалентности, или привести соответствующее обоснование отсутствия значимости или необходимости таких исследований. Здесь необходимо обобщить заключения по оценке этих исследований.

В конфиденциальном приложении (не подлежащем раскрытию заявителю) необходимо указать полный состав и спецификацию референтного препарата, использованного в исследованиях биоэквивалентности, чтобы заинтересованные государства – члены Союза смогли провести сравнение с данными по препаратам, разрешённым к реализации на их территории.

Здесь необходимо привести обоснование использования референтного препарата.

Если ОХЛП отличается от оригинального препарата, используемого для сравнения, то отчёт по оценке должен содержать данные, обосновывающие соответствующие изменения.

«Библиографические» заявки – заявки «не полного досье». Здесь необходимо рассмотреть данные клинических исследований.

Фармакокинетика

Фармакодинамика

Клиническая эффективность

Клиническая безопасность

Система фармаконадзора

<Заявитель/предполагаемый будущий Владелец регистрационного удостоверения представил подписанную пояснительную записку по системе фармаконадзора Заявителя/предполагаемого будущего Владельца регистрационного удостоверения (изменение типа IA/<X>). РГ считает Пояснительную записку приемлемой, при условии полного соответствия досье по системе фармаконадзора требованиям, предусмотренным в в модуле по Надлежащей практике фармаконадзора.>

План управления рисками (ПУР)

Вставьте итоговую таблицу (-ы) предлагаемых мероприятий в области фармаконадзора и минимизации рисков в отношении опасных факторов.

<ПУР утверждён>

Если ПУР предоставлен в ранее использовавшемся формате, то он должен быть предоставлен в новом формате вместе с данными по нежелательным лекарственным реакциям на 60-й день процедуры.

Периодически обновляемый отчёт по безопасности лекарственного средства (ПООБ)

<Владелец регистрационного удостоверения должен предоставить первый периодически обновляемый отчёт по безопасности для данного препарата в течение {xx} месяцев после его регистрации. В последующем Владелец регистрационного удостоверения должен

предоставлять периодически обновляемые отчёты по безопасности для данного препарата.>

IV ОЦЕНКА СООТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗЫ И РИСКА

Обобщите основные выводы и вопросы по оценке (подробная информация должна быть приведена в основных разделах по качеству, эффективности и безопасности, соответственно). Интегрируйте эти аспекты при рассмотрении соотношения пользы и риска для определённых популяций.

Включите данные по доклинической и клинической безопасности, обязательствам в период после регистрации, а также рассмотрите любые аспекты «управления рисками», способные оказать влияние на оценку соотношения пользы и риска.

В оценку соотношения пользы и риска необходимо также включить следующие аспекты, если это применимо (взятые из регистрационного досье в формате Общего технического документа):

1. Соблюдение требования руководящих документов Евразийской экономической комиссии и Экспертного комитета при Евразийской экономической комисии.
2. Диапазон оптимальной дозировки и режим дозирования.
3. Эффективность и безопасность в субпопуляциях (например, для пациентов определённого возраста, пола, расовой принадлежности, степени работы органов, тяжести заболевания и генетического полиморфизма).
4. Известные и потенциальные механизмы лекарственного взаимодействия.
5. «Сигналы» по безопасности, имеющие отношение, например, к канцерогенному действию, тератогенному действию, удлинению интервала QT или подозрениям на гепатотоксичность.
6. Использование суррогатных конечных точек для эффективного действия, когда токсичность серьёзна.
7. Проверка рассмотрения всех вопросов по безопасности в плане фармаконадзора (если он предоставлен).
8. Безопасное и/или эффективное применение препарата предполагает потенциальные трудности при выборе подходок к управлению, предусматривающих специальную врачебную экспертизу или обучение пациентов.
9. Проверка учёта «рисков и неопределённостей» в условиях выдачи регистрационного удостоверения, в составе информации о препарате, последующих контрольных мероприятиях или плане управления рисками.
10. Проверка наличия достаточной информации для характеристики соотношения пользы и риска от применения препарата, по сравнению с надлежащей признанной схемой лечения, если таковая имеется. Подлежит рассмотрению в соответствующем порядке.

Кроме того, необходимо рассмотреть данные по детям или любые планы развития по педиатрическому применению.

Если это уместно, то в данный раздел необходимо включить информацию и данные оценки биоэквивалентности для заявок на воспроизведенные препараты. Необходимо осветить выбор референтного препарата.

V РЕКОМЕНДУЕМЫЕ УСЛОВИЯ ВЫДАЧИ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

V.1 Условия выдачи регистрационного удостоверения

Правовой статус

Необходимо заключение РГ о предлагаемом порядке отпуска лекарственного препарата.

Меры последующего контроля

Специальные обязательства

В настоящем разделе необходимо указать условия выдачи регистрационного удостоверения, если это применимо:

V.2 Общая характеристика лекарственного препарата

V.3 Листок-вкладыш и пользовательское тестирование

V.3.1 Листок-вкладыш

V.3.2 Оценка пользовательского тестирования

РГ необходимо включить оценку пользовательского тестирования, если таковая имеется, с применением соответствующего Приложения Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу и чек-листа для анализа результатов пользовательского тестирования. В противном случае необходимо указать, предусмотрено ли пользовательское тестирование, или привести обоснование приемлемости его отсутствия.

<Оценка пользовательского тестирования приведена в прилагаемом Руководстве по проверке качества документации и Чек-листе для анализа результатов пользовательского тестирования.> или <Заявитель указал, что тест на читаемость будет проведён в течение периода приостановления времени: РГ согласно с этим.>

V.4 Маркировка

VI ПРИЛОЖЕНИЕ

РУКОВОДСТВО ПО ПРОВЕРКЕ КАЧЕСТВА ДОКУМЕНТАЦИИ И ЧЕК-ЛИСТ ДЛЯ АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛЬЗОВАТЕЛЬСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Настоящее руководство разработано в целях предоставления практической информации о порядке оценки отчётов пользовательского тестирования, основанных на методе тестирования читаемости. Это не исключает предоставления и оценки отчётов пользовательского тестирования на основе других методов, отличных от вышеуказанного.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

Наименование лекарственного препарата:	
Наименование и адрес заявителя:	
Наименование компании, проводившей пользовательское тестирование:	
Тип заявки на получение регистрационного удостоверения:	
МНН:	
Фармакотерапевтическая группа (код АТХ):	
Терапевтические показания:	

Полный отчёт пользовательского тестирования предоставлен ☐ да ☐ нет

Сводный отчёт предоставлен ☐ да ☐ нет

В случае сводного отчёта, многократные вспомогательные исследования, в принципе, являются неприемлемыми.

Однако для одного препарата допускается 3 процедуры вспомогательных исследований, например, первая – по научному содержанию, вторая – по изделию, и последняя – по макету компоновке листка-вкладыша.

- Основания для связующего тестирования, исходя из обоснования:

☐ дополнения для одного и того же способа введения

☐ ссылка на тест лекарственного препарата того же класса

☐ ссылка на тест с такими же вопросами по безопасности
☐ другое _____

Обоснование связующего тестирования приемлемо? ☐ да ☐ нет
(Если полный отчёт пользовательского тестирования или сводный отчёт не предоставлен, то необходимо привести обоснование.)
Обоснование непредставления отчёта приемлемо? ☐ да ☐ нет
(Примеры причин, не считающихся приемлемым обоснованием отсутствия пользовательского тестирования, приведены далее:
- введение только в больничных условиях;
- введение только медицинским специалистом;
- соответствие шаблонам документов по проверке качества;
- изученное применение препарата в течение длительного времени.

Причины *[мнения экспертов относительно приемлемости или неприемлемости обоснования/сводного отчёта – оценка обоснования/сводного отчёта]*

_____
_____
_____
_____
_____
_____

1 ТЕХНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

1.1 Набор

Опрошенная популяция приемлема? ☐ да ☐ нет

Комментарии/дополнительная информация_____

Правила в отношении набора

При оценке методов набора необходимо учитывать следующие моменты:

- Метод набора хорошо определён? Очевидно ли, что при формировании тестовой группы был проявлен серьёзный подход? (например, с точки зрения таких параметров как пол, возраст, образование, опыт в отношении лекарственных препаратов, существующая информация о жалобах и т.д.)

- Каким образом проводился набор тестовой группы? Это «наивные» пользователи или пациенты, пациенты или специалисты по уходу за больными?

- Есть ли ясность, относительно того, сколько людей принимали участие в

тесте/раундах тестирования?

- Количество людей является достаточным? (ЛВ необходимо протестировать как минимум в 2 раундах при участии 10 человек в каждом)

1.2 Вопросник

Количество вопросов _____ является достаточным? ☐ да ☐ нет
Вопросы охватывают важные аспекты (безопасность) ЛВ? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

Правила в отношении вопросника

При оценке вопросника необходимо учитывать следующие моменты:

- Заявителем приведена основная информация по безопасному применению?
- Охватывают ли вопросы основную информацию и следующие аспекты:
- Общее впечатление от листка-вкладыша;
- «Диагностическая» часть ЛВ (то есть вопросы, направленные на проверку способности участников быстро и легко найти конкретную информацию в каждом разделе ЛВ, а также способности правильно понять эту информацию; основное внимание в вопроснике необходимо уделить безопасности и правильному применению лекарственного препарата, а также пониманию участниками информации по обеспечению безопасного применения – должно быть обеспечено рассмотрение ключевых вопросов по безопасности);
- Такие аспекты как дизайн и макет ЛВ.
  - Количество вопросов является достаточным? (слишком малым или слишком большим, например, 12-15)
  - В вопросах затрагиваются аспекты «изложения»? Могут ли респонденты легко понять содержание читаемого ими текста?
  - Вопросы предполагают развёрнутый или предопределённый ответ? При опросе респондентов следует избегать закрытых вопросов с очевидными ответами, повышающими вероятность получения положительных результатов. Необходимо использовать открытые вопросы, не являющиеся наводящими и расположенные в случайном порядке, для демонстрации использования пациентами ЛВ. Следует избегать вопросов, предполагающих элемент самооценки (например: «по вашему мнению», «понятен ли параграф X?»). Необходимо использовать вопросы, требующие развёрнутых ответов (например: «каковы побочные реакции при применении данного лекарственного препарата?»).

1.3 Временные аспекты

Время, предоставленное для ответа на вопросы, приемлемо? ☐ да ☐ нет
Продолжительность интервью приемлема? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

Правила в отношении временных аспектов

При оценке временных аспектов необходимо учитывать следующие моменты:

- Понятно ли, сколько времени длился тест?

- Является ли время, предоставленное респондентам для ответа на вопросы, адекватным? Сколько времени длилось интервью? [Во избежание утомления участников, тест необходимо разработать таким образом, чтобы его продолжительность не превышала 45 минут.]

1.4 Процедурные аспекты

Раунды тестирования, включая пилотный раунд _____

Комментарии (дополнительная) информация_____

Правила в отношении процедурных аспектов

При оценке процедурных аспектов необходимо учитывать следующие моменты:

- Тест построен на различных раундах? (необходимо не менее двух раундов с участием 10 человек в каждом: поскольку это интерактивный процесс, то может потребоваться провести больше раундов для соблюдения критериев успешности; предварительно можно провести пилотный тест (с участием 3-6 человек), чтобы убедиться в том, что вопросы понятны и основные несоответствия устранены до начала тестирования. После внесения изменений ЛВ необходимо протестировать с участием 10 человек. Однако в отдельных случаях один раунд тестирования также может считаться достаточным и приемлемым.)

Удовлетворительным результатом тестирования для вышеописанного метода является ситуация, когда 90% грамотных взрослых людей способны найти запрошенную информацию в ЛВ, при этом 90% из них могут продемонстрировать понимание этой информации, то есть не менее 81% участников отвечают правильно на каждый вопрос.

- Используются ли этапы внесения изменений между раундами тестирования для обеспечения максимальной читаемости?

- Интервьюеры используют сценарии или демонстрацию вживую (например, для повышения эффективности тестирования, если это целесообразно)?

1.5 Аспекты интервью

Интервью проведено структурированым (организованным) способом? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

Правила в отношении аспектов интервью

При оценке аспектов интервью необходимо учитывать следующие моменты:

- Инструктору (-ам), проводящему (-им) тест, даны чёткие указания? (например, относительно того, как получить больше информации от тестирования потребителей, допустимо или недопустимо оказывать им помощь и т.д.)

- Лица, проводящие интервью, позволяют респондентам показать, где в листке-

вкладыше можно найти необходимую информацию о медицинском препарате?
- Они просят респондентов дать ответ своими словами, не полагаясь на память?

2 ОЦЕНКА ОТВЕТОВ

2.1 Система оценки

Качественная оценка ответов приемлема? ☐ да ☐ нет
Методология оценки соответствует минимуму требований? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

Правила в отношении системы оценки

При анализе системы оценки необходимо учитывать следующие моменты:

- Оценка основана на чек-листе, охватывающим 3 основные области:

Респонденты смогли:

⇒ ***найти*** *информацию (например, респондент может легко найти информацию о дозировке?)*

⇒ ***понять*** *информацию (например, респондент может рассказать своими словами, какой должна быть правильная дозировка и как необходимо принимать препарат?)*

⇒ ***применить*** *информацию (например, «представьте, что вы попали в ситуацию X и произошло Y, что вы должны сделать?»)*

2.2 Система рейтинга вопросов

Количественная оценка ответов приемлема? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация__

Правила в отношении системы рейтинга вопросов

При оценке системы рейтинга вопросов необходимо учитывать следующие моменты:

- Как оцениваются ответы?

Например: 1= нет ответа, 2= неправильный ответ, 3= неполный ответ, 4= неоднозначный ответ, 5= полный и правильный ответ.

3 ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Данные должным образом фиксируются и документируются? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

Правила в отношении обработки данных

При оценке обработки данных необходимо учитывать следующие моменты:

- Запись данных ведётся понятно?

- Способ записи данных является удовлетворительным?

- Данные обработаны удовлетворительно? (например, понятно каким образом устные оценки трансформированы в различные категории ответов?)

- Эксперту предоставлены листки-вкладыши, использованные во время тестирования (различных раундов тестирования) пациентов?

- Изменения в ЛВ объяснены (обоснованы)? Понятно, какое из замечаний участников теста не принято во внимание и почему?

4. АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА

4.1 Оценка диагностических вопросов

Методология соответствует Приложению Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу? ☐ да ☐ нет

В целом, каждый вопрос отвечает критерию 81% правильных ответов? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

4.2 Оценка макета и дизайна

Общие принципы дизайна Приложению Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу соблюдены? ☐ да ☐ нет

Текст изложен на языке понятном для пациентов? ☐ да ☐ нет

По макету легко ориентироваться? ☐ да ☐ нет

Применение схем приемлемо? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

Правила в отношении аспектов качества

При оценке аспектов качества необходимо учитывать следующие моменты:- *Отчёт полный?*

- В отчёте чётко разграничены количественные и качественные результаты?

- Название лекарственного препарата и соответствующей компании указаны чётко?

- Исходя из правил ЕС, по «диагностическим» вопросам (см. пункт 1.2) набрано удовлетворительное количество баллов?

- Респонденты считают макет и дизайн листка-вкладыша удовлетворительным?

Особое внимание необходимо уделить следующим вопросам:

Стиль изложения (простота языка, краткость предложений, использование подпунктов)

Гарнитура шрифта (размер шрифта, использование курсива/подчеркивания, строчных и заглавных букв)

Макет (расстояние, свободное место, контрастность, выравнивание текста по левому полю, колонки)

Заголовки (одинаковое расположение, выделение)

Использование цвета (текущий, адекватный контраст)

- Необходимо провести пользовательское тестирование пиктограмм, поскольку, как известно, пациенты в них слабо ориентируются.

- Респонденты сталкиваются с трудностями при поиске и правильном применении (если это уместно) информации, приведённой в ЛВ?

5. КАЧЕСТВО ДИАГНОСТИКИ/ОЦЕНКИ

Какие-либо слабые стороны в ЛВ выявлены? ☐ да ☐ нет
Слабые стороны надлежащим образом устранены? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

Правила в отношении качества диагностики/оценки

При оценке аспектов качества диагностики/оценки необходимо учитывать следующие моменты:

- Результаты (насколько это возможно) соотносятся с фактическими частями текста?

- Сделана попытка пояснить, что проблемы читателей возникают в связи с некоторыми особенностями, присущими этим частям (например, что-то было трудно найти из-за неудачно выбранного заголовка; или отрывок был непонятен из-за использования формы двойного отрицания; или трудно было правильно применить конкретную информацию из-за непонятного значения некоторых терминов)?

- После второго раунда выполнен пересмотр?

- Слабые стороны по результатам первого раунда чётко определены и надлежащим образом устранены? (например, вопросы, по которым получены низкие баллы, обусловили изменение ЛВ и внесение стилистических изменений для улучшения читаемости или исключение избыточной и вводящей в замешательство информации)

- Понятно, какие отрывки были пересмотрены, каким образом это сделано и на основании каких наблюдений по результатам первого раунда?

- Понятно, какие наблюдения и почему были проигнорированы при осуществлении пересмотра?

- Изменения были протестированы и действительно улучшили читаемость?

6. ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Главные задачи пользовательского тестирования достигнуты? ☐ да ☐ нет
Заключение заявителя верно? ☐ да ☐ нет

Общее впечатление от методологии ☐ положительное
☐ отрицательное

Общее впечатление от структуры листка-вкладыша ☐ положительное
☐ отрицательное

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (РЕЗЮМЕ) _____
_____
_____
_____

Правила в отношении заключения по результатам тестирования

В данном разделе необходимо изложить общее мнение относительно проведённого пользовательского тестирования и читаемости (качества) ЛВ *[для использования в итоговом отчёте полный текст отчёта об оценке результатов пользовательского тестирования может быть приложен в справочных целях]*

При подготовке заключения необходимо учитывать следующие моменты:

Задачи:

1. Отразить в окончательном варианте ЛВ результаты тестирования пациентов и учесть их потребности, с целью безопасного и эффективного использования ими лекарственного препарата.

2. Провести оценку читаемости ЛВ.

3. Выявить проблемы, связанные с изложением и содержанием информации.

4. Описать возможные изменения в листке-вкладыше для улучшения его читаемости.

- Из отчёта должно быть ясно, на каких результатах теста основаны те или иные заключения.

- Необходимо проанализировать, соответствуют ли заключения тестирования результатам или, учитывая фактические результаты, рисуют слишком благоприятную картину.

- Следует проанализировать насколько ясно, кратко, хорошо и структурировано изложены заключения?

- Следует отметить, были ли учтены рекомендации и заключения пациентов также при пересмотре текста листка вкладыша.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 17

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

Форма

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЛП-№ (XXXXXX)-(YY-ZZ)
(Номер регистрационного удостоверения)

В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств, утвержденными Советом Евразийской экономической комиссии, настоящее регистрационное удостоверение выдано:

1	Наименование держателя регистрационного удостоверения	
2	Адрес держателя регистрационного удостоверения	
3	Дата регистрации	
4	Дата истечения срока действия регистрационного удостоверения	
5	Дата подтверждения регистрации (перерегистрации)	
6	Дата внесения изменений (переоформления) в регистрационное удостоверение	
7	Дата регистрации в референтном государстве	

и подтверждает, что лекарственный препарат зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению на территории

_____

(государство – член Евразийского экономического союза)

Информация о зарегистрированном лекарственном препарате

8	Торговое наименование лекарственного препарата	
9	Международное непатентованное наименование, или общепринятое (группировочное) наименование, или химическое наименование активной фармацевтической субстанции (при отсутствии МНН)	
10	Лекарственная форма	
11	Дозировка(-и)	
12	Форма(-ы) выпуска	
13	Состав лекарственного препарата	

Информация о производителе лекарственного препарата (названия и адреса производственных площадок, участвующих в процессе производства лекарственного препарата)

№	**Стадия производства (все участники производственного процесса)**	**Название организации**	**Адрес производственной площадки**
1.	Производство готовой лекарственной формы		
2.	Первичная упаковка		
3.	Вторичная упаковка		
4.	Выпускающий контроль качества		

Приложение: на ___л.

Руководитель уполномоченного органа (или уполномоченное лицо) Подпись М.П.

Форма приложения к регистрационному удостоверению лекарственного препарата для медицинского применения

Приложение № ___ к
регистрационному удостоверению
лекарственного препарата для
медицинского применения
№ _____

Особые условия регистрации лекарственного препарата

Ограничения применения лекарственного препарата, установленные в ходе регистрации лекарственного препарата	Обязательства держателя регистрационного удостоверения, подлежащие выполнению в рамках «регистрации на условиях»	Сроки выполнения обязательств и наложенных ограничений для держателя регистрационного удостоверения, установленные при регистрации лекарственного препарата

Руководитель уполномоченного органа (или уполномоченное лицо) Подпись М.П.

П Р А В И Л А
заполнения регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения

1. Регистрационное удостоверение – документ, подтверждающий факт регистрации лекарственного препарата для медицинского применения в рамках Союза (далее регистрационное удостоверение), заполняется уполномоченным органом государства – члена Союза, осуществившего регистрацию лекарственного препарата для медицинского применения в рамках Союза, в соответствии с настоящими Правилами (далее – уполномоченный орган) по единой форме.

2. Регистрационное удостоверение составляется на русском языке с использованием электронных печатающих устройств и в случае наличия соответствующего требования в законодательстве государства – члена Союза – на государственном языке этого государства – члена Союза, в котором находится уполномоченный орган, оформивший такой документ. В случае составления указанных документов на русском языке и государственном языке одного из государств – членов Союза такие документы заполняются на двусторонних бланках, каждая сторона из которых соответствует одному из языков.

Регистрационное удостоверение относится к документам строгой отчетности, бланк должен быть изготовлен типографским способом, иметь степени защиты в соответствии с законодательством соответствующего государства – члена Союза.

При необходимости название производителя, его место нахождения (юридический адрес), название и юридический адрес держателя регистрационного удостоверения могут быть указаны (продублированы) с использованием букв латинского алфавита.

3 **Номер регистрационного удостоверения**.

Регистрационный номер формируется в следующем порядке:

ЛП-№(XXXXXX)-(YY-ZZ)

1 2 3 4

где:

1 Позиция «ЛП» – лекарственный препарат:

2 Позиция «№(XXXXXX)» – единый шестизначный порядковый номер регистрационного удостоверения, присвоенный референтным государством – членом Союза (присваивается автоматически из единого реестра лекарственных средств, зарегистрированных в рамках Союза).

3 Позиция «YY» – статус государства – члена Союза в процессе экспертизы и регистрации лекарственного препарата: «РГ» – референтное государство; «ГП» – государство признания.

4 Позиция «ZZ» – двухбуквенный код государства – члена Союза в соответствии с международным стандартом ISO 3166-1-2013 «Коды для представления названий стран и их подразделений. Часть 1. Коды стран»: Республика Армения – AM; Республика Беларусь – BY; Республика Казахстан – KZ; Кыргызская Республика – KG; Российская Федерация – RU.

4. В поле 1 – указывается полное наименование держателя регистрационного удостоверения.

5. В поле 2 – указывается юридический адрес держателя регистрационного удостоверения, включая страну.

6. В поле 3 – указывается дата регистрации в формате ДД.ММ.ГГГГ, являющаяся датой принятия решения уполномоченным органом государств – членов Союза о регистрации лекарственного препарата.

7. В поле 4 – указывается дата истечения срока действия регистрационного удостоверения в формате ДД.ММ.ГГГГ, исчисляющаяся от даты регистрации лекарственного препарата референтным государством.

8. В поле 5 – указывается дата подтверждения регистрации (перерегистрации) в формате ДД.ММ.ГГГГ, исчисляющаяся от даты регистрации лекарственного препарата референтным государством.

9. В поле 6 – указывается дата внесения изменений (переоформления) регистрационного удостоверения в формате ДД.ММ.ГГГГ.

10. В поле 7 – указывается дата регистрации лекарственного препарата в референтном государстве.

11. Подтабличные строки заполняются указанием наименования государства – члена Союза, на территории которого разрешено медицинское применение данного лекарственного препарата.

12. В поле 8 – указывается торговое наименование лекарственного препарата в соответствии с разделом III.1 Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

13. В поле 9 – указывается международное непатентованное наименование активной фармацевтической субстанции (далее – МНН), при отсутствии МНН используют общепринятые (группировочные) наименования, а в случае их отсутствия – наименования по химической номенклатуре ИЮПАК (IUPAC). Для комбинированных лекарственных препаратов используют соответствующее общепринятое (группировочные наименования), которое будет представлять перечисление МНН и (или) группировочных наименований через знак «+» в алфавитном порядке. В случае, если фармакологическая

активность одного или нескольких активных компонентов напрямую не обуславливает фармакологический эффект лекарственного препарата, а является вспомогательной, то наименование такого компонента(-ов) указывается в квадратных скобках в конце общепринятого (группировочного наименования) вне зависимости от алфавитного порядка.

14. В поле 10 – указывают наименование лекарственной формы, руководствуясь номенклатурой лекарственных форм Евразийского экономического союза, для наборов (комплектов) указывают наименование лекарственной формы каждого из компонентов набора (комплекта).

15. В поле 11 – указывают дозировку каждой единицы лекарственной формы. Для комбинированных лекарственных препаратов дозировку каждого компонента лекарственной формы указывают, разделяя знаком «+» в порядке, соответствующем общепринятому (группировочном) наименованию. Указание дозировки (дозировок) должно совпадать со сведениями, приведенными в нормативном документе по качеству лекарственного препарата.

16. В поле 12 – указывают форму выпуска лекарственного препарата с указанием вида первичной и вторичной упаковки и количества лекарственной формы (числа доз) в них, а также комплектности. Указания должны совпадать с информацией, приведенной в нормативном документе по качеству лекарственного препарата.

17. В поле 13 – приводят состав лекарственного препарата с указанием количественного содержания активных фармацевтических субстанций и перечисления качественного состава вспомогательных веществ. Указание должно совпадать со сведениями, приведенными в нормативном документе по качеству лекарственного препарата.

18. В поле 14 – приводят указание срока годности лекарственного препарата в виде соответствующего временного промежутка словесно цифровым способом (1 год, 2 года, 3 года и т.п.). Указание срока годности должно совпадать со сведениями, приведенными в нормативном документе по качеству лекарственного препарата.

19. Таблица «Информация о производителе лекарственного препарата (названия и адреса производственных площадок, участвующих в процессе производства лекарственного препарата)» заполняется с указанием фактических адресов расположения каждой из производственных площадок в соответствии со сведениями, указанными в разделе 3.2.Р.3 «Процесс производства лекарственного препарата» регистрационного досье.

Таблица должна содержать информацию о производственных площадках по всему циклу производства лекарственного препарата, включая производственные площадки, участвующие в производстве растворителей, разбавителей и иных участниках производственного процесса, обеспечивающих получение готового лекарственного препарата. Информация о таких производственных площадках вносится в соответствующие поля под каждой стадией производственного цикла.

В каждом поле таблицы указываются все участники процесса, имеющие отношение к данной стадии производственного цикла. Если на какой либо стадии производственного процесса в производстве лекарственного препарата принимают участие несколько производственных площадок, в форме регистрационного удостоверения производят добавление строк в таблицу в количестве, соответствующем числу участников производственного процесса.

20. В приложении к регистрационному удостоверению при наличии особых условий регистрации лекарственного препарата

приводится таблица «Особые условия регистрации лекарственного препарата» – заполняется в отдельном приложении к регистрационному удостоверению. В левом поле таблицы указываются ограничения для применения лекарственного препарата, в центральном поле – дополнительные обязательства, которые следует выполнить держателю регистрационного удостоверения, в правом поле – срок выполнения обязательств и наложенных ограничений в формате ДД.ММ.ГГГГ.

Приложение является неотъемлемой частью регистрационного удостоверения. Каждый лист Приложения должен быть пронумерован, на нем проставляются регистрационный номер регистрационного удостоверения, должность, подпись, фамилия, имя, отчество руководителя (уполномоченного лица) уполномоченного органа, выдавшего регистрационное удостоверение, заверяется печатью уполномоченного органа.

21. Поле Руководитель уполномоченного органа, подпись, печать – заполняется собственноручно, использование факсимиле вместо подписи не допускается.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 18

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

ФОРМА ЗАМЕЧАНИЙ ОТ ГОСУДАРСТВА ПРИЗНАНИЯ

ВИД ПРОЦЕДУРЫ ☐ **ПРОЦЕДУРА ВЗАИМНОГО ПРИЗНАНИЯ**
☐ **ДЕЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ ПРОЦЕДУРА**

1 День	
2 Замечания от	

Заявление №:	
Дата:	
Наименование лекарственного препарата:	
Активная фармацевтическая субстанция(и)	
Дозировка(и) или концентрация(и):	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Заявитель Представитель заявителя	

<государство – член Союза> согласно с общим заключением референтного государства и готово выдать регистрационное удостоверение на *<заявляемый на регистрацию лекарственный препарат>*.

или:

<государство – член Союза> считает, что применение данного препарата связано с серьёзным потенциальным риском для здоровья населения (см. далее) и в настоящее время не готово выдать регистрационное удостоверение.

2 Серьёзный потенциальный риск для здоровья населения

2.1 Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) и маркировка

Развернутые возражения, с обоснованиями и перекрестными ссылками на страницы регистрационного досье, нормативных документов, научных руководств, публикаций, экспертных заключений прилагаемых к форме

2.2 Модуль 3 — Качество

Развернутые возражения, с обоснованиями и перекрестными ссылками на страницы регистрационного досье, нормативных документов, научных руководств, публикаций, экспертных заключений прилагаемых к форме

2.3 Модуль 4 — Доклинические исследования

Развернутые возражения, с обоснованиями и перекрестными ссылками на страницы регистрационного досье, нормативных документов, научных руководств, публикаций, экспертных заключений прилагаемых к форме

2.4 Модуль 5 — Клинические исследования

Развернутые возражения, с обоснованиями и перекрестными ссылками на страницы регистрационного досье, нормативных документов, научных руководств, публикаций, экспертных заключений прилагаемых к форме

3 Замечания для ответа

3.1 Модуль 1 — Замечания, имеющие отношение к заявлению, общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) и маркировке (включая наименование препарата)[1]

Привести перечень замечаний для ответа, разделив их на группы: критические замечания и прочие замечания.

3.2 Модуль 3 — Качество

Привести перечень замечаний для ответа, разделив их на группы: критические замечания и прочие замечания.

3.3 Модуль 4 — Доклинические исследования

Привести перечень замечаний для ответа, разделив их на группы: критические замечания и прочие замечания.

3.4 Модуль 5 — Клинические исследования

Привести перечень замечаний для ответа, разделив их на группы: критические замечания и прочие замечания.

4 Практическая информация для заявителя

Пожалуйста, примите во внимание, что любые ответы, направляемые по электронной почте, необходимо посылать на наш общий электронный адрес @ , а не на какие-либо личные адреса. Предельный

[1] Пожалуйста, примите во внимание, что для заявок, подаваемых для генерических и биоаналоговых лекарственных средств, когда в качестве референтного препарата выступает разрешённый к реализации препарат на рынке Союза, важно направить замечания в отношении наименования препарата на как можно более раннем этапе.

размер электронного сообщения составляет 2 Мб. Необходимо также направить копию на бумажном носителе по следующему адресу <адрес>[2].

Ф.И.О. менеджера проекта
контактного лица в государстве-члене Союза

✉
☎
💻

Ф.И.О. экспертов по оценке (если применимо):

Качество (Модуль 3):
✉
☎
💻

Доклинич. исследования (Модуль 4):
✉
☎
💻

Клинические исследования (Модуль 5):
Фармакокинетика
✉
☎
💻

Эффективность и безопасность
✉
☎
💻

[2] Будет вписан в соответствии с требованиями каждого государства-члена Союза.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 19

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

ПРАВИЛА
внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата для медицинского применения

I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1. Предмет и сфера применения

1.1.1. Настоящее Приложение устанавливает правила внесения изменений в регистрационное досье (условия регистрации) (далее - внесение изменений) лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в Евразийском экономическом союзе (далее – Союзе) в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правила) или подвергающихся процедуре приведения в соответствие с требованиями Союза.

1.1.2. Настоящее Приложение не распространяется на трансферы регистрационных удостоверений от одного держателя регистрационного удостоверения (далее – держатель) другому.

1.1.3. Раздел II применяется к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов (далее – условия регистрации), осуществленной в соответствии с разделами V.II и VI Правил регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения в рамках процедуры взаимного признания и децентрализованной процедуры регистрации, а также к изменениям

условий регистрации лекарственных препаратов, зарегистрированных в нескольких государствах – членах Союза и прошедших (проходящих) процедуру приведения в соответствие согласно разделу XIII Правил.

1.1.4. Раздел III применяется исключительно к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов, зарегистрированных в одном государстве – члене Союза (референтном государстве) в соответствии с разделом V.I Правил, а также к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов, зарегистрированных в одном государстве – члене Союза и прошедших (проходящих) процедуру приведения в соответствие согласно разделу XIII Правил.

1.1.5. Раздел IV применяется к изменениям условий регистрации, указанным в пунктах 1.1.3 и 1.1.4 настоящего Приложения.

1.1.6. Правила проведения экспертизы лекарственного препарата при внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата для медицинского применения приведены в Приложении 20 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза.

1.2. Определения

В целях настоящего Приложения используются следующие определения:

1.2.1. «изменение условий регистрации» лекарственного препарата или «изменение регистрационного досье» (далее – изменение) означает любое изменение:

a. документов и данных, указанных в Приложении I к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза;

б. условий принятия решения о регистрации лекарственного препарата для медицинского применения, включая общую характеристику лекарственного препарата и любые условия, обязательства или ограничения, влияющие на регистрацию лекарственного препарата или изменения маркировки или листка-вкладыша, обусловленные изменением общей характеристики лекарственного препарата;

1.2.2. «Незначимое изменение IA типа» – изменение, которое оказывает минимальное влияние на качество, безопасность и эффективность зарегистрированного лекарственного препарата, или не оказывает его вовсе.

1.2.3. «Значимое изменение II типа» – изменение, которое, не являясь изменением, упомянутым в пункте 1.2.4, может оказать значительное влияние на качество, безопасность или эффективность зарегистрированного лекарственного препарата.

1.2.4. «Изменение, требующее новой регистрации» или «расширение регистрации» – изменения, перечисленные в Дополнении I и удовлетворяющие условиям, описанным в нем.

1.2.5. «Незначимое изменение IB типа» – изменение, не подпадающее под определения изменений IA, II типов и расширения регистрации.

1.2.6. «Заинтересованное государство – член Союза» – государство – член Союза, уполномоченный орган которого зарегистрировал рассматриваемый лекарственный препарат;

1.2.7. «Соответствующий орган» – уполномоченный орган (экспертная организация) каждого заинтересованного государства – члена Союза;

1.2.8. «Неотложное ограничение в целях безопасности» – промежуточное изменение условий регистрации в силу появления новых сведений, относящихся к безопасному применению лекарственного препарата.

1.3. Классификация изменений

1.3.1. К каждому изменению, не являющемуся расширением регистрации лекарственного препарата, применяется классификация, установленная в Дополнении II.

1.3.2. Изменение, не являющееся расширением регистрации лекарственного препарата, и классификационную принадлежность которого невозможно определить, применяя правила, установленные настоящим Приложением с учетом рекомендаций, составленных согласно разделу 1.5, является по умолчанию изменением IB типа.

1.3.3. В порядке исключения из пункта 1.3.2, изменение, не являющееся расширением регистрации лекарственного препарата, и классификационную принадлежность которого невозможно определить, применяя правила, установленные настоящим Приложением, является значимым изменением II типа в следующих случаях:

а. по запросу заявителя при подаче заявления на внесение изменения;

б. если уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства после консультации с уполномоченными органами (экспертными организациями) государств признания или уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при регистрации лекарственного препарата только в этом государстве – члене Союза после оценки уведомления в соответствии с пунктом 2.2.2 или 3.2.2 соответственно и с учетом положений раздела 1.5 настоящего Приложения, принимает решение, что изменение

оказывает значительное влияние на качество, безопасность или эффективность зарегистрированного лекарственного препарата.

1.3.4. Подробная классификация изменений приводится в Дополнении V.

1.4. Обновление настоящего Приложения

1.4.1. Евразийская экономическая комиссия обязана регулярно обновлять настоящее Приложение в соответствии с актуальными научными данными.

1.5. Рекомендации по неклассифицированным изменениям

1.5.1. До подачи заявления на внесение изменения, классификация которого в настоящем Приложении отсутствует, заявитель вправе запросить рекомендацию по классификации изменения у уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

1.5.2. Рекомендация, упомянутая в пункте 1.5.1, не должна противоречить настоящему Приложению. Уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства необходимо в течение 45 календарных дней после получения запроса от заявителя направить рекомендацию заявителю, остальным государствам – членам Союза и Экспертному комитету по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии (далее – Экспертный комитет) в электронном и (или) бумажном виде. 45-дневный период, может быть продлен еще на 45 календарных дней, если уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства сочтет необходимым проконсультироваться с Экспертным комитетом.

1.5.3. До экспертизы изменения, классификация которого в настоящем Приложении отсутствует, уполномоченный орган (экспертная организация) заинтересованного государства – члена Союза

вправе запросить у Экспертного комитета рекомендацию относительно классификации такого изменения.

1.5.4. Рекомендация, упомянутая в пункте 1.5.3, не должна противоречить настоящему Приложению. Экспертному комитету необходимо ее представить в течение 45 календарных дней после получения запроса от заинтересованного уполномоченного органа (экспертной организации) и направить заявителю и соответствующим уполномоченным органам государств – членов Союза.

1.5.5. В целях обеспечения согласованности рекомендаций, подготовленных уполномоченными органами (экспертными организациями) и Экспертным комитетом в соответствии с пунктами 1.5.1 и 1.5.3 Евразийская экономическая комиссия должна публиковать такие рекомендации на своем официальном информационном ресурсе в сети Интернет, предварительно удалив все сведения, носящие конфиденциальный характер.

1.6. Изменения, приводящие к пересмотру информации о лекарственном препарате.

1.6.1. Если изменение приводит к пересмотру общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша, а также нормативного документа по качеству или изменению информации в регистрационном удостоверении лекарственного препарата, такой пересмотр считается частью этого изменения.

1.7. Группировка изменений

1.7.1. При уведомлении заявителем о нескольких изменениях или подаче нескольких заявлений о внесении изменений, в отношении каждого изменения в соответствии с разделом II или разделом 4.1.1 соответственно необходимо подать отдельное уведомление или досье на внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного

лекарственного препарата для медицинского применения (далее – досье на изменение).

1.7.2. В порядке исключения из пункта 1.7.1 применяются следующие правила:

а. при единовременном уведомлении об одинаковом(-ых) незначимом(-ых) изменении(-ях) IA типа условий регистрации одного или более лекарственных препаратов, держателем которых является одна и та же организация, все такие изменения допускается включить в одно уведомление (заявление) о внесении изменений, указанное в разделе 2.1 или разделе 3.1;

б. при единовременной подаче нескольких изменений условий регистрации одного и того же лекарственного препарата, все такие изменения допускается включить в одну подачу документов на внесение изменений, если все рассматриваемые изменения подпадают под одно из условий, перечисленных в Дополнении III;

в. при единовременной подаче нескольких изменений условий регистрации одного и того же лекарственного препарата, которые не подпадают ни под одно из условий, перечисленных в Дополнении III, все такие изменения допускается включить в одну подачу документов, если уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства после консультации с уполномоченными органами (экспертными организациями) заинтересованных государств признания (при необходимости) дает согласие на такую единую подачу.

1.7.3. Предоставление документов на внесение изменений, согласно подпунктам «б» и «в» пункта 1.7.2, должно производиться следующим образом:

а. единое уведомление о внесении изменений в соответствии с разделом 2.2, если, по меньшей мере, одно из изменений является

незначимым изменением IB типа и все изменения являются незначимыми;

б. единое заявление на внесение изменений в соответствии с разделом 2.3, если, по меньшей мере, одно из изменений является значимым изменением II типа и ни одно из изменений не является расширением регистрации;

в. единое заявление на внесение изменений в соответствии с разделом 4.1.1, если, по меньшей мере, одно из изменений является расширением регистрации.

II. Внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в более, чем одном государстве – члене Союза.

2.1. Процедура уведомления о внесении незначимых изменений IA типа.

2.1.1. При внесении незначимого изменения IA типа заявитель одновременно предоставляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств – членов Союза.

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в Дополнении IV. Такое уведомление необходимо подать в течение 365 календарных дней (12 месяцев) со дня реализации изменения, за исключением изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате,

согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо представить до реализации изменения.

2.1.2. Однако в отношении незначимых изменений, требующих немедленного уведомления, в целях непрерывного надзора за рассматриваемым лекарственным препаратом, уведомление необходимо подать немедленно после реализации изменения.

2.1.3. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство после оценки полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на изменение (уведомлению) посредством интегрированной системы.

В течение 30 календарных дней со дня получения уведомления соответствующие органы должны принять меры, указанные в разделе 2.4.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, в срок, не более 10 рабочих дней от срока, указанного в пункте 2.1.3., соответствующие уполномоченные органы размещают сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдают измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ

по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) вправе продлить срок, указанный в абзацах 1-3 настоящего пункта до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

2.2. Процедура уведомления о незначимых изменениях IB типа

2.2.1. Заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств – членов Союза.

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в Дополнении IV.

2.2.2. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок, не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство после оценки полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на внесение изменений (уведомлению) посредством интегрированной системы.

Если уведомление удовлетворяет требованиям, установленным в пункте 2.2.1 настоящего Приложения, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 30

календарных дней признает получение валидного уведомления, при необходимости проведя консультации с соответствующими органами государств признания.

2.2.3. Если в течение 30 календарных дней со дня получения уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не направляет заявителю в электронном или бумажном виде заключения о невозможности принятия уведомления и внесения данного изменения в регистрационное досье, уведомление признается принятым (одобренным) всеми соответствующими органами.

2.2.4. Если уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства принимается положительное решение об одобрении (принятии) уведомления, то уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства, принимаются меры, указанные в разделе 2.4 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, в срок не более 10 рабочих дней от срока, указанного в пункте 2.2.3., соответствующие уполномоченные органы размещают сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдают измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы вправе продлить срок, указанный в пункте 2.2.3-2.2.4 до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

2.2.5. Если, согласно заключению уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства, уведомление заявителя о внесении изменений не может быть принято (одобрено), уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен уведомить об этом заявителя и соответствующие органы государств признания в электронном или бумажном виде в срок, согласно пункту 2.2.3, указав основания для отрицательного заключения.

2.2.6. В течение 30 календарных дней со дня получения отрицательного заключения заявитель вправе повторно представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства дополненное досье на изменение (уведомление) в соответствии с заключением, указанным в пункте 2.2.5 настоящего Приложения.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 5 рабочих дней с даты подачи дополненного уведомления в референтное государство после оценки комплектности и полноты представленных материалов представляет дополненное досье на внесение изменений (уведомление) соответствующим органам государств признания через интегрированную систему.

2.2.7. Если заявитель не представляет дополненное уведомление в соответствии с пунктом 2.2.6 настоящего Приложения, уведомление

признается отклоненным всеми соответствующими органами, и принимаются меры, указанные в разделе 2.4 настоящего Приложения.

2.2.8. При подаче дополненного уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен рассмотреть вновь представленные документы и данные в срок, не более 30 календарных дней со дня получения, после чего принимаются меры, указанные в пункте 2.2.4 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, в срок, не более 10 рабочих дней от срока, указанного в пункте 2.2.8., соответствующие уполномоченные органы размещают сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдают измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) вправе продлить срок, указанный в абзацах 1-2 настоящего пункта до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

2.2.9. Настоящий раздел не применяется, если запрос на изменение IB типа подан в составе группы изменений, включающей изменение II типа и не содержащей расширения регистрации. В этом случае

применяется процедура экспертизы изменений, предусмотренная разделом 2.3.

2.2.10. Настоящий раздел не применяется, если запрос на изменение IB типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации. В этом случае применяется процедура, предусмотренная разделом 4.1.1.

2.3. Процедура экспертизы значимых изменений II типа

2.3.1. Заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств – членов Союза.

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в Дополнении IV.

При необходимости и по согласованию с экспертной организацией заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства образцы лекарственных препаратов, стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения лабораторных испытаний.

2.3.2. Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок экспертизы лекарственного препарата и процедуры внесения изменений, на представление недостающих материалов досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в случае непредставления материалов по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке установленном законодательством референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 14 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство после оценки полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с пунктом 2.3.1 обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на изменение посредством интегрированной системы.

Письменные консультации, в случае необходимости, между уполномоченными органами (экспертными организациями) референтного государства и государств признания осуществляются в электронном виде через интегрированную систему.

2.3.3. В течение не более 60 календарных дней со дня получения заявления на внесение изменений уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен подготовить проект экспертного отчета по оценке и проект решения по заявлению на внесение изменений, которые должны быть направлены в соответствующие органы государств признания в указанный срок в бумажном и (или) электронном виде.

2.3.4. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе сократить срок, указанный в пункте

2.3.3, учитывая срочность вопроса, или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений, заключающихся в модификации одобренных показаний к применению или включении новых показаний к применению, или группы изменений в соответствии с подпунктом «в» пункта 1.7.2 настоящего Приложения.

2.3.5. В течение срока, упомянутого в пунктах 2.3.3 и 2.3.4, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях предоставленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативную документацию по качеству или иные документы регистрационного досье).

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства направляет копию запросов заявителю в соответствующие органы государств признания по форме согласно приложениям №№ 6-8 к настоящим Правилам.

Срок предоставления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней.

Время предоставления заявителем документов по запросу уполномоченного органа или экспертной организации не входит в сроки проведения экспертизы и процедуры внесения изменений.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза и процедура внесения изменений прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства извещает заявителя

и соответствующие органы государств признания в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и электронном виде.

2.3.6. Не ограничивая положения раздела 2.6 и в течение 30 календарных дней со дня получения проекта экспертного отчета по оценке и проекта решения, указанных в пунктах 2.3.3 и 2.3.4, соответствующие органы государств признания принимают решение о признании или непризнании экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства и уведомляют об этом уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания не позднее 20 календарного дня после получения доступа к проекту отчета по оценке в случае необходимости направляет запрос заявителю и в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства по форме согласно приложению № 18 к настоящим Правилам.

Заявитель направляет ответ на запрос в уполномоченный орган (экспертную организацию) государств(а) признания и референтного государства в срок, не превышающий 90 календарных дней. Срок ответа заявителя на запрос не включается в общий срок проведения экспертизы и процедуры внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных уполномоченным органом (экспертной организацией) государства признания документов и данных, экспертиза и процедура внесения изменений в данном государстве признания прекращаются.

О принятом решении уполномоченного органа (экспертной организации) заявитель извещается в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения в электронном и бумажном виде.

2.3.7. Если в течение срока, указанного в абзаце 1 пункта 2.3.6, соответствующий орган государств признания не направляет заключение о невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, то решение должно рассматриваться в качестве принятого таким соответствующим органом.

2.3.8. Если в соответствии с пунктами 2.3.6 и 2.3.7 решение, упомянутое в пункте 2.3.7, признается всеми соответствующими органами, принимаются меры, указанные в разделе 2.4.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, в срок не более 10 рабочих дней от принятия решения об одобрении изменения, соответствующие уполномоченные органы размещают сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдают измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы вправе продлить срок, указанный в абзаце 1 настоящего пункта до 30 календарных дней в случае, если заявителем представлены групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

2.3.9. Настоящий раздел не применяется, если запрос на изменение II типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации лекарственного препарата. В этом случае применяется процедура, предусмотренная разделом 4.1.1.

2.4. Меры, необходимые для завершения процедур, предусмотренных разделами 2.3-2.5.

2.4.1. При ссылке на настоящий раздел уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен принять следующие меры:

а. уведомить заявителя и соответствующие органы государств признания об одобрении или отклонении изменения;

б. при отклонении изменения – уведомить заявителя и соответствующие органы государств признания об основаниях такого решения;

в. уведомить заявителя и соответствующие органы государств признания о необходимости изменения условий регистрации, указанных в подпункте «б» пункта 1.2.1, в связи с внесением изменения.

2.4.2. При ссылке на настоящий раздел каждый соответствующий орган при необходимости и в течение предельного срока, установленного разделом 4.2.1 (за исключением изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего Приложения), должен изменить решение о регистрации, указанное в подпункте «б» пункта 1.2.1, в соответствии с принятым изменением.

2.5. Рассмотрение в Экспертном комитете

2.5.1. Если уполномоченными органами одного или нескольких государств признания направлено заключение о невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной

организацией референтного государства, в соответствии с пунктами 4.1.2.9 и 2.3.6 – 2.3.7 настоящего Приложения, Экспертным комитетом в срок, не превышающий 60 календарных дней с даты направления соответствующими органами государств признания такого заключения, проводится процедура урегулирования разногласий в соответствии с порядком, установленным решением Комиссии.

2.5.2. Уполномоченный орган референтного государства и соответствующих государств признания отказывает во внесении изменений, если по результатам экспертизы лекарственного препарата и после проведения процедуры урегулирования разногласий в Экспертном комитете, Экспертным комитетом принята рекомендация об отказе во внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

III. ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПО НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОЦЕДУРЕ (ТОЛЬКО В РЕФЕРЕНТНОМ ГОСУДАРСТВЕ)

3.1. Процедура уведомления о внесении незначимых изменений IA типа.

3.1.1. При внесении незначимого изменения IA типа заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств – членов Союза, а также досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в Дополнении IV. Такое уведомление

необходимо подать в течение 365 календарных дней (12 месяцев) после реализации изменения, за исключением изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате, согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо представить до реализации изменения.

3.1.2. Однако в отношении незначимых изменений, требующих немедленного уведомления, в целях непрерывного надзора за рассматриваемым лекарственным препаратом, уведомление необходимо подать немедленно после реализации изменения.

3.1.3. В течение 30 календарных дней со дня получения уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства принимает меры, указанные в разделе 3.5 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, в срок, не более 10 рабочих дней от срока, указанного в пункте 3.1.3., уполномоченный орган референтного государства размещает сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдает измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе продлить срок, указанный в абзацах 1 и 2

настоящего пункта до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

3.2. Процедура уведомления о незначимых изменениях IB типа

3.2.1. Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государства – члена Союза, а также досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в Дополнении IV.

3.2.2. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство проводит оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с пунктом 3.2.1.

Если уведомление удовлетворяет требованиям, установленным в пункте 3.2.1, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение последующих 30 календарных дней подтверждает получение валидного уведомления.

3.2.3. Если в течение 30 календарных дней со дня получения уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) не направляет заявителю в электронном или бумажном виде заключения о невозможности принятия уведомления и внесения данного изменения в регистрационное досье, заключение признается принятым (одобренным) уполномоченным органом.

3.2.4. Если уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства принимается положительное решение об одобрении уведомления, то уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства принимаются меры, указанные в разделе 3.5 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, в срок, не более 10 рабочих дней от срока, указанного в пункте 3.2.3., уполномоченный орган референтного государства размещает сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдает измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе продлить срок, указанный в пунктах 3.2.3-3.2.4 до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

3.2.5. Если согласно заключению уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства, уведомление заявителя о внесении изменений не может быть одобрено, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет об этом заявителя в электронном или бумажном

виде в срок согласно пункту 3.2.3, указав основания для отрицательного заключения.

3.2.6. В течение 30 календарных дней со дня получения отрицательного заключения заявитель вправе повторно представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства дополненное досье на изменение в соответствии с заключением, указанным в пункте 3.2.5 настоящего Приложения.

3.2.7. Если заявитель не предоставляет дополненное уведомление в соответствии с пунктом 3.2.6 настоящего Приложения, уведомление признается отклоненным.

3.2.8. При подаче дополненного уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства рассматривает вновь представленные документы и данные в срок не более 30 календарных дней со дня его получения, после чего принимаются меры, указанные в разделе 3.5 настоящего Приложения.

3.2.9. Настоящий раздел не применяется, если запрос на изменение IB типа подан в составе группы изменений, включающей изменение II типа и не содержащей расширения регистрации. В этом случае применяется процедура экспертизы изменений, предусмотренная разделом 3.3.

3.2.10. Настоящий раздел не применяется, если запрос на изменение IB типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации. В этом случае применяется процедура, предусмотренная разделом 4.1.1.

3.3. Процедура экспертизы значимых изменений II типа

3.3.1. Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтого государства заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к Правилам на

бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государства – члена Союза, а также досье на изменение, содержащее элементы, указанные в Дополнении IV.

При необходимости и по согласованию с экспертной организацией заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства образцы лекарственных препаратов, стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения лабораторных испытаний.

3.3.2. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 14 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с пунктом 3.3.1.

Если заявление удовлетворяет требованиям, установленным в пункте 3.3.1, уполномоченный орган (экспертная организация) признает получение валидного заявления.

Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок экспертизы лекарственного препарата и процедуры внесения изменений, на представление недостающих материалов досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в случае

непредставления материалов по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке установленном законодательством референтного государства.

3.3.3. В течение не более 60 календарных дней со дня получения валидного заявления на внесение изменений, упомянутого в пункте 3.3.1, уполномоченный орган (экспертная организация) должен завершить экспертизу лекарственного препарата и подготовить экспертный отчет по оценке.

3.3.4. Уполномоченный орган (экспертная организация) вправе сократить срок, указанный в пункте 3.3.3, учитывая срочность вопроса, или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений, заключающихся в модификации одобренных показаний к применению или включении новых показаний к применению, или группы изменений в соответствии с подпунктом «в» пункта 3.4.2.

3.3.5. В отношении изменений, перечисленных в разделе 2 Дополнения I, срок экспертизы, указанный в пункте 3.3.3, составляет не более 90 календарных дней.

3.3.6. В течение срока, указанного в пунктах 3.3.3–3.3.5, уполномоченный орган (экспертная организация) вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях предоставленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативный документ по качеству или иные документы регистрационного досье).

Срок предоставления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней.

Время предоставления заявителем документов по запросу уполномоченного органа или экспертной организации не входит в сроки проведения экспертизы и процедуры внесения изменений.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза и процедура внесения изменений прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства извещает заявителя в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и электронном виде.

3.3.7. В течение 10 рабочих дней со дня завершения экспертизы принимаются меры, указанные в разделе 3.5.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, в срок, не более 10 рабочих дней со дня завершения экспертизы, уполномоченный орган референтного государства размещает сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдает измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченный орган вправе продлить срок, указанный в абзаце 2 настоящего пункта до 30 календарных дней в случае, если заявителем

представлены групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

3.3.8. Настоящий раздел не применяется, если запрос на изменение II типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации лекарственного препарата. В этом случае применяется процедура, предусмотренная разделом 4.4.1.

3.4. Группировка изменений, вносимых в регистрационные досье лекарственных препаратов, зарегистрированных исключительно в референтном государстве

3.4.1. При уведомлении о нескольких изменениях или подаче нескольких заявлений о внесении изменений, в отношении каждого изменения в соответствии с разделами 3.1, 3.2, 3.3 или 4.1.1 соответственно необходимо подать отдельное уведомление или досье на изменение.

3.4.2. В порядке исключения из пункта 3.4.1 применяется следующее:

а. при единовременном уведомлении одного и того же уполномоченного органа (экспертной организации) об одинаковом(ых) незначимом(ых) изменении(ях) IA типа условий регистрации одного или более лекарственных препаратов, держателем которых является одна организация, все такие изменения допускается включить в одно заявление на внесение изменений и уведомление, упомянутое в разделе 3.1;

б. при единовременной подаче одному и тому же уполномоченному органу (экспертной организации) нескольких изменений условий регистрации одного и того же лекарственного препарата, все такие изменения допускается включить в одно досье на

внесение изменений, если все рассматриваемые изменения подпадают под одно из условий, перечисленных в Дополнении III;

в. при единовременной подаче одному и тому же уполномоченному органу (экспертной организации) изменения(й) условий регистрации одного и того же лекарственного препарата, держателем которых является одна организация, не подпадающей под условия подпунктов «а» и «б», все такие изменения допускается включить в одно досье на изменение, если уполномоченный орган (экспертная организация) дает согласие на такую единую подачу.

3.4.3. Предоставление документов, указанное в подпунктах «б» и «в» пункта 3.4.2, производиться следующим образом:

а. единое уведомление (досье на изменение) в соответствии с разделом 3.2, если, по меньшей мере, одно из изменений является незначимым изменением IB типа и все изменения являются незначимыми;

б. единое заявление на внесение изменений в соответствии с разделом 3.3, если, по меньшей мере, одно из изменений является значимым изменением II типа и ни одно из изменений не является расширением регистрации;

в. единое заявление на внесение изменений в соответствии с разделом 4.1.1, если, по меньшей мере, одно из изменений является расширением регистрации.

3.5. Меры, необходимые для завершения процедур, предусмотренных разделами 3.1–3.3

3.5.1. При ссылке на настоящий раздел уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен(а) принять следующие меры:

а. уведомить заявителя о принятии (одобрении) или отказе в одобрении изменения;

б. при отказе в одобрении изменения – уведомить заявителя об основаниях такого решения;

в. при необходимости, в предельные сроки, установленные разделом 4.2.1, уполномоченный орган референтного государства должен внести изменения в решение о регистрации, указанное в подпункте «б» пункта 1.2.1, в соответствии с принятым изменением.

IV. ПРОЧИЕ АСПЕКТЫ

4.1. Специальные процедуры

4.1.1. Расширение регистрации

4.1.1.1. Заявление о расширении регистрации должно подвергаться экспертизе в соответствии с той же процедурой регистрации и экспертизы лекарственного препарата, что и первичная регистрация, к которой оно относится в соответствии с разделами V и VI Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

4.1.1.2. Расширение должно регистрироваться в соответствии с той же процедурой регистрации, что и первичное заявление о регистрации лекарственного препарата, к которому оно относится, либо должно включаться в это же регистрационное досье.

4.1.2. Процедура распределения обязанностей

4.1.2.1. В порядке исключения из пункта 1.7.1 и разделов 2.2 и 2.3, если незначимое изменение IB типа, значимое изменение II типа или группа изменений в случаях, предусмотренных подпунктом «б» пункта 1.7.2, не содержащей расширения регистрации, затрагивает несколько регистрационных досье лекарственных препаратов, принадлежащих

одному держателю, держатель таких регистрационных удостоверений вправе придерживаться процедуры, установленной пунктами 4.1.2.3–4.1.2.10.

4.1.2.2. В целях пунктов 4.1.2.3–4.1.2.10, под «референтным органом» понимается уполномоченный орган заинтересованного государства – члена Союза, назначенный Экспертным комитетом с учетом рекомендации держателя.

4.1.2.3. Заявитель одновременно предоставляет всем соответствующим органам заявление на внесение изменений, содержащее элементы, перечисленные в Дополнении IV, с указанием рекомендуемого референтного органа.

4.1.2.4. Если заявление на внесение изменений удовлетворяет требованиям, установленным в пункте 4.1.2.3, Экспертный комитет назначает референтный орган, и такой орган должен признать получение валидного заявления на внесение изменений.

4.1.2.5. Если выбранный референтный орган является уполномоченным органом референтного государства, не регистрировавший все лекарственные препараты, затронутые заявлением, Экспертный комитет вправе обратиться к иному соответствующему органу за содействием референтному органу в экспертизе такого заявления на внесение изменений.

4.1.2.6. Референтный орган составляет заключение о валидном заявлении на внесение изменений, указанном в пункте 4.1.2.3 в течение 60 календарных дней со дня признания получения валидного заявления на внесение изменений при незначимых изменениях IB типа и значимых изменениях II типа.

4.1.2.7. Референтный орган вправе сократить срок, указанный в пункте 4.1.2.6, учитывая срочность вопроса, или продлить его до 90

календарных дней в отношении изменений, заключающихся в модификации одобренных показаний к применению или включении новых показаний к применению.

4.1.2.8. В течение срока, указанного в пункте 4.1.2.6, референтный орган вправе потребовать от заявителя представления дополнительных данных в сроки, установленные таким референтным органом. В этом случае:

а. референтный орган должен уведомить остальные соответствующие органы о своем запросе дополнительных сведений;

б. до представления таких дополнительных сведений процедура приостанавливается;

в. референтный орган вправе продлить срок, указанный в пункте 4.1.2.6.

4.1.2.9. Референтный орган должен направить свое заключение о валидном заявлении заявителю и остальным соответствующим органам; не ограничивая положения пунктом 2.6 и в течение 30 календарных дней со дня получения заключения соответствующие органы должны одобрить такое заключение, уведомить референтный орган и соответствующим образом изменить рассматриваемые регистрационные досье.

4.1.2.10. В целях верификации валидности заявления на внесение изменений и составления заключения о валидном заявлении на внесение изменений по запросу референтного органа заинтересованные государства должны представлять сведения, относящиеся к затронутым изменением регистрационным досье.

4.1.3. Пандемическая ситуация по гриппу

4.1.3.1. В порядке исключения из разделов I, II и III при признании Всемирной организацией здравоохранения или Союзом пандемической

ситуации по гриппу соответствующие органы вправе в порядке исключения и временно принять изменение условий регистрации вакцины для профилактики гриппа человека в отсутствие определенных доклинических или клинических данных.

4.1.3.2. При принятии изменения согласно части 1 заявитель должен предоставить недостающие доклинические и клинические данные в предельный срок, установленный соответствующим органом.

4.1.4. Неотложные ограничения по безопасности

4.1.4.1. Если при возникновении риска для здоровья населения со стороны лекарственных препаратов для медицинского применения держатель по собственной инициативе вводит неотложные ограничения по безопасности, он должен немедленно уведомить об этом все соответствующие органы государств – членов Союза.

4.1.4.2. Если в течение 24 часов после получения сведений, упомянутых в пункте 4.1.4.1, соответствующий орган не направляет возражение, неотложные ограничения по безопасности считаются принятыми.

4.1.4.3. При возникновении риска общественному здоровью вследствие применения лекарственных препаратов для медицинского применения соответствующие органы вправе наложить на держателя неотложные ограничения по безопасности.

4.1.4.4. При введении держателем неотложного ограничения по безопасности или наложении его соответствующим органом, держатель в течение 14 рабочих дней со дня начала такого ограничения должен представить соответствующее заявление об изменении в регистрационное досье в уполномоченный орган (экспертную организацию).

4.2. Изменение регистрации лекарственного препарата и его реализация

4.2.1. Изменение регистрации лекарственного препарата

4.2.1.1. Изменение регистрации лекарственного препарата по результатам процедур, предусмотренных разделами II и III настоящего Приложения должны осуществляться:

а. при значимых изменениях II типа в течение 60 календарных дней после получения сведений, указанных в подпункте «в» пункта 2.4.1 и подпункте «а» пункта 3.5.1, при условии предоставления полного комплекта документов, необходимых для изменения регистрационного досье лекарственного препарата, уполномоченным органам (экспертным организациям) заинтересованных государств – членов Союза;

б. в остальных случаях – в течение 180 календарных дней после получения сведений, указанным в подпункте «в» пункта 2.4.1 и пункте «а» пункта 3.5.1, при условии предоставления документов, необходимых для изменения регистрационного досье, уполномоченным органам (экспертным организациям) заинтересованных государств – членов Союза.

4.2.1.2. При изменении решения о регистрации лекарственного препарата вследствие одной из процедур, предусмотренных разделами II, III и IV, соответствующий орган государства – члена Союза должен немедленно уведомить заявителя об изменении регистрации.

4.2.2. Реализация изменений

4.2.2.1. Реализацию незначимых изменений IA типа допускается осуществить в любое время до завершения процедуры, предусмотренной пунктами 2.1 и 3.1.

4.2.2.2. Если уведомление, затрагивающее одно или несколько незначимых изменений IA типа, отклонено, заявитель немедленно после получения сведений, упомянутых в подпункте «a» пункта 2.4.1 и подпункте «a» пункта 3.5.1, должен прекратить реализацию рассматриваемого(ых) изменения(й).

4.2.2.3. Реализацию незначимых изменений IB типа допускается осуществлять лишь в следующих случаях:

a. в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурами, предусмотренными разделом II, не ранее чем после уведомления уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства заявителя о том, что уполномоченным органом (экспертной организацией) принято уведомление согласно разделу 2.2 или, если уведомление считается принятым согласно пункту 2.2.3;

б. в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурами, предусмотренными разделом III, не ранее чем после уведомления соответствующим органом заявителя о том, что уполномоченным органом (экспертной организацией) принято уведомление согласно разделу 3.2 или, если уведомление считается принятым согласно пункту 3.2.3;

в. в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурой, предусмотренной разделом 4.2.1, не ранее чем после уведомления референтным органом заявителя о том, что заключение положительное.

Реализацию любых изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоявшего Приложения, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

4.2.2.4. Реализацию значимых изменений II типа допускается осуществлять лишь в следующих случаях:

а. в отношении изменений, представленных заявителем в соответствие с процедурами, предусмотренными разделом II, в течение 30 календарных дней со дня уведомления уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства заявителя о том, что принято изменение согласно разделу 2.3 при условии того, что документы, необходимые для изменения регистрационного досье лекарственного препарата, представлены соответствующим органам заинтересованных государств – членов Союза. Если в соответствии с разделом 2.6 начата процедура согласования, заявитель не должен реализовывать изменения до завершения процедуры согласования по рассматриваемому изменению.

б. в отношении изменений, представленных заявителем в соответствие с процедурами, предусмотренными разделом III, после уведомления соответствующим органом заявителя о том, что принято изменение согласно пункту 3.3;

в. в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурой, предусмотренной пунктом 4.1.2, в течение 30 календарных дней со дня уведомления референтным органом заявителя о том, что заключение положительное при условии того, что документы, необходимые для изменения регистрационного досье лекарственного препарата, представлены заинтересованным государствам – членам Союза, если в соответствии с разделом 2.6 не начата процедура согласования. Если в соответствии с разделом 2.6 начата процедура согласования, заявитель не должен реализовывать изменение до завершения процедуры согласования о принятии изменения.

Реализацию любых изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоявшего Приложения, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

4.2.2.5. Реализацию расширения регистрации лекарственных препаратов допускается осуществлять лишь после изменения соответствующим уполномоченным органом решения о регистрации и соответствующем уведомлении об этом заявителя.

4.2.2.6. Реализацию неотложных ограничений по безопасности и изменений, затрагивающих вопросы безопасности, допускается осуществлять в сроки, согласованные между заявителем и соответствующим органом.

4.2.2.7. В порядке исключения из пункта 4.2.2.6, реализацию неотложных ограничений по безопасности и изменений, затрагивающих вопросы безопасности, допускается осуществлять в сроки, согласованные между держателем (заявителем) и уполномоченным органом референтного государства после консультации с остальными соответствующими органами.

V. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. Непрерывный мониторинг

5.1.1. По запросу соответствующего органа заявитель должен немедленно представить все сведения, затрагивающие реализацию определенного изменения.

5.2. Пересмотр настоящего Приложения

5.2.1. Не позднее, чем через пять лет от со дня вступления в силу Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического

союза Экспертный комитет должен оценить применение настоящего Приложения в части классификации изменений в целях предложения необходимых изменений, направленных на адаптацию Дополнений I и II, в целях поддержания его в актуальном состоянии с учетом современных научных данных.

ДОПОЛНЕНИЕ I

Расширение регистраций

1. Изменения активной(ых) фармацевтической(их) субстанции(й):

а. замена активной фармацевтической субстанции, полученной путем химического синтеза, другой солью (эфиром, комплексом, производным) с той же активной частью молекулы действующего вещества при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;

б. замена другим изомером, другой смесью изомеров, смесью отдельных изомеров (например, рацемата на единственный энантиомер) при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;

в. замена биологической активной фармацевтической субстанции на другую с несколько измененной молекулярной структурой при отсутствии существенных различий по эффективности и (или) безопасности, за исключением изменений активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа человека.

г. модификации вектора, используемого для получения антигена или исходного материала, включая новый главный банк клеток из другого источника при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности.

д. новый лиганд или связывающий механизм радиофармацевтического лекарственного препарата при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности.

е. изменение экстрагента или соотношения растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности.

2. Изменения дозировки, лекарственной формы или пути введения:

а. изменение биодоступности;

б. изменение фармакокинетики, например, скорости высвобождения;

в. изменение или добавление новой дозировки (активности);

г. изменение или добавление новой лекарственной формы;

д. изменение или добавление нового пути введения[1].

[1] При парентеральном введении следует различать внутриартериальный, внутривенный, внутримышечный, подкожный и другие пути введения.

ДОПОЛНЕНИЕ II

Классификация изменений

1. Следующие изменения следует классифицировать в качестве незначимых изменений IA типа:

а. изменения исключительно административного характера, относящиеся к наименованию и контактным данным:

— Держателя, заявителя, представителя держателя и др.;

— производителя или поставщика любого исходного материала, реактива, промежуточного продукта, активной фармацевтической субстанции, используемых в процессе производства или в лекарственном препарате;

б. изменения, заключающиеся в исключении какой-либо производственной площадки, в том числе активной фармацевтической субстанции, промежуточного продукта или лекарственного препарата, упаковщика, производителя, ответственного за выпуск серии, производственной площадки, осуществляющей выпускающий контроль качества;

в. изменения, заключающиеся в незначимых изменениях одобренных физико-химических аналитических методик, если подтверждено, что обновленная методика, по меньшей мере, эквивалентна ранее использованной, проведена надлежащая валидация и ее результаты свидетельствуют, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей (заменяемой);

г. изменения, заключающиеся в изменении спецификаций активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества, или нормативного документа по качеству лекарственного препарата, осуществленные в целях соответствия обновленной

соответствующей статье Фармакопеи Союза или национальной фармакопеи государства – члена Союза, если изменение осуществлено исключительно в целях соответствия требованиям фармакопеи, а параметры спецификации или(нормативного документа по качеству на продукт-специфичные свойства не изменяются;

д. изменения, заключающиеся в смене упаковочного материала, не соприкасающегося с лекарственным препаратом, не влияющие на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата;

е. изменения, заключающиеся в ужесточении критериев приемлемости спецификации или нормативного документа по качеству, если такие изменения не являются следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации или нормативного документа по качеству, или неожиданных ситуаций, возникших в ходе производства.

2. Следующие изменения следует классифицировать в качестве значимых изменений II типа:

а. изменения, заключающиеся в добавлении нового показания к применению или модификации существующего;

б. изменения, заключающиеся в значимых модификациях общей характеристики лекарственного препарата, особенно в силу новых данных о качестве, результатов доклинических или клинических исследований, данных фармаконадзора;

в. изменения, заключающиеся в изменениях, превышающих диапазон, пределы или критерии приемлемости одобренных спецификаций или нормативного документа по качеству;

г. изменения, заключающиеся в значительных изменениях процесса производства, состава, спецификаций, нормативного документа по качеству или профиля примесей активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, которые могут значимым образом повлиять на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата;

д. изменения, заключающиеся в модификациях процесса производства или производственных площадок активной фармацевтической субстанции биологического лекарственного препарата;

е. изменения, заключающиеся во внедрении нового проектного поля или расширении ранее одобренного, если проектное поле разработано на основании соответствующих руководств Союза или международных научных руководств;

ж. изменения, заключающиеся в изменении активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа человека.

ДОПОЛНЕНИЕ III

Случаи группировки изменений, описанных в подпункте «б» пункта 1.7.2 и подпункте «б» пункта 3.4.2

1. Одним из изменений в группе является расширение регистрации.

2. Одним из изменений в группе является значимое изменение II типа, остальные изменения в группе являются следствием такого значимого изменения II типа.

3. Одним из изменений в группе является незначимое изменение IB типа, остальные изменения в группе являются следствием такого незначимого изменения IB типа.

4. Все изменения в группе являются исключительно изменениями административного характера общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша.

5. Все изменения в группе являются изменениями мастер-файла активной фармацевтической субстанции, мастер-файла вакцинного антигена или мастер-файла плазмы.

6. Все изменения в группе являются частью программы, направленной на улучшение процесса производства и качестве рассматриваемого лекарственного препарата или его активной(ых) фармацевтической(их) субстанции(й).

7. Все изменения в группе являются изменениями, влияющими на качество вакцины для профилактики пандемического гриппа человека.

8. Все изменения в группе являются изменениями в системе фармаконадзора.

9. Все изменения в группе являются следствием определенного неотложного ограничения по безопасности и поданы в соответствии с пунктом 4.1.4 настоящего Приложения.

10. Все изменения в группе относятся к исправлению сведений определенного класса в общей характеристике лекарственного препарата, маркировке или листке-вкладыше (например, добавление класс-специфичного предупреждения).

11. Все изменения в группе являются следствием экспертизы определенного периодического отчета по безопасности.

12. Все изменения в группе являются следствием пострегистрационного исследования, проведенного под надзором держателя.

13. Все изменения в группе являются следствием обязательства, наложенного уполномоченным органом государства – члена Союза при регистрации.

14. Все изменения в группе являются следствием регистрации на условиях.

ДОПОЛНЕНИЕ IV

Документы, предоставляемые заявителем в целях внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (досье на изменение)

1. Перечень всех регистрационных досье, затронутых уведомлением или заявлением на внесение изменений.

2. Описание всех поданных изменений, включая:

a. при незначимых изменениях IA типа – дату реализации каждого описанного изменения;

a. при незначимых изменениях IA типа, не требующих немедленного уведомления, описание всех незначимых изменений IA типа, реализованных за последние 365 календарных дней (12 месяцев), уведомления о которых ранее не подавались.

3. Все необходимые документы, указанные в Дополнении V, в отношении соответствующего изменения.

4. Описание взаимосвязи между изменениями, если изменение приводит к изменению или является следствием иных изменений условий той же регистрации лекарственного препарата.

5. Документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с законодательством государства – члена Союза.

6. Перечень заинтересованных государств – членов Союза с указанием референтного государства, если применимо.

ДОПОЛНЕНИЕ V

Классификация изменений в регистрационное досье лекарственного препарата

Изменения в регистрационное досье лекарственных препаратов классифицируются в соответствии с настоящим Дополнением на изменения, обусловленные:

А) административными изменениями;

Б) изменениями качества;

В) изменениями безопасности, эффективности и фармаконадзора;

Г) определенными изменениями мастер-файлов плазмы (МФП) и мастер-файлов вакцинного антигена (МФВА).

При классификации отдельных изменений настоящего Дополнения, рассматриваемое изменение следует кодировать, используя следующую структуру: X.N.x.n («код изменения»).

- X указывает на заглавную букву раздела Дополнения, в котором содержится изменение (например, А, Б, В или Г)
- N указывает на римскую цифру подраздела того раздела, в котором содержится изменение (например, I, II, III и т.д.)
- x указывает на букву в пункт подраздела, в котором содержится изменение (например, а, б, в и т.д.)
- n указывает на цифру подпункта, присвоенную в Дополнении отдельному изменению (например, 1, 2, 3 и т.д.).

В каждом разеделе настоящего Дополнения содержится:

- перечень изменений, классифицируемых в качестве незначимых изменений IA типа и значимых изменений II типа в соответствии с определениями раздела 1.2 Приложения 19 и

Дополнения II к Приложению 19. В нем также указано, какие из изменений IA типа требуют согласно пунктам 2.1.2 и 3.1.2 Приложения 19 немедленного уведомления;

– перечень примеров, которые следует рассматривать в качестве незначимых изменений IB типа. Согласно разделу 1.3 Приложения 19, эта категория присваивается по умолчанию. В этой связи настоящее Дополнение не предназначено для установления исчерпывающего перечня такой категории изменений.

В Дополнении V не рассматриваются расширения регистраций, поскольку они должным образом описаны в Дополнении I к Приложению 19. Все изменения, описанные в Дополнении I к Приложению 19, следует рассматривать в качестве расширений регистраций; все иные изменения не должны трактоваться в качестве таковых.

Если одно или несколько условий, установленных в настоящем Дополнении в отношении незначимых изменений IA типа, не выполняются, такое изменение допускается подать в качестве изменения IB типа («изменение IB типа по умолчанию»), если такое изменение в настоящем Дополнении или рекомендации, составленной в соответствии с разделом 1.5 Приложения 19, не трактуется в качестве изменения II типа, или если заявитель не сочтет, что изменения могут оказать значительное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата.

Если уполномоченный орган при рассмотрении заявления на внесение изменений сочтет, что изменение, поданное в качестве изменения IB типа по умолчанию, может оказать значительное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного

препарата, он вправе требовать от заявителя изменения заявления на внесение изменений и предоставления документов, подтверждающих данное изменение и отнесение его к изменению II типа.

В целях настоящего Дополнения термин «процедура испытания» (test procedure) имеет то же значение, что и «аналитическая методика» (analytical procedure), термин «пределы» (limits) – «критерии приемлемости» (acceptance criteria). Под «параметром спецификации» понимается показатель качества, в отношении которого устанавливаются аналитическая методика и критерии приемлемости, например, количественное определение, подлинность и содержание воды. Таким образом, добавление или исключение параметра спецификации включает соответствующую аналитическую методику и критерии приемлемости.

Если имеют место несколько незначимых изменений (например, одного и того же метода, процесса или материала) в одно и то же время или при значимом обновлении сведений о качестве активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, заявитель при выборе надлежащей классификационной категории должен учесть совокупное влияние таких изменений на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата и подать их соответствующим образом.

Документы, обосновывающие внесение изменений IB и II типов, зависят от характера таких изменений.

Кроме того, если изменение требует пересмотра общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша (объединяемых термином «информация о лекарственном препарате»), это обстоятельство рассматривается как часть такого изменения. В этом случае обновленную информацию о лекарственном

препарате следует подавать как часть досье с переводом на государственные языки государств – членов Союза при наличии соответствующего требования в законодательстве государства – члена Союза. Макеты упаковки следует предоставить уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства или государства признания соответственно.

Уведомлять уполномоченные органы государств – членов Союза об обновленной статье Фармакопеи Союза или национальной фармакопеи государства – члена Союза не требуется, если в досье зарегистрированного лекарственного препарата указана ссылка на «действующую редакцию». Заявителям следует помнить, что соответствие обновленной статье должно быть реализовано в течение 180 календарных дней со дня ее опубликования.

В разеделе Г настоящего Дополнения представлен перечень изменений, характерных для МФП и МФВА. После экспертизы таких изменений любое затронутое регистрационное досье подлежит обновлению в соответствии с подразделом Б.V настоящего Дополнения. Если документация о плазме человека, использованной в качестве исходного материала лекарственного препарата, полученного из плазмы, не подана в качестве МФП, изменения такого исходного материала, описанного в регистрационном досье, также должны обрабатываться в соответствии с настоящим Дополнением.

В отсутствии специальных указаний ссылки в настоящем Дополнении на изменения регистрационного досье лекарственного препарата подразумевают добавление, замену или исключение. Если поправки к регистрационному досье являются редакционными изменениями, такие изменения, в целом, не следует подавать в виде отдельного внесения изменений, их допускается включать в другие

внесения изменений соответствующей части регистрационного досье. В таких случаях в форме заявления необходимо четко обозначить такие изменения как редакционные правки и представить гарантийное письмо, подтверждающее, что представленные редакционные поправки не влияют на изменение типа классификации поданного изменения. Представляемые заявителем редакционные правки допускают исключение устаревшего или избыточного текста, но не исключение параметров спецификации и описаний производства.

A. Административные изменения

A.1 Изменение названия и (или) адреса держателя регистрационного удостоверения	**Необходимые условия**	**Документы и данные**	**Процедура**
	1	**1, 2**	**IA$_{НУ}$**
Условия 1. Держатель регистрационного удостоверения должен оставаться тем же юридическим лицом.			
Документация 1. Документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес. 2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
A.2 Изменение (торгового) наименования лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Документы и данные**	**Процедура**
а) Лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза	**1**	**1, 2**	**IA$_{НУ}$**
б) Лекарственные препараты, зарегистрированные по национальной процедуре (регистрация только в референтном государстве)		**2**	**IB**
Условия 1. Подтверждение со стороны референтного государства приемлемости нового наименования.			
Документация 1. Копия письма референтного государства о приемлемости нового (торгового) наименования. 2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
A.3 Изменение наименования активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества	**Необходимые условия**	**Документы и данные**	**Процедура**
	1,2	**1, 2**	**IA$_{НУ}$**
Условия 1. Фармацевтическая субстанция (вспомогательное) вещество не изменяется.			
Документация 1. Свидетельство ВОЗ об утверждении или копия перечня МНН. Если применимо, подтверждение того, что изменение соответствует Фармакопее Союза. Декларация, что наименование растительных лекарственных препаратов растительного происхождения соответствует документам Союза. 2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
A.4 Изменение названия и (или) адреса: производителя (включая, если применимо, площадок по контролю качества), или держателя МФАФС, или поставщика активной фармацевтической субстанции, исходных материалов, реактивов или промежуточных продуктов, используемых в производстве	**Необходимые условия**	**Документы и данные**	**Процедура**

активной фармацевтической субстанции (если указано в техническом досье), если в регистрационном досье отсутствуют сертификаты соответствия Ph. Eur., или производителя нового вспомогательного вещества (если указано в техническом досье)			
	1	**1, 2, 3**	**IA**
Условия 1. Производственная площадка и ни одна из производственных операций не изменяется.			
Документация 1. Официальный документ от уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название и (или) адрес. 2. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье. 3. При изменении названия держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) – обновленное «разрешение на доступ».			
A.5 Изменение названия и (или) адреса производителя лекарственного препарата, включая выпускающие площадки и площадки по контролю качества	**Необходимые условия**	**Документы и данные**	**Процедура**
а) Действия, за которые отвечает производитель (импортер), включают выпуск серий	**1**	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
б) Действия, за которые отвечает производитель (импортер), не включают выпуск серий	**1**	**1, 2**	**IA**
Условия 1. Производственная площадка, название и (или) адрес которой изменяются, и ни один из процессов производства не изменяются.			
Документация 1. Копия исправленного разрешения на производство (при наличии) или официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором упоминается новое название и (или) адрес. 2. Если применимо, поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате.			
A.6 Изменение кода АТХ	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1	**1, 2**	**IA**
Условия 1. Изменение вследствие утверждения или изменения ВОЗ кода АТХ.			
Документация 1. Свидетельство (ВОЗ) об утверждении или копия перечня кодов АТХ. 2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
A.7 Исключение производственной площадки (в том числе для активной фармацевтической субстанции, промежуточных продуктов, лекарственного препарата, упаковщика, производителя, ответственного за выпуск серии, контроля качества серий или поставщика исходного материала, реактива или вспомогательного вещества (если указаны в досье))	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**

	1, 2	**1, 2**	**IA**
Условия 1. Должно остаться не менее одной ранее одобренной производственной площадки (производителя), осуществляющих те же функции, что и подлежащие исключению. Если применимо, в пределах Союза остается, по меньшей мере, один производитель, отвечающий за выпуск серий, способный сертифицировать испытание продукта в целях выпуска серий в Союза. 2. Исключение не должно быть следствием критических недостатков производства.			
Документация 1. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить «текущих» и «предлагаемых» производителей, перечисленных в разделе 2.5 формы заявления о регистрации. 2. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате.			
A.8 Изменения даты аудита для верификации соответствия производителя активной фармацевтической субстанции правилам надлежащей производственной практики	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			IA
Документация 3. Письменное подтверждение производителя лекарственного препарата, содержащее указание о верификации соответствия производителя активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики Союза.			

Б. Изменения качества

Б.I Активная фармацевтическая субстанция

Б.I.a) Производство

Б.I.a.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) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопи.	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Предлагаемый производитель принадлежит к той же фармацевтической группе, что и одобренный производитель	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**$IA_{НУ}$**
б) Внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, обоснованной МФАФС			**II**
в) Предлагаемый производитель использует резко отличающийся способ синтеза или условия производства, которые могут изменить важные показатели качества активной			**II**

фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность			
г) Новый производитель материала, требующего оценки вирусной безопасности и (или) риска ТГЭ			**II**
д) Изменение затрагивает биологическую активную фармацевтическую субстанцию или исходный материал (реактив, промежуточный продукт), использующийся в производстве биологического (иммунологического) лекарственного препарата			**II**
е) Изменение порядка контроля качества активной фармацевтической субстанции: смена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль (испытание) серий	**2, 4**	**1, 5**	**IA**
ж) Внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей МФАФС и требующей существенного обновления соответствующего раздела досье по активной фармацевтической субстанции			**II**
з) Включение альтернативной площадки по стерилизации активной фармацевтической субстанции с использованием метода Фармакопеи Союза		**1, 2, 4, 5, 8**	**IB**
и) Внесение новой площадки по микронизации	**2, 5**	**1, 4, 5, 6**	**IA**
к) Изменения соглашений по испытаниям по контролю качества биологической активной фармацевтической субстанции: замена или включение площадки, на которой осуществляется контроль (испытания) серий, включая биологический (иммунологический, иммуно-химический) метод			**II**
л) Новая площадка по хранению главного банка клеток и (или) рабочих банков клеток		**1, 5**	**IB**

Условия

1. Спецификации исходных материалов и реактивов (включая внутрипроизводственные контроли, методы анализа всех материалов) идентичны ранее одобренным. Спецификации (включая внутрипроизводственный контроль, методы анализа всех материалов), способы приготовления (включая размер серии) и подробный способ синтеза промежуточных продуктов и активных фармацевтических субстанций идентичны ранее одобренным.
2. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической (иммунологической) или стерильной.
3. Если в процессе производства используются материалы человеческого или животного происхождения, производитель не использует нового поставщика, в отношении которого требуется оценка вирусной безопасности и соответствие Фармакопее Союза по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.

4. Трансфер метода со старой на новую площадку произведен успешно.
5. Спецификация на размер частиц активной фармацевтической субстанции и соответствующий аналитический метод не изменяются.

Документация

1. Если применимо, поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что процедуры контроля качества способа синтеза (или для растительных лекарственных препаратов (соответственно): метода приготовления, географического источника, производства растительной фармацевтической субстанции и процесса производства) и спецификации активной фармацевтической субстанции и исходного материала (реактива, промежуточного продукта) в процессе производства активной фармацевтической субстанции (если применимо) не отличаются от ранее одобренных.
3. Либо сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ТГЭ для любого нового источника материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ТГЭ, ранее исследовался уполномоченным органом; и было подтверждено его соответствие Фармакопее Союза по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения. Необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных, его использование и приемлемость в прошлом.
4. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных) активной фармацевтической субстанции от текущих и предлагаемых производителей (площадок).
5. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить «текущих» и «предлагаемых» производителей, как указано в разделе 2.5 формы заявления.
6. Если активная фармацевтическая субстанция используется в качестве исходного материала, декларация квалифицированного лица (КЛ) каждого держателя лицензии на производство, указанного в заявлении, и квалифицированного лица (КЛ) каждого держателя лицензии на производство, указанного в заявлении в качестве ответственного за выпуск серий. В декларациях необходимо указать, что производитель(и) активной фармацевтической субстанции, указанный(е) в заявлении, осуществляет(ют) свою деятельность в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Союза в отношении исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.II.б.1).
7. Обязательство (при необходимости) производителя активной фармацевтической субстанции оповещать держателя РУ о любых изменениях процесса производства, спецификаций и аналитических методик активной фармацевтической субстанции.
8. Подтверждение того, что предлагаемая площадка должным образом лицензирована в отношении рассматриваемой лекарственной формы, лекарственного препарата или производственной операции.

Б.I.a.2 Изменения процесса производства активной фармацевтической субстанции	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Несущественное изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**1, 2, 3**	**IA**
б) Значительное изменение процесса производства активной фармацевтической			**II**

субстанции, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата			
в) Изменение затрагивает биологическую (иммунологическую) субстанцию или использование другого вещества, полученного путем химического синтеза, при производстве биологического (иммунологического) лекарственного препарата, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата и не связано с протоколом			**II**
г) Изменение затрагивает растительный лекарственный препарат, а именно: географический источник, способ производства или приготовления			**II**
д) Несущественное изменение закрытой части МФАФС		**1, 2, 3, 4**	**IB**

Условия

1. Нежелательное изменение качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствует.
2. Способ синтеза остается тем же, т.е. промежуточные продукты не изменяются и в процесс не вводятся новые реактивы, катализаторы или растворители. Географический источник, приготовление растительного сырья и способ производства лекарственных растительных препаратов не изменяются.
3. Спецификации активной фармацевтической субстанции и промежуточных продуктов не изменяются.
4. Изменение полностью описывается в открытой части (части «заявителя») МФАФС (если применимо).
5. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической (иммунологической) субстанцией.
6. Изменение не затрагивает географический источник, способ производства или приготовления лекарственного растительного препарата.
7. Изменение не затрагивает закрытой части МФАФС.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая прямое сравнение текущего и нового процессов.
2. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных), произведенных с помощью одобренного и предлагаемого процессов.
3. Копии утвержденных спецификаций активной фармацевтической субстанции.
4. Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что изменение качественного и количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствует, способ синтеза, спецификации активной фармацевтической субстанции и промежуточных продуктов не изменяются.

Примечание к Б.I.a.2.б) Под значительными изменениями активных фармацевтических субстанций, полученных путем химического синтеза, подразумеваются изменения способа синтеза или условий производства, которые способны изменить важные показатели качества активной фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства,

влияющие на биодоступность.

Б.I.a.3 Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта, используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Увеличение размера серии вплоть до 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**1, 2, 5**	**IA**
б) 10-кратное разукрупнение	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 5**	**IA**
в) Изменение требует анализа сопоставимости биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции			**II**
г) Увеличение размера серии более 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером		**1, 2, 3, 4**	**IB**
д) Увеличение (уменьшение) масштаба производства биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции без изменения процесса производства (например, дублирование линии)		**1, 2, 3, 4**	**IB**

Условия

1. Все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые для укрупнения или разукрупнения, например, использование оборудование другого размера.
2. Необходимо представить результаты испытаний согласно спецификациям не менее двух серий предлагаемого размера серии.
3. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) лекарственным препаратом.
4. Изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса.
5. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности.
6. Спецификации активной фармацевтической субстанции (промежуточных продуктов) не изменяются.
7. Активная фармацевтическая субстанция не является стерильной.
8. Размер серии находятся в пределе 10-кратного диапазона размера серии, предусмотренного при регистрации или после последующего изменения, не являвшегося изменением IA типа.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Номера серий испытанных серий имеют предлагаемый размер серии.
3. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, одной промышленной серии активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта соответственно, произведенной в утвержденном и предлагаемом размере. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; держатель обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.
4. Копии одобренных спецификаций активной фармацевтической субстанции (и промежуточных продуктов, если применимо).
5. Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что все изменения методов производства затрагивают лишь

необходимые для укрупнения или разукрупнения, например, использование оборудование другого размера; изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса; изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности; спецификации активной фармацевтической субстанции (промежуточных продуктов) не изменяются.

Б.I.a.4 Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, использующихся при производстве активной фармацевтической субстанции	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Ужесточение внутрипроизводственных критериев приемлемости	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
б) Добавление новых внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости	**1, 2, 5, 6**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
в) Исключение незначимого внутрипроизводственного испытания	**1, 2, 7**	**1, 2, 5**	**IA**
г) Расширение одобренных внутрипроизводственных критериев приемлемости, которые могут существенно повлиять на совокупное качество активное фармацевтической субстанции			**II**
д) Исключение внутрипроизводственного испытания, которое может существенно повлиять на совокупное качество активной фармацевтической субстанции			**II**
е) Добавление или замена внутрипроизводственного испытания из соображений безопасности или качества		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации или внесения изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая неквалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон действующих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любой запрос на изменение частоты испытаний.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний.
3. Подробное описание нового нефармакопейной аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа двух промышленных серий (для биологических активных фармацевтических субстанций, в отсутствие должных обоснований, – три промышленные серии) активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.
5. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственные параметры являются незначимыми или устаревшими.
6. Обоснование со стороны держателя РУ или держателя МФАФС соответственно новых внутрипроизводственных испытаний и пределов.

Б.I.a.5 Изменение активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Замена штамма(ов) сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа			**II**

Б.I.б) Контроль качества активной фармацевтической субстанции

Б.I.б.1 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости активной фармацевтической субстанции, исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации лекарственных препаратов, подлежащих выпуску серий официальным контрольным органом	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
б) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
в) Добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытания	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 7**	**IA**
г) Исключение незначительного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	**1, 2, 8**	**1, 2, 6**	**IA**
д) Исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата			**II**
е) Изменение, выходящее за одобренный диапазон критериев приемлемости спецификаций активной фармацевтической субстанции			**II**

g) Расширение одобренных критериев приемлемости спецификации на исходные материалы (промежуточные продукты), которые могут существенно повлиять на совокупное качество активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата			**II**
h) Добавление или замена (исключая биологическую и иммунологическую субстанцию) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытания из соображений безопасности или качества		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**
i) Если на активную фармацевтическую субстанцию отсутствует статья Фармакопеи Союза или национальной фармакопеи государства – члена Союза, изменение собственных данных спецификации на данные неофициальной фармакопеи или фармакопеи третьей страны		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Условия

1. Изменение не является следствием любого обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Изменение любого материала не затрагивает генотоксичную примесь. Если вовлечена активная фармацевтическая субстанция, за исключением остаточных растворителей, которые должны соответствовать пределам соответствующей статье Фармакопеи Союза, контроль любой новой примеси должен соответствовать Фармакопеи Союза или национальной фармакопеи государства – члена Союза.
8. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любой запрос на пропуск испытания.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).

4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие обоснования обратного для биологических активной фармацевтических субстанций – три серии) соответствующей активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.
5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, содержащего активную фармацевтическую субстанцию, по меньшей мере, из опытно-промышленной серии, соответствующую действующим и предлагаемым спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
6. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.
7. Обоснование со стороны держателя РУ или держателя МФАФС соответственно новых параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.I.б.2 Изменение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Незначимые изменения одобренной аналитической методики	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
б) Исключение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта, реактива), если альтернативная ей аналитическая методика уже одобрена	**7**	**1**	**IA**
в) Прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление) реактива, которая не оказывает значимого влияния на совокупное качество активной фармацевтической субстанции	**1, 2, 3, 5, 6**	**1, 2**	**IA**
г) Существенное изменение или замена биологического (иммунологического, иммунохимического) метода испытания или метода, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции			**II**
д) Прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта)		**1, 2**	**IB**

Условия

1. Согласно соответствующим руководствам Союза, проведена необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.
2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.
3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).
4. Метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для

биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
5. Ни один новый метод испытания не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.
6. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической (иммунологической).
7. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика не была включена посредством IA ($IA_{НУ}$)-уведомления.

Документация
1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).
2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.

Б.I.в) Упаковочно-укупорочная система

Б.I.в.1 Изменение первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Качественный и (или) количественный состав	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
б) Качественный и (или) количественный состав для стерильных или незамороженных биологических (иммунологических) активных фармацевтических субстанций			**II**
в) Жидкие активные фармацевтические субстанции (нестерильные)		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**

Условия
1. По соответствующим свойствам предлагаемый упаковочный материал должен, по меньшей мере, быть эквивалентным одобренному.
2. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза и заявителем на момент введения изменений проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности. Однако, если предлагаемая упаковка более устойчива по сравнению с зарегистрированной, то 3-месячные данные по стабильности не требуются. По завершении таких исследований, если результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности (периода повторного испытания), их необходимо немедленно представить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
3. Исключая стерильные, жидкие и биологические (иммунологические) активные фармацевтические субстанции.

Документация
1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O_2, CO_2, влаги и т.д.), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или законодательству Союза о пластических материалах и объектах, контактирующих с

пищевыми продуктами.

3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты лекарственного препарата не переходят в упаковку), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или законодательству Союза о пластических материалах и объектах, контактирующих с пищевыми продуктами.
4. Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС, что требуемые исследования стабильности начаты в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в его распоряжении находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности (периода повторного испытания), их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
5. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с документами Союза, по значимым параметрам стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение того, что указанные исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности (периода повторного испытания), их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
6. Сравнение действующих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).

Б.I.в.2 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
б) Добавление в спецификацию нового параметра и соответствующему ему метода испытаний	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
в) Исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	**1, 2**	**1, 2, 5**	**IA**
г) Добавление или замена параметра спецификации из соображений безопасности или качества		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесения изменений II типа), если только оно ранее не рассмотрено и одобрено в качестве меры последующего наблюдения.
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе

производства упаковочного материала или при хранении активной фармацевтической субстанции.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа двух серий упаковочного материала по всем параметрам спецификации.
5. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.
6. Обоснование со стороны держателя РУ или держателя МФАФС соответственно новых параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.I.в.3 Изменение аналитической методики испытания первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Незначительные изменения утвержденной аналитической методики	**1, 2, 3**	**1, 2**	**IA**
б) Прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)	**1, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
в) Исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже утверждена	**5**	**1**	**IA**

Условия

1. Согласно соответствующим документам Союза, проведена необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.
2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).
3. Ни один новый метод испытаний не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.
4. Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими (иммунологическими).
5. В отношении параметра спецификации сохраняется аналитическая методика, при этом такая методика не была добавлена посредством IA ($IA_{НУ}$)-уведомления.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации.
2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.

Б.I.г) Стабильность

Б.I.г.1 Изменение периода повторного	**Необход**	**Требуемая**	**Вид**

испытания (периода хранения) или условий хранения активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопеи, охватывающий период повторного испытания	имые условия	документация	процедуры
а) Период повторного испытания (период хранения) **1. Сокращение**	**1**	**1, 2, 3**	**IA**
2. Увеличение периода повторного испытания путем экстраполяции данных по стабильности, не соответствующей документам Союза (*)			**II**
3. Увеличение периода хранения биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции, не соответствующие одобренной программе изучения стабильности			**II**
4. Увеличение или введение периода повторного испытания (периода хранения), подтвержденного данными естественного хранения		**1, 2, 3**	**IB**
б) Условия хранения			
1. Изменение условий хранения активное фармацевтической субстанции на более строгие	**1**	**1, 2, 3**	**IA**
2. Изменение условий хранения биологических (иммунологических) активных фармацевтических субстанций, если исследования стабильности проведены не в соответствии с текущим утвержденным протоколом стабильности			**II**
3. Изменение условий хранения активной фармацевтической субстанции		**1, 2, 3**	**IB**
в) Изменение утвержденной программы изучения стабильности	**1, 2**	**1, 4**	**IA**

Условия

1. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.
2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытуемых параметров, исключению параметра стабильности или снижению частоты испытаний.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье. Необходимо представить результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени, проведенных в соответствии с соответствующими руководствами по стабильности не менее чем на двух (для биологических лекарственных препаратов – трех) опытно-промышленных или промышленных сериях активной фармацевтической субстанции, упакованной с помощью зарегистрированного упаковочного материала, и охватывающих весь предлагаемый период повторного испытания или предлагаемые условия хранения.
2. Подтверждение того, что исследования стабильности проведены в соответствии с

текущей одобренной программой. Результаты исследования должны подтверждать, что соответствующие одобренные спецификации продолжают соблюдаться.
3. Копии утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию.
4. Обоснование предлагаемых изменений.

(*) *Примечание* период повторного испытания не применим к биологическим (иммунологическим) активным фармацевтическим субстанциям

Б.I.д) Проектное поле и протокол пострегистрационных изменений

Б.I.д.1 Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля активной фармацевтической субстанции, затрагивающее	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) одну операционную единицу процесса производства активной фармацевтической субстанции, включая соответствующие внутрипроизводственные контроли и (или) аналитические методики		**1, 2, 3**	**II**
б) аналитические методики исходных материалов (промежуточных продуктов) и (или) активной фармацевтической субстанции		**1, 2, 3**	**II**

Документация
1. Проектное поле было разработано на основании соответствующих документов Союза и международных научных руководств. Результаты исследований разработки продукта, процесса и аналитической методологии (например, взаимодействие различных параметров, формирующих подлежащее изучению проектное поле, включая оценку рисков и многомерные исследования соответственно), в соответствующих случаях подтверждающие то, что достигнуто целостное механистическое понимание показателей качества материалов и параметров процесса на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции.
2. Описание проектного поля в табличном виде, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.
3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.

Б.I.д.2 Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
		1, 2, 3	**II**

Документация
1. Подробное описание предлагаемого изменения.
2. Протокол управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию.
3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.

Б.I.д.3 Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**

Условия
1. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию, не является следствием

непредвиденных ситуаций или несоответствия спецификации в ходе введения изменений, описанных в протоколе, и никак не влияет на утвержденные сведения, включенные в регистрационное досье.

Документация

1. Обоснование предлагаемого исключения.
2. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.

Б.I.д.4 Изменения утвержденного протокола управления изменениями	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Значимые изменения протокола управления изменениями			**II**
б) Незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе		**1**	**IB**

Документация

1. Декларация, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.

Б.I.д.5 Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных	**1**	**1, 2, 4**	**$IA_{НУ}$**
б) Реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных		**1, 2, 3, 4**	**IB**
в) Реализация изменения биологического (иммунологического) лекарственного препарата		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

Условия

1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.

Документация

1. Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.
2. Декларация, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и что результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренные в протоколе. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.
3. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.
4. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
5. Копия утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию.

Б.II Лекарственный препарат

Б.II.a)Внешний вид и состав

Б.II.a.1 Изменение или добавление оттисков, гравировки или иных знаков, включая замену или добавление чернил, используемых при производстве лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**

а) Изменения оттисков, гравировки или иных знаков	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
б) Изменение рисок (линий разлома), предназначенных для разделения на равные дозы		**1, 2, 3**	**IB**

Условия

1. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменяются (за исключением внешнего вида).
2. Все чернила должны соответствовать действующему фармацевтическому законодательству.
3. Риски (линии разлома), не предназначены на разделение на равные дозы.
4. Знаки лекарственного препарата, используемые для различения дозировок, полностью не удалены.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая подробное графическое или повествовательное описание текущего и нового внешнего вида, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.
2. В соответствующих случаях образцы лекарственного препарата.
3. Результаты соответствующих испытаний по Фармакопее Союза, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования).

Б.II.a.2 Изменение формы или размеров лекарственной формы	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Таблетки, капсулы, суппозитории и пессарии с немедленным высвобождением	**1, 2, 3, 4**	**1, 4**	**$IA_{НУ}$**
б) Лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением и таблетки с риской, предназначенной для разделения на равные дозы		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**
в) Добавление нового набора для радиофармацевтического лекарственного препарата с другим объемом заполнения			**II**

Условия

1. Профиль растворения измененного лекарственного препарата сопоставим со старым, если применимо. При невозможности проведения испытания растворения время распадаемости нового лекарственного препарата в сравнении со неизмененным.
2. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменились (за исключением размеров лекарственной формы).
3. Качественный и количественный состав и средняя масса не изменились.
4. Изменение не затрагивает таблетки с риской, предназначенной для разделения лекарственной формы на равные дозы.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая подробное графическое отображение текущего и предлагаемого положения, а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.
2. Сравнительные данные растворения не менее чем одной опытно-промышленной серии с текущими и предлагаемыми размерами (отсутствие значительных различий с точки зрения сопоставимости – см. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе (далее – Правила проведения исследований биоэквивалентности)). В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть приемлемы данные сравнительной

распадаемости.
3. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности.
4. В соответствующих случаях образцы лекарственного препарата.
5. Результаты соответствующих испытаний по Фармакопее Союза, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования).

(*) *Примечание* Для Б.II.a.2.в), любое изменение «дозировки» лекарственного препарата требует подачи заявления о расширении регистрации.

Б.II.a.3 Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Изменение состава вкусовых добавок (ароматизаторов) или красителей			
1. Добавление, исключение или замена	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11**	**1, 2, 4, 5, 6**	**$IA_{НУ}$**
2. Увеличение или уменьшение содержания	**1, 2, 3, 4, 11**	**1, 2, 4**	**IA**
б) Прочие вспомогательные вещества			
1. Любая незначительная коррекция количественного состава вспомогательных веществ лекарственного препарата	**1, 2, 4, 8, 9, 10**	**1, 2, 7**	**IA**
2. Качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, которые могут существенно повлиять на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата			**II**
3. Изменение, затрагивающее биологический (иммунологический) препарат			**II**
4. Любое новое вспомогательное вещество, предполагающее использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности и (или) риска ТГЭ			**II**
5. Изменение, обоснованное результатами исследования биоэквивалентности			**II**
6. Замена одного вспомогательного вещества сходным вспомогательным веществом с теми же функциональными характеристиками в аналогичном количестве		**1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10**	**IB**

Условия
1. Изменения функциональных характеристик лекарственной формы, например, времени распадаемости, профиля растворения отсутствуют.
2. Всякую незначительную коррекцию состава для поддержания общей массы необходимо осуществлять вспомогательным веществом, составляющим в настоящее время основную часть лекарственного препарата.
3. Спецификация лекарственного препарата обновлена в части внешнего вида (запаха, вкуса) и, при необходимости, исключено испытание на подлинность.
4. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий); проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных

сериях; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности (на момент введения изменений IA типа и уведомления об изменениях IB типа); профиль стабильности схож с утвержденным в настоящее время профилем. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты на конец срока годности не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.

5. Все новые компоненты должны удовлетворять требованиям соответствующих документов Союза, касающихся красителей, используемых в пищевой промышленности, и вкусовых добавок.
6. Ни один новый компонент не предполагает использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности или соответствия действующим требованиям Фармакопеи Союза по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.
7. В соответствующих случаях изменения не влияют на различия между дозировками и не оказывают негативного влияния на вкусовые свойства лекарственных препаратов, предназначенных для детей.
8. Профиль растворения не менее чем двух опытно-промышленных серий нового лекарственного препарата сопоставим со неизмененным (отсутствие значительных различий с точки зрения сопоставимости – см. Правила проведения исследований биоэквивалентности Союза). При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости нового лекарственного препарата сопоставимо со неизмененным.
9. Изменение не является следствием нестабильности и (или) не должно сказываться на безопасности, т.е. различиях между дозировками.
10. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) лекарственным препаратом.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая методы испытания на подлинность всех новых красителей (если применимо), а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.
2. Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в его распоряжении находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
3. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с документами Союза, по значимым параметрам стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение того, что указанные исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
4. В соответствующих случаях образцы нового лекарственного препарата.
5. Либо сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ТГЭ на любой новый

источник материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ТГЭ, ранее проверен уполномоченным органом; и было подтверждено его соответствие действующей статье Фармакопеи Союза по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения. Для каждого такого рода материала необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных и его использование.

6. В соответствующих случаях данные, подтверждающие то, что новое вспомогательное вещество не взаимодействует с аналитическими методиками спецификации лекарственного препарата.
7. Необходимо посредством надлежащей фармацевтической разработки (включая вопросы стабильности и противомикробного консервирования, если применимо) представить обоснование смены (выбора) вспомогательных веществ и т.д.
8. Сравнительные данные профиля растворения твердых лекарственных форм не менее чем на двух опытно-промышленных сериях лекарственного препарата нового и старого составов. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
9. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности Союза.

Б.II.a.4 Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Твердые лекарственные формы для приема внутрь	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
б) Лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является ключевым фактором высвобождения			**II**

Условия

1. Профиль растворения не менее чем двух опытно-промышленных серий нового лекарственного препарата сопоставим со старым. При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости нового лекарственного препарата в сравнении со старым.
2. Оболочка не является ключевым фактором механизма высвобождения.
3. Спецификация лекарственного препарата обновлена лишь в части массы и размеров (если применимо).
4. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях; в распоряжении заявителя на момент введения изменений находятся удовлетворительные, по меньшей мере, 3-месячные данные по стабильности; подтверждение того, что исследования будут завершены. Если результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в его распоряжении находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные

не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.

Б.II.a.5 Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального лекарственного препарата при неизменности содержания активной фармацевтической субстанции на единицу дозы (т.е. дозировки)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			II

Б.II.a.6 Исключение контейнера с растворителем (разбавителем) из упаковки	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
		1, 2	**IB**

Документация

1. Обоснование исключения, включая указание на альтернативные способы получения растворителя (разбавителя) в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

Б.II.б) Производство

Б.II.б.1 Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Площадка по вторичной упаковке	**1, 2**	**1, 3, 8**	**$IA_{НУ}$**
б) Площадка по первичной упаковке	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 8, 9**	**$IA_{НУ}$**
в) Площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов или лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки			**II**
г) Площадка, требующая проведения первичной или продуктспецифичной инспекции			**II**
д) Площадка, на которой осуществляются любые производственные операции для нестерильных лекарственных препаратов, за исключением выпуска серий, контроля серий, первичной и вторичной упаковки		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9**	**IB**
е) Площадка, на которой осуществляются любые производственные операции со стерильными лекарственными препаратами, производящимися с использованием асептических методов (исключая биологические (иммунологические) лекарственные препараты),		**1, 2, 3, 4, 5, 7, 8**	**IB**

за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки			

Условия

1. Удовлетворительная инспекция в течение последних трех лет инспектирующими органами государств – членов Союза, или страной, с которой заключено действующее соглашение о взаимном признании надлежащей производственной практики (GMP).
2. Площадка лицензирована в установленном порядке (для производства рассматриваемой лекарственной формы или лекарственного препарата).
3. Рассматриваемый лекарственный препарат не является стерильным.
4. В соответствующих случаях, например, в отношении суспензий или эмульсий, имеется схема валидации или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация новой площадки с не менее чем тремя промышленными сериями.
5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим).

Документация

1. Подтверждение того, что предлагаемая площадка лицензирована в установленном порядке для производства лекарственной формы или рассматриваемого лекарственного препарата.
2. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, соответствующие размер серии и дату производства серий (≥3), использованные в валидационном исследовании, и представить данные по валидации или протокол (схему) валидации, подлежащий подаче.
3. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко указать «текущих» и «предлагаемых» производителей лекарственного препарата (согласно разделу 2.5 формы заявления).
4. Копии утвержденных спецификаций на выпуск и конец срока годности (если применимо).
5. Данные анализа одной промышленной серии и двух опытно-промышленных серий, имитирующих процесс производства (или две промышленные серии) и сравнительные данные с тремя сериями, произведенными на предыдущей производственной площадке. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; необходимо сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.
6. Соответствующие данные по валидации, включая результаты микроскопии распределения по размерам частиц и их морфологии мягких и жидких лекарственных форм, в которых фармацевтическая субстанция находится в нерастворенном состоянии.
7. Если на новой производственной площадки в качестве исходного материала используется активная фармацевтическая субстанция, – декларация уполномоченного лица площадки, ответственного за выпуск серий, что активная фармацевтическая субстанция произведена в соответствии с Правилами надлежащей производственной практике Союза для исходных материалов.
8. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
9. Если производственная площадка и площадка, на которой осуществляется первичная упаковка, различаются, необходимо описать и валидировать условия транспортировки и хранения нерасфасованного препарата (bulk).

Примечания: При изменении или новой производственной площадке в стране за пределами Союза, с которой не заключено соглашение о взаимном признании GMP, держателям до подачи уведомления рекомендуется проконсультироваться с уполномоченными органами и представить сведения о всех предыдущих инспекциях Союза за последние 2–3 года

	и (или) всех запланированных инспекциях Союза, включая даты инспекций, категории инспектируемых продуктов, надзорное ведомство и прочие сведения. Все это, при необходимости, будет способствовать приготовлениям к инспекции GMP инспекторатом государства – члена Союза. **Декларации уполномоченного лица, затрагивающие активную фармацевтическую субстанцию** Держатели лицензий на производство обязаны в качестве исходных материалов использовать исключительно активные фармацевтические субстанции, произведенные в соответствии с GMP, поэтому каждый держатель лицензии на производство обязан продекларировать, что он в качестве исходного материала использует активную фармацевтическую субстанцию, произведенную в соответствии с GMP. Кроме того, поскольку уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, берет на себя общую ответственность за каждую серию, если площадка, выпускающая серию, отличается от указанной выше, уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, должно представить дополнительную декларацию. Во многих случаях вовлечен лишь один держатель лицензии на производство, поэтому потребуется лишь одна декларация. Однако, если вовлечены несколько владельцев лицензий на производство, вместо подачи нескольких деклараций допускается подать одну декларацию, подписанную одним уполномоченным лицом. Это допустимо при условии того, что: в декларации четко указано, что она подписана от лица всех вовлеченных уполномоченных лиц; договоренности скреплены техническим соглашением, описанным в главе 7 Правил надлежащей производственной практики Союза, и уполномоченное лицо, подающее декларацию, указано в таком соглашении как берущее на себя обязательство по соответствию производителя(ей) активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики Союза. Примечание: указанные соглашения являются предметом инспекции уполномоченных органов.

Б.II.б.2 Изменение импортера, соглашений о выпуске серий и испытаний по контролю качества лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Замена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль качества (испытание) серий	**2, 3, 4, 5**	**1, 2, 5**	**IA**
б) Замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий биологического (иммунологического) лекарственного препарата и любых методов испытаний, осуществляемых на площадке, являющихся биологическим (иммунологическим) методом			**II**
в) Замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий			
1. За исключением контроля качества (испытания) серий	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4**	**$IA_{НУ}$**
2. Включая контроль качества (испытание) серий	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**$IA_{НУ}$**

3. Включая контроль качества (испытание) биологического (иммунологического) лекарственного препарата и один из методов испытаний, осуществляемый на площадке является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим)			**II**

Условия

1. Производитель, ответственный за выпуск серии, должен располагаться в пределах ЕАЭС. В ЕАЭС сохраняется, по меньшей мере, одна площадка по выпуску серий, способная сертифицировать испытания лекарственного препарата в целях выпуска серий в пределах ЕАЭС.
2. Площадка лицензирована в установленном порядке.
3. Лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) лекарственным препаратом.
4. Трансфер технологи со старой на новую площадку или новую испытательную лабораторию произведен успешно.
5. В ЕАЭС или в стране, с которой заключено действующее и соответствующее соглашение о взаимном признании (СВП) GMP между этой страной и ЕАЭС, сохраняется, по меньшей мере, одна площадка по контролю (испытанию) серий, способная проводить испытания препарата в целях выпуска серий в пределах ЕАЭС.

Документация

1. Копия лицензий на производство или в их отсутствие – сертификат GMP, выданный в течение трех последних лет соответствующим уполномоченным органом.
2. В форме заявления о внесении изменений необходимо указать «текущих» и «предлагаемых» производителей лекарственного препарата (согласно разделу 2.5 формы заявления).
3. Декларация уполномоченного лица, ответственного за сертификацию серии, в которой указывается, что производитель(и) активной фармацевтической субстанции, указанной в регистрационном досье, работает в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Союза для исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.II.б.1).
4. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая информации о лекарственном препарате.

Б.II.б.3 Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Незначимые изменения процесса производства	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**1, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IA**
б) Значимые изменения процесса производства, которые могут оказать существенное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата			**II**
в) Лекарственный препарат является биологическим (иммунологическим), и изменение требует оценки сопоставимости			**II**
г) Введение нестандартного терминального метода стерилизации			**II**
д) Введение или увеличение избытка, используемого в отношении активной			**II**

фармацевтической субстанции			
е) Несущественное изменение процесса производства водной суспензии для приема внутрь		**1, 2, 4, 6, 7, 8**	**IB**

Условия

1. Изменения качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствуют.
2. Изменение касается твердой лекарственной формы для приема внутрь (раствора для приема внутрь) с немедленным высвобождением и рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) или растительным.
3. Принцип производства, включая отдельные его этапы, не изменяются, например, обработка промежуточных продуктов, отсутствуют изменения каких-либо растворителей, используемых в процессе производства.
4. Зарегистрированный в настоящее время процесс производства контролируется внутрипроизводственными контролями, и изменение таких контролей (расширение или исключение критериев приемлемости) не требуется.
5. Спецификации лекарственного препарата или промежуточных продуктов не изменяются.
6. По результатам нового процесса должен образовываться идентичный с точки зрения всех аспектов качества, безопасности и эффективности лекарственного препарата.
7. Согласно соответствующим документам Союза начаты соответствующие исследования стабильности не менее чем на одной опытной или промышленной серии; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. В отношении мягких и жидких лекарственных форм, в которых активная фармацевтическая субстанция находится в нерастворенном состоянии: надлежащая валидация изменения, включая микроскопию частиц в целях проверки видимых изменений морфологии; сравнительные данные о распределении по размеру частиц (дисперсности), полученные надлежащим способом.
3. В отношении твердых лекарственных форм: данные профиля растворения одной репрезентативной промышленной серии и сравнительные данные трех последних серий, произведенных с помощью предыдущего процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям или сообщить, если результаты не укладываются в спецификацию и предложить план действий. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
4. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности Союза.
5. При изменении параметра(ов) процесса, которые считаются не оказывающими влияние на качество лекарственного препарата, декларация, что это достигнуто в ходе ранее проведенной одобренной оценки рисков.
6. Копии спецификаций на выпуск и конец срока годности.
7. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, одной серии, произведенной с помощью одобренного и предлагаемого процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; следует сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и

предложить план действий.

8. Декларация, что начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий) и изучены необходимые параметры стабильности, по меньшей мере, на одной опытно-промышленной или промышленной серии и на момент уведомления в распоряжении заявителя находились удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности; и профиль стабильности аналогичен текущей зарегистрированной ситуации. Представлено подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

Б.II.б.4 Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Укрупнение вплоть до 10 раз по сравнению с одобренным	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**1, 4**	**IA**
б) Разукрупнение до 10 раз	**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**1, 4**	**IA**
в) Изменение требует анализа сопоставимости биологического (иммунологического) лекарственного препарата или изменение размера серии требует нового исследования биоэквивалентности			**II**
г) Изменение затрагивает все остальные лекарственные формы, производящиеся с помощью комплексных процессов производства			**II**
г) Укрупнение более 10 раз по сравнению с одобренным размером серии лекарственных форм с немедленным высвобождением (для приема внутрь)		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**
д) Масштаб производства биологического (иммунологического) лекарственного препарата увеличился (уменьшился) без изменения процесса производства (например, дублирование линии)		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**

Условия

1. Изменение не влияет на воспроизводимость и (или) постоянство качества лекарственного препарата.
2. Изменение затрагивает стандартные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением или нестерильные жидкие лекарственные формы.
3. Любые изменения методов производства и (или) внутрипроизводственных контролей необходимы лишь для изменения размера серии, например, использование оборудование другого размера.
4. Имеется схема валидации или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация производства не менее чем на трех промышленных сериях с новым размером в соответствии с применимыми требованиями.
5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим).
6. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.
7. Размер серии укладывается в 10-кратный диапазон, предусмотренный при

регистрации, или после последующего изменения, не являвшегося изменением IA типа.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, одной промышленной серии, произведенной в зарегистрированном и предлагаемом размерах. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; держатель РУ обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.
3. Копии одобренных спецификаций на выпуск и конец срока годности.
4. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, соответствующие размеру серии и дате их производства (≥3), использованных в валидационном исследовании, или представить протокол (схему) валидации.
5. Необходимо представить результаты валидации.
6. Результаты исследований стабильности, проведенные в соответствии с документами Союза, по значимым параметрам стабильности, по меньшей мере, на одной опытной или промышленной серии, охватывающей, по меньшей мере, 3 месяца; подтверждение того, что такие исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. В отношении биологических (иммунологических) средств: декларация, что оценка сопоставимости не требуется.

Б.II.б.5 Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, использующихся при производстве лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Ужесточение внутрипроизводственных критериев приемлемости	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
б) Добавление новых испытаний или критериев приемлемости	**1, 2, 5, 6**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
в) Исключение несущественного внутрипроизводственного испытания	**1, 2, 7**	**1, 2, 6**	**IA**
г) Исключение внутрипроизводственного испытания, которое может существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата			**II**
д) Расширение одобренных внутрипроизводственных критериев приемлемости, которые могут существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата			**II**
е) Добавление или замена внутрипроизводственного испытания из соображений безопасности или качества		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации или внесения изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая неквалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.

3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Внутрипроизводственное испытание не затрагивает контроль критического параметра, например:
   количественное определение
   примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве)
   любую критическую физическую характеристику (размер частиц, насыпную плотностью до и после уплотнения и т.д.)
   испытание на подлинность (в отсутствие подходящего альтернативного контроля)
   микробиологический контроль (если только он не требуется в отношении определенной лекарственной формы)

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний и критериев приемлемости.
3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – три серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.
5. В соответствующих случаях сравнительные данные профиля растворения лекарственного препарата не менее чем на одной опытно-промышленной серии, произведенной с использованием текущих и новых внутрипроизводственных испытаний. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
6. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что внутрипроизводственное испытание является несущественным или устарело.
7. Обоснование нового внутрипроизводственного испытания и критериев приемлемости.

Б.II.в) Контроль качества вспомогательных веществ

Б.II.в.1 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости вспомогательного вещества	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
б) Добавление в спецификацию нового параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 6, 8**	**IA**
в) Исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	**1, 2**	**1, 2, 7**	**IA**
г) Изменение, выходящее за одобренные			**II**

критерии приемлемости спецификаций			
д) Исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата			**II**
е) Добавление или замена (исключая биологический и иммунологический препарат) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**
g) Если на вспомогательное вещество отсутствует статья Фармакопеи Союза или национальной фармакопеи государства – члена Союза, изменение в собственных данных спецификации на неофициальную фармакопею или фармакопею третьей страны		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Изменение не касается генотоксичной примеси.
8. Параметр спецификации не затрагивает контроль критического параметра, например:
   примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве)
   любую критическую физическую характеристику (размер частиц, насыпную плотностью до и после уплотнения и т.д.)
   испытание на подлинность (в отсутствие подходящего альтернативного контроля)
   микробиологический контроль (если только он не требуется в отношении определенной лекарственной формы)

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Подробное описание любого новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – три серии) вспомогательного вещества по всем параметрам спецификации.
5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, по меньшей мере, одной опытно-промышленной серии,

содержащей вспомогательное вещество, соответствующего текущей и предлагаемой спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.

6. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности Союза.
7. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие то, что параметр является несущественным или устарел.
8. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.II.в.2 Изменение аналитической методики для вспомогательного вещества	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Незначимые изменения одобренной аналитической методики	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
б) Исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена	**5**	**1**	**IA**
в) Замена биологического (иммунологического, иммунохимического) метода испытаний или метода, в котором используется биологический реактив			**II**
г) Прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)		**1, 2**	**IB**

Условия

1. Согласно соответствующим документам, проведены необходимые валидационные исследования, подтверждающие то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.
2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.
3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).
4. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
5. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика была включена не с помощью IA ($IA_{НУ}$)-уведомления.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).
2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Данное требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.

Б.II.в.3 Изменение источника получения вспомогательного вещества или реактива с риском ТГЭ	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Из материала с риском ТГЭ на материал растительного или синтетического происхождения			
1. Для вспомогательных веществ или реактивов, не используемых в производстве биологической (иммунологической) активной	**1**	**1**	**IA**

фармацевтической субстанции или биологического (иммунологического) лекарственного препарата			
2. Для вспомогательных веществ или реактивов, используемых в производстве биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции или биологического (иммунологического) лекарственного препарата		**1, 2**	**IB**
б) Изменение или введение материала с риском ТГЭ или замена материала с риском ТГЭ на другой материал с риском ТГЭ, не имеющий сертификат соответствия по ТГЭ			**II**

Условия

1. Спецификации на выпуск и конец срока годности вспомогательного вещества и лекарственного препарата не изменяются.

Документация

1. Декларация производителя или держателя регистрационного удостоверения материала, что они полностью растительного или синтетического происхождения.
2. Исследование эквивалентности материалов и влияние на производство готового материала и влияние на характеристики (например, характеристики растворения) лекарственного препарата.

Б.II.в.4 Изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества (если описан в регистрационном досье) или нового вспомогательного вещества	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Несущественное изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества или нового вспомогательного вещества	**1, 2**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
б) Изменяются спецификации или имеется изменение физико-химических свойств вспомогательного вещества, которые могут повлиять на качество лекарственного препарата			**II**
в) Вспомогательное вещество – биологическое (иммунологическое) вещество			**II**

Условия

1. Способ синтеза и спецификации идентичны и отсутствуют качественные и количественные изменения профиля примесей (исключая остаточные растворители, при условии того, что их контроль осуществляется в соответствии с предельным содержанием, указанным в документах Союза) или физико-химических свойств.
2. Исключая адъюванты.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных) вспомогательного вещества, произведенных с помощью старого и нового процессов.
3. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, по меньшей мере, двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных). В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
4. Копия одобренной и новой (если применимо) спецификаций вспомогательного

вещества.

Б.II.г)Контроль качества лекарственного препарата

Б.II.г.1 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
б) Ужесточение критериев приемлемости спецификации лекарственных препаратов, подлежащих выпуску серий официальным контрольным органом	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
в) Добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытаний	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
г) Исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	**1, 2**	**1, 2, 6**	**IA**
д) Изменение, выходящее за одобренные критерии приемлемости спецификаций			**II**
е) Исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата			**II**
ж) Добавление или замена (исключая биологический и иммунологический препарат) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**
з) Обновление досье с целью соответствия положениям обновленной общей статьи Фармакопеи Союза на лекарственный препарат (*)	**1, 2, 3, 4, 7, 8**	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
и) Вводится статья Фармакопеи Союза 2.9.40 «Однородность дозирования» в целях замены текущего зарегистрированного метода, либо статья Фармакопеи Союза 2.9.5 «Однородность массы», либо статья Фармакопеи Союза 2.9.6 «Однородность содержимого»	**1, 2, 10**	**1, 2, 4**	**IA**

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа), если только обосновывающая документация не была ранее проверена и утверждена в рамках другой процедуры.
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.

5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Изменение не затрагивает какие-либо примеси (включая генотоксичные) или растворение.
8. Изменение затрагивает обновление критериев приемлемости микробиологических контролей в целях соответствия действующее Фармакопее, а зарегистрированные ныне критерии приемлемости микробиологических контролей не включают какие-либо дополнительные контроли, включенные в спецификацию, помимо фармакопейных требований в отношении определенной лекарственной формы
9. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например:
   количественное определение
   примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве лекарственного препарата)
   любую критическую физическую характеристику (прочность или хрупкость таблеток, не покрытых оболочкой, размеры, и т.д.)
   любой запрос на пропуск испытания
10. Предлагаемый контроль полностью соответствует таблице 2.9.40-1 статьи Фармакопеи Союза 2.9.40 и не включает альтернативные предложения испытания однородности дозирования с помощью вариации массы или однородности содержания, если последние указаны в таблице 2.9.40-1.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Подробное описание любого новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – три серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.
5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, по меньшей мере, одной опытно-промышленной серии, соответствующие текущей и предлагаемой спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
6. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что параметр является незначимым.
7. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

(*) Примечание если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание» необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Фармакопеи Союза или национальной фармакопеи государства – члена Союза. В связи с этим такое изменение применяется при отсутствии упоминания обновленной фармакопейной статьи в техническом досье, а изменение осуществляется в целях включения упоминания обновленной версии.

Б.II.г.2 Изменение аналитической методики лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Незначительные изменения утвержденной аналитической методики	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**

б) Исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена	**4**	**1**	**IA**
в) Изменение (замена) биологического (иммунологического, иммунохимического) испытания или метода, в котором используется биологический реактив, или замена биологического препарата сравнения, не охваченного утвержденным протоколом			**II**
г) Прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)		**1, 2**	**IB**
д) Обновление аналитической методики в целях соответствия обновленной общей статье Фармакопеи Союза	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**
е) В целях отражения соответствия Фармакопеи Союза и исключения упоминания устаревшей собственной аналитической методики и ее номера (*)	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**

Условия

1. Согласно соответствующим документам, проведены необходимые валидационные исследования, подтверждающие, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.
2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.
3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).
4. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
5. Зарегистрированная аналитическая методика уже ссылается на общую статью Фармакопеи Союза, а любые изменения являются незначимыми и требуют обновления технического досье.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).
2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.

(*) Примечание если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание» необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Фармакопеи Союза отсутствует.

Б.II.г.3 Изменение, затрагивающее введение выпуска в реальном времени или выпуска по параметрам при производстве лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			II

Б.II.д) Упаковочно-укупорочная система

Б.II.д.1 Изменение первичной упаковки лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Качественный и количественный состав			
1. Твердые лекарственные формы	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
2. Мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**
3. Стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты			**II**
4. Изменение затрагивает упаковку, обладающую меньшими защитными свойствам при одновременных изменениях условий хранения и (или) сокращении срока годности			**II**
б) Изменение вида контейнера или добавление нового контейнера			
1. Твердые, мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы		**1, 2, 3, 5, 6, 7**	**IB**
2. Стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты			**II**
3. Исключение контейнера первичной упаковки, которое не приводит к полному исключению дозировки или лекарственной формы	**4**	**1, 8**	**IA**

Условия

1. Изменение затрагивает только один и тот же вид упаковки (контейнера) (например, блистер на блистер).
2. По значимым свойствам предлагаемый упаковочный материал должен, по меньшей мере, быть эквивалентным одобренному.
3. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза и заявителем на момент введения изменений проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности. Однако, если предлагаемая упаковка более устойчива по сравнению с одобренной, то 3-месячные данные по стабильности не требуются. Исследования должны быть завершены, если их результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их необходимо немедленно представить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
4. Оставшая(ие)ся форма(ы) выпуска лекарственного препарата должна(ы) быть достаточна(ы) для выполнения рекомендаций по дозированию и продолжительности лечения, указанных в общей характеристике лекарственного препарата.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O_2, CO_2, влаги и т.д.).
3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит

(например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты лекарственного препарата не переходят в упаковку), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или законодательству Союза о пластических материалах и объектам, контактирующим с пищевыми продуктами.

4. Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в распоряжении заявителя находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
5. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с документами Союза, по значимым параметрам стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение того, что указанные исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
6. Сравнение текущих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).
7. В соответствующих случаях образцы нового контейнера (укупорки).
8. Декларация, что оставший(е)ся размер(ы) упаковки соответствуе(ю)т режиму дозирования и продолжительности лечения и достаточны для выполнения рекомендаций по дозированию, приведенных в общей характеристике лекарственного препарата.

Примечание	Для Б.II.Д.1.б) – если изменение приводит к «образованию новой лекарственной формы», то такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации.

Б.II.д.2 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости первичной упаковки лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
б) Добавление в спецификацию нового параметра и соответствующей ему аналитической методики	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
в) Исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	**1, 2**	**1, 2, 5**	**IA**
г) Добавление или замена параметра спецификации из соображений безопасности или качества		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе

производства.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.

Документация
1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа двух серий упаковочного материала по всем параметрам (показателям) спецификации.
5. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что параметр является незначимым.
6. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.II.д.3 Изменение аналитической методики для первичной упаковки лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Незначимые изменения одобренной аналитической методики	**1, 2, 3**	**1, 2**	**IA**
б) Прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление)	**1, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
в) Исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена	**5**	**1**	**IA**

Условия
1. Согласно соответствующим документам, проведеная необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.
2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другая колонка или метод).
3. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
4. Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими (иммунологическими).
5. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика была включена не с помощью IA ($IA_{НУ}$)-уведомления.

Документация
1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.

Б.II.д.4 Изменение формы или размеров первичной упаковки или укупорки (первичной упаковки)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Нестерильные лекарственные препараты	**1, 2, 3**	**1, 2, 4**	**IA**
б) Изменение формы или размеров затрагивает ключевые показатели упаковочного материала, которые могут существенно повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата			**II**

в) Стерильные лекарственные препараты		**1, 2, 3, 4**	**IB**

Условия

1. Качественный и количественный состав первичной упаковки не изменился.
2. Изменение не затрагивает ключевые показатели качества упаковочного материала, которые могут повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.
3. При изменении свободного пространства или отношения поверхность (объем) согласно соответствующим документам Союза по стабильности начаты соответствующие исследования стабильности; проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных (для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов – трех сериях) или промышленных сериях; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности (для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов – 6-месячного). Подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая описание, подробный чертеж и состав материала контейнера или укупорки, а также пересмотр информации о лекарственном препарате.
2. В соответствующих случаях образцы нового контейнера (укупорки).
3. Проведены повторные валидационные исследования стерильных препаратов, подвергающихся терминальной стерилизации. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, использованных в валидационных исследованиях.
4. При изменении свободного пространства или отношения поверхности к объему декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент реализации уведомления об изменении IA типа и подачи уведомления об изменении IB типа в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты изучения стабильности; и что имеющиеся данные не указывают на какие-либо проблемы. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

Б.II.д.5 Изменение размера упаковки лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Изменение количества единиц лекарственной формы (например, таблеток, ампул и т.д.) в упаковке			
1. Изменение укладывается в одобренный диапазон размеров упаковок	**1, 2**	**1, 3**	**$IA_{НУ}$**
2. Изменение не укладывается в одобренный диапазон размеров упаковок		**1, 2, 3**	**IB**
б) Изменение размера(ов) упаковки(ок)	**3**	**1, 2**	**IA**
в) Изменение номинальной массы (номинального объема) стерильных многодозных (или однодозных с частичным			**II**

извлечением) парентеральных лекарственных препаратов и биологических (иммунологических) многодозных парентеральных лекарственных препаратов			
г) Изменение номинальной массы (номинального объема) непарентеральных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) лекарственных препаратов		**1, 2, 3**	**IB**

Условия

1. Новый размер упаковки должен соответствовать режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.
2. Материал первичной упаковки не изменяется.
3. Оставшиеся формы выпуска позволяют выполнить рекомендации по дозированию и длительности лечения, указанные в общей характеристике лекарственного препарата.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате.
2. Обоснование, что новые (остающиеся) размеры упаковок соответствуют режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.
3. Декларация, что если ожидается влияние на стабильность, согласно соответствующим документам Союза будут начаты исследования стабильности. Данные необходимо представить (с предлагаемым планом действий), лишь если они не укладываются в спецификации.

Примечание: Для Б.II.д.5.в) и г) – если изменение приводит к изменению «дозировки» лекарственного препарата, то такое изменение требует подачи заявления о расширении расширении.

Б.II.д.6 Изменение какой-либо составляющей (первичной) упаковки, непосредственно не соприкасающейся с лекарственным препаратом (например, цвет съемных колпачков, цветные кодовые кольца на ампулах, изменение колпачка, защищающего иглу (использование другого пластика))	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Изменение, затрагивающее информацию о лекарственном препарате	**1**	**1**	**$IA_{НУ}$**
б) Изменение, не затрагивающее информацию о лекарственном препарате	**1**	**1**	**IA**

Условия

1. Изменение не затрагивает части упаковочного материала, которые могут повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате.

Б.II.д.7 Изменение поставщика компонентов упаковки или устройства (если указано в досье)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Исключение поставщика	**1**	**1**	**IA**
б) Замена или добавление поставщика	**1, 2, 3, 4**	**1, 2, 3**	**IA**
в) Любое изменение поставщиков спейсеров			**II**

дозированных ингаляторов			
Условия 1. Исключение компонента упаковки или изделия не происходит. 2. Качественный и количественный состав компонентов упаковки (изделия) и спецификации эскиза не изменяются. 3. Спецификации и методы контроля качества, по меньшей мере, эквивалентны. 4. Метод стерилизации и ее условия не изменяются (если применимо).			
Документация 1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье. 2. Подтверждение регистрации медицинского изделия в Союзе в отношении медицинских изделий, прилагаемых к лекарственному препарату. 3. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций (если применимо).			

Б.II.e)Стабильность

Б.II.e.1 Изменение срока годности или условий хранения лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Сокращение срока годности лекарственного препарата			
1. Упакованного в коммерческую упаковку	**1**	**1, 2, 3**	**$IA_{НУ}$**
2. После первого вскрытия	**1**	**1, 2, 3**	**$IA_{НУ}$**
3. После разведения или восстановления	**1**	**1, 2, 3**	**$IA_{НУ}$**
б) Увеличение срока годности лекарственного препарата			
1. Упакованного в коммерческую упаковку (подтвержденное данными в реальном времени)		**1, 2, 3**	**IB**
2. После первого вскрытия (подтвержденное данными в реальном времени)		**1, 2, 3**	**IB**
3. После разведения или восстановления (подтвержденное данными в реальном времени)		**1, 2, 3**	**IB**
4. Увеличение срока годности путем экстраполяции данных по стабильности, не соответствующей документам Союза (*)			**II**
5. Увеличение периода хранения биологического (иммунологического) лекарственного препарата в соответствии с одобренной программой изучения стабильности		**1, 2, 3**	**IB**
в) Изменение условий хранения биологических (иммунологических) лекарственных препаратов, если исследования стабильности проведены не в соответствии с текущей одобренной программой изучения стабильности			**II**
г) Изменение условий хранения лекарственного препарата или лекарственного препарата после разведения (восстановления)		**1, 2, 3**	**IB**
д) Изменение одобренного протокола стабильности	**1, 2**	**1, 4**	**IA**

Условия

1. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.
2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытуемых параметров, исключению параметра стабильности, или снижению частоты испытаний.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье. Она должна содержать результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени (охватывающих весь срок годности), проведенных согласно соответствующим документам Союза, по меньшей мере, на двух опытно-промышленных сериях([1]) лекарственного препарата, упакованного с помощью зарегистрированного упаковочного материала и (или) соответственно после первого вскрытия или разведения; в соответствующих случаях необходимо представить результаты микробиологических испытаний.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.
3. Копии утвержденных спецификаций на конец срока годности и, если применимо, спецификации после разведения (восстановления) или после первого вскрытия.
4. Обоснование предлагаемых изменений.

(*) *Примечание*: В отношении биологического (иммунологического) лекарственного препарата экстраполяция неприменима.

([1]) При наличии обязательства проверить срок годности на промышленных сериях допустимы опытно-промышленные серии.

Б.II.ж) Проектное поле и протокол пострегистрационных изменений

Б.II.ж.1 Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля лекарственного препарата (за исключением биологического), затрагивающее:	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Одну или более отдельные операции процесса производства лекарственного препарата, включая соответствующие внутрипроизводственные контроли и (или) аналитические методики		**1, 2, 3**	**II**
б) Аналитические методики для вспомогательных веществ (промежуточных продуктов) и (или) лекарственного препарата		**1, 2, 3**	**II**

Документация

1. Результаты исследований разработки препарата и процесса (включая оценку рисков и многомерные исследования соответственно), подтверждающие то, что достигнуто целостное механистическое понимание показателей качества материалов и параметров процесса на критические параметры качества лекарственного препарата.
2. Описание проектного поля в табличном виде, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.
3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.

Б.II.ж.2 Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
		1, 2, 3	**II**

Документация

1. Подробное описание предлагаемого изменения.

2. Протокол управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат.
3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.

Б.II.ж.3 Исключение утвержденного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1	**1**	**$IA_{НУ}$**

Условия

1. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат, не является следствием непредвиденных ситуаций или несоответствия спецификации в ходе введения изменений, описанных в протоколе, и никак не влияет на утвержденные сведения, включенные в досье.

Документация

1. Обоснование предлагаемого исключения.
2. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.

Б.II.ж.4 Изменения утвержденного протокола управления изменениями	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Значимые изменения протокола управления изменениями			**II**
б) Незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе		**1**	**IB**

Документация

1. Декларация, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.

Б.II.ж.5 Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных	**1**	**1, 2, 4**	**$IA_{НУ}$**
б) Реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных		**1, 2, 3, 4**	**IB**
в) Реализация изменения биологического (иммунологического) лекарственного препарата		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

Условия

1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями, требующее немедленного уведомления после его реализации.

Документация

1. Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.
2. Декларация, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и что результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренные в протоколе. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.
3. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.
4. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
5. Копия утвержденных спецификаций на лекарственный препарат.

Б.II.з Безопасность в отношении посторонних агентов

Б.II.з.1 Обновление информации «Оценка безопасности относительно посторонних агентов» (раздел 3.2.A.2 регистрационного досье)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Исследования, затрагивающие производственные этапы, изученные впервые на предмет одного или более посторонних агентов			**II**
б) Замена устаревших исследований, затрагивающих производственные этапы и посторонние агенты, ранее включенные в досье			
1. с изменением оценки рисков			**II**
2. без изменения оценки рисков		**1, 2, 3**	**IB**

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая введение новых исследований, направленных на изучение способности производственных этапов инактивировать (элиминировать) посторонние агенты.
2. Обоснование того, что исследования не изменяют оценку рисков.
3. Поправка к информации о лекарственном препарате (если применимо).

Б.III Сертификат соответствия Европейской Фармакопее (CEP) (при наличии), и (или) ТГЭ, и (или) статьи

Б.III.1 Подача нового или обновленного сертификата соответствия Европейской Фармакопее или исключение сертификата соответствия Европейской Фармакопее	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
На фармацевтическую субстанцию **На исходный материал (реактив, промежуточный продукт), используемый в процесс производства фармацевтической субстанции** **На вспомогательное вещество**			
а) Сертификат соответствия Европейской Фармакопее соответствующей статье Европейской Фармакопеи			
1. Новый сертификат от ранее одобренного производителя	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 9**	**1, 2, 3, 4, 5**	**$IA_{НУ}$**
2. Обновленный сертификат от ранее одобренного производителя	**1, 2, 3, 4, 6**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
3. Новый сертификат от нового производителя (замена или добавление)	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 9**	**1, 2, 3, 4, 5**	**$IA_{НУ}$**
4. Исключение сертификатов (если к материалу прилагались несколько сертификатов)	**8**	**3**	**IA**
5. Новый сертификат на нестерильную активную фармацевтическую субстанцию, подлежащую использованию в стерильном лекарственном препарате, при использовании воды на последнем этапе синтеза, а в отношении материала не заявлено отсутствие в нем		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

эндотоксинов			
б) Сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ТГЭ на активную фармацевтическую субстанцию (исходный материал (реактив, промежуточный продукт), вспомогательное вещество)			
1. Новый сертификат на активную фармацевтическую субстанцию от нового или ранее одобренного производителя	**3, 5, 9**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA$_{НУ}$**
2. Новый сертификат на фармацевтическую субстанцию (исходный материал, реактив, промежуточный продукт, вспомогательное вещество) от нового или ранее одобренного производителя	**3, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
3. Обновленный сертификат от ранее одобренного производителя	**7**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
4. Исключение сертификатов (если к материалу прилагались несколько сертификатов)	**8**	**3**	**IA**
5. Новый (обновленный) сертификат от ранее одобренного (нового) производителя, использующего материалы человеческого или животного происхождения, в отношении которых требуется оценка на предмет риска потенциальной контаминации посторонними агентами			**II**

Условия

1. Спецификации на выпуск и на конец срока годности лекарственного препарата не изменяются.
2. Неизмененные (исключая ужесточение) дополнительные (к Фармакопее Союза) спецификации на примеси (исключая остаточные растворители, при условии их соответствия требованиям Союза) продукт-специфичные требования (например, профили размеров частиц, полиморфные формы), если применимо.
3. Процесс производства активной фармацевтической субстанции, исходного материала (реактива, промежуточного продукта) не включает использование материалов человеческого или животного происхождения, для которых требуется проанализировать данные о вирусной безопасности.
4. Исключительно для активной фармацевтической субстанции: она будет испытана непосредственно перед использованием, если период повторного испытания не включен в сертификат соответствия Европейской Фармакопее или данные, обосновывающие период повторного испытания, уже не включены в досье.
5. Активная фармацевтическая субстанция (исходный материал (реактив, промежуточный продукт), вспомогательное вещество) нестерильны.
6. Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагирующий растворитель и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.
7. Если составе лекарственного препарата для парентерального введения используется желатин, произведенный из костей, его производство должно осуществляться **исключительно** в соответствии с требованиями соответствующей страны.
8. В досье остается, по меньшей мере, один производитель этой субстанции.
9. Если активная фармацевтическая субстанция нестерильна, но будет использоваться в составе стерильного лекарственного препарата, тогда, в соответствии с СЕР, на

последнем этапе синтеза нельзя использовать воду или, если такое происходит, необходимо обеспечить отсутствие бактериальных эндотоксинов в активной фармацевтической субстанции.

Документация

1. Копия действующего (обновленного) сертификата соответствия Европейской Фармакопее.
2. При добавлении производственной площадки – в форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить «зарегистрированных» и «предлагаемых» производителей, как указано в разделе 2.5 формы заявления.
3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
4. Если применимо, документ, содержащий сведения о всех материалах, входящих в сферу применения статьи Фармакопеи Союза по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения, включая используемые в производстве активные фармацевтической субстанции (вспомогательного вещества). Для каждого такого рода материала необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных и его использование.
5. В отношении активной фармацевтической субстанции: декларация уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении, использующего активную фармацевтическую субстанцию в качестве исходного материала, и уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении в качестве ответственного за выпуск серий. В декларациях необходимо указать, что производитель(и) активной фармацевтической субстанции, указанный(е) в заявлении, осуществляет(ют) свою деятельность в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Союза в отношении исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.II.б.1). Если затрагиваются какие-либо обновления сертификатов на активные фармацевтические субстанции и промежуточные продукты, от производителей промежуточных продуктов также требуется декларация уполномоченного лица; декларация уполномоченного лица нужна, лишь если по сравнению с ранее зарегистрированной версией сертификата имеется изменение действующих, включенных в перечень производственных площадок.
6. Надлежащее подтверждение, свидетельствующее о соответствии воды, используемой на последнем этапе синтеза активной фармацевтической субстанции, соответствующим требованиям качества для воды для фармацевтического применения.

Б.III.2 Изменения в целях соответствия Фармакопее Союза или национальной фармакопее государства – члена Союза	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Изменение спецификации(й) ранее нефармакопейной субстанции в целях соответствия Фармакопее Союза или национальной фармакопее государства – члена союза			
1. Активной фармацевтической субстанции	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**$IA_{НУ}$**
2. Вспомогательного вещества (исходного материала) активной фармацевтической субстанции	**1, 2, 4**	**1, 2, 3, 4**	**IA**

б) Изменения в целях соответствия обновленной соответствующей статье Фармакопеи Союза или национальной фармакопее государства – члена Союза	**1, 2, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
в) Изменение спецификаций с национальной фармакопеи государства – члена Союза на Фармакопею союза	**1, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA**

Условия

1. Изменение осуществляется исключительно в целях полного соответствия фармакопее. Все испытания в спецификации должны соответствовать фармакопейному стандарту после изменения, за исключением любых дополнительных вспомогательных испытаний.
2. Дополнительные к фармакопее спецификации на продукт-специфичные свойства не изменяются (например, профили размеров частиц, полиморфная форма или, к примеру, биологические методики, агрегаты).
3. Значимые изменения качественного и количественного профилей примесей отсутствуют (за исключением ужесточения спецификаций).
4. Дополнительная валидация новой или измененной фармакопейной методики не требуется.
5. Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагент и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, двух промышленных серий соответствующей субстанции (вещества) по всем испытаниям новой спецификации и, дополнительно, если применимо, результаты теста сравнительной кинетики растворения, по меньшей мере, одной опытно-промышленной серии лекарственного препарата. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
4. Данные, подтверждающие пригодность статьи для контроля качества субстанции, например, сравнение потенциальных примесей с примечанием прозрачности статьи (transparency note of the monograph).

Примечание: уведомлять уполномоченные органы об обновлении статьи Фармакопеи Союза или национальной фармакопеи государства – члена Союза в случае внедрения соответствия обновленной статье в течение 6 месяцев после ее опубликования и наличии ссылки на «действующую редакцию» в досье зарегистрированного лекарственного препарата.

Б.IV Медицинские изделия

Б.IV.1 Изменение измеряющего изделия или изделия для введения	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Добавление или замена изделия, не являющегося частью первичной упаковки			
1. Медицинские изделия, зарегистрированные в Союзе	**1, 2, 3, 5, 6**	**1, 2, 3**	**$IA_{НУ}$**
2. Спейсеры дозирующих ингаляторов или другого устройства, который может оказать			**II**

существенное влияние на доставку фармацевтической субстанции препарата (например, небулайзер)			
б) Исключение изделия	**4**	**1, 4**	**$IA_{НУ}$**
в) Добавление или замена изделия, являющегося частью первичной упаковки			**II**

Условия

1. Предлагаемое измеряющее изделие должно точно отмеривать необходимую дозу рассматриваемого лекарственного препарата согласно одобренному способу применения, следует представить результаты таких исследований.
2. Новое изделие совместимо с лекарственным препаратом.
3. Изменение не должно приводить к значимому изменению информации о лекарственном препарате.
4. Лекарственный препарат можно продолжать точно дозировать.
5. Медицинское изделие не используется в качестве растворителя лекарственного препарата.
6. Если предусмотрена измерительная функция, она должна быть включена в досье такого изделия.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая подробный эскиз и состав материала изделия и поставщика, если применимо, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.
2. Подтверждение регистрации медицинского изделия в Союзе.
3. Образцы нового изделия, если применимо.
4. Обоснование исключения изделия.

Примечание: Для Б.IV.1.в) – если изменение приводит к «образованию новой лекарственной формы», то такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации.

Б.V Внесения изменений в регистрационное досье, обусловленные иными регуляторными процедурами

Б.V.а) МФП (МФВА)

Б.V.а.1 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла плазмы в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФП 2-го этапа)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Первое включение нового мастер-файла плазмы, влияющего на свойства лекарственного препарата			**II**
б) Первое включение нового мастер-файла плазмы, не влияющего на свойства лекарственного препарата		**1, 2, 3, 4**	**IB**
в) Включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения влияют на свойства лекарственного препарата		**1, 2, 3, 4**	**IB**
г) Включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата	**1**	**1, 2, 3, 4**	**$IA_{НУ}$**
Условия			

1. На обновленный или измененный МФП выдан сертификат соответствия законодательству Союза в соответствии с Приложением I к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

Документация

1. Декларация, что сертификат МФП и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату, держатель МФП представил держателю РУ (если держатель РУ и держатель МФП не являются одним и тем же лицом) сертификат МФП, экспертный отчет и досье на МФП, сертификат МФП и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФП для данного лекарственного препарата.
2. Сертификат МФП и экспертный отчет.
3. Декларация эксперта, характеризующая все вводимые с помощью сертифицированного МФП изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.
4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить «действующий» и «предлагаемый» сертификат МФП (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также следует четко перечислить все прочие МФП, на которые ссылается лекарственный препарат, даже если они не являются предметом заявления.

Б.V.a.2 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла вакцинного антигена в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФВА 2-го этапа)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Первое включение нового мастер-файла вакцинного антигена			**II**
б) Включение обновленного (исправленного) мастер-файла вакцинного антигена: изменения влияют на свойства лекарственного препарата		**1, 2, 3, 4**	**IB**
в) Включение обновленного (исправленного) мастер-файла вакцинного антигена: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата	**1**	**1, 2, 3, 4**	**$IA_{НУ}$**

Условия

1. На обновленный или измененный МФВА выдан сертификат соответствия законодательству Союза в соответствии с Приложением I к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

Документация

1. Декларация, что сертификат МФВА и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату, держатель МФВА представил держателю РУ (если держатель РУ и держатель МФВА не являются одним и тем же лицом) сертификат МФВА, экспертный отчет и досье на МФВА, сертификат МФВА и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФВА для данного лекарственного препарата.
2. Сертификат МФВА и экспертный отчет.
3. Декларация эксперта, характеризующая все вводимые с помощью сертифицированного МФВА изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.
4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить «действующий» и «предлагаемый» сертификат МФВА (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также следует четко

перечислить все прочие МФВА, на которые ссылается лекарственный препарат, даже если они не являются предметом заявления.

Б.V.б) Обращение в экспертный комитет

Б.V.б.1 Обновление досье по качеству, направленное на реализацию заключения экспертного комитета	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Изменение реализует заключение экспертного комитета	**1**	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
б) Гармонизация досье по качеству не являлась частью заключения экспертного комитета, и обновление направлено на его гармонизацию			**II**

Условия

1. Результат не требует дальнейшей экспертизы.

Документация

1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на рассматриваемое заключение экспертного комитета.
2. В досье необходимо четко обозначить изменения, внесенные в ходе процедуры обращения в экспертный комитет.

B. Изменение безопасности, эффективности и фармаконадзора

B.I Лекарственные препараты для медицинского применения

B.I.1 Изменение общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша, направленные на реализацию заключения экспертного комитета	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Лекарственный препарат охвачен процедурой обращения в экспертный комитет	**1**	**1, 2, 3**	**$IA_{НУ}$**
б) Лекарственный препарат не охвачен процедурой обращения в экспертный комитет, но изменения реализует заключение экспертного комитета, новые дополнительные данные держателем РУ не представлены		**1, 2, 3**	**IB**
в) Лекарственный препарат не охвачен процедурой обращения в экспертный комитет, но изменения реализует заключение экспертного комитета, держатель РУ представил новые дополнительные данные		**1, 3**	**II**

Условия

1. Изменение реализует формулировку, затребованную уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы.

Документация

1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на рассматриваемое заключение экспертного комитета с приобщенной общей характеристикой лекарственного препарата, маркировкой или листком-вкладышем.
2. Декларация, что соответствующие разделы предлагаемых общей характеристики лекарственного препарата, маркировки и листка-вкладыша идентичны приобщенным к заключению экспертного комитета.

3. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

B.I.2 Изменение общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша воспроизведенного, или гибридного, или биоаналогичного лекарственного препарата после оценки того же изменения референтного лекарственного препарата	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Реализация изменения(й), в отношении которого(ых) от держателя РУ не требуется представлять новые дополнительные данные		**1, 2**	**IB**
б) Реализация изменения(й), требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения (например, сопоставимость)			**II**

Документация

1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: запрос национального уполномоченного органа (если применимо).
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

B.I.3 Изменение(я) общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша лекарственного препарата для медицинского применения, направленное(ые) на реализацию результата процедуры, затрагивающей ПОБ или пострегистрационное исследование безопасности	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Внесение формулировки, согласованной уполномоченным органом	**1**	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
б) Внесение изменений, требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения		**2**	**II**

Условия

1. Изменение реализует формулировку, затребованную уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы.

Документация

1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на согласие (оценку) уполномоченного органа.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

B.I.4 Изменения, заключающиеся в значимом изменении общей характеристики лекарственного препарата вследствие новых данных по качеству, доклиническим, клиническим данным или данным фармаконадзора	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			II

Примечание: это изменение не применяется, если новые данные поданы в соответствии с изменением B.I.13. В таких случаях изменение общей характеристики лекарственного препарата, маркировки и (или) листка-вкладыша подпадает под сферу применения изменения B.I.13.

B.I.5 Изменение условий отпуска лекарственного	**Необход**	**Требуемая**	**Вид**

препарата	имые условия	документация	процедуры
а) Воспроизведенных или гибридных или биоаналогичных лекарственных препаратов после изменения условий отпуска референтного лекарственного препарата		**1, 2**	**IB**
б) Иные причины изменения условий отпуска			**II**

Документация

1. Подтверждение изменения условий отпуска референтного лекарственного препарата (например, ссылка на соответствующее решение уполномоченного органа государства – члена Союза), приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

B.I.6 Изменение(я) показания(й) к применению	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Включение нового показания к применению или изменение ранее одобренного			**II**
б) Исключение показания к применению			**IB**

Примечание Если добавление или изменение показания к применению происходит вследствие реализации заключения экспертного комитета или изменений информации о лекарственном препарате воспроизведенного, или гибридного, или биоаналогичного лекарственного препарата после экспертизы того же изменения референтного лекарственного препарата, применяются изменения B.I.1 и B.I.2 соответственно.

B.I.7 Исключение:	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Процедура**
а) лекарственной формы		**1, 2**	**IB**
б) дозировки		**1, 2**	**IB**

Документация

1. Декларация, что оставшаяся(ие)ся форма(ы) выпуска достаточна(ы) для выполнения рекомендаций по дозированию и длительности лечения, описанных в общей характеристике лекарственного препарата.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

Примечание Если рассматриваемая лекарственная форма или дозировка была зарегистрирована в виде отдельного лекарственного препарата, то исключение такой лекарственной формы или дозировки будет считаться не внесением изменений, а изъятием из обращения.

B.I.8 Введение или изменение резюме системы фармаконадзора лекарственного препарата для медицинского применения (*)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Введение резюме системы фармаконадзора, изменений квалифицированного лица по фармаконадзору (включая контактную информацию) и (или) изменение месторасположения мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ)			**$IA_{НУ}$**

Документация

1. Резюме системы фармаконадзора или обновление значимых элементов (соответственно):

- Подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственно за фармаконадзор, и утверждение, подписанное заявителем, что заявитель обладает необходимыми способами выполнения задач и обязанностей, перечисленных в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Союза.
- Контактная информация квалифицированного лица по фармаконадзору, государства – члена Союза, в которых располагается квалифицированное лицо по фармакондзору и выполняет свои задачи
- Месторасположение МФСФ

2. Номер МФСФ (при наличии)

Примечание: Данное изменение охватывает введение МФСФ независимо от наличия в технической части регистрационного досье Подробного описания системы фармаконадздора.

Изменения контактного лица по фармаконадзору, включая контактную информацию (номера телефонов и факсов, почтовый адрес и адрес электронной почты) и изменения месторасположения МФСФ (улица, город, индекс, страна) допускается обновлять исключительно посредством Реестра Союза (без необходимости внесения изменений).

Если держатель РУ прибегает к возможности обновления упомянутой выше информации посредством Реестра Союза, он должен указать в регистрационном досье, что обновленная информация этих данных включена в Реестр Союза.

B.I.9 Изменение существующей системы фармаконадзора согласно подробному описанию системы фармаконадзора (ПОСФ)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Изменение квалифицированного лица по фармаконадзору, и (или) контактной информации, и (или) процедуры резервирования	**1**	**1**	**$IA_{НУ}$**
б) Изменение базы данных безопасности и (или) основных контрактных соглашений в целях выполнения фармаконадзорных обязательств и (или) изменение места проведения фармаконадзорной деятельности	**1, 2, 3**	**1**	**$IA_{НУ}$**
в) Иные изменения ПОСФ, не влияющие на функционирование системы фармаконадзора (например, изменение местоположения главного хранилища (архива), административные изменения)	**1**	**1**	**IA**
г) Внесение изменений в ПОСФ по результатам экспертизы ПОСФ другого лекарственного препарата того же держателя РУ	**4**	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**

Условия

1. Сама система фармаконадзора не изменяется.
2. Система базы данных прошла валидацию (если применимо).
3. Перенос данных из других систем баз данных валидирован (если применимо).
4. Те же изменения в ПОСФ введены для всех лекарственных препаратов того же держателя РУ (одинаковая окончательная версия ПОСФ).

Документация

1. Последняя версия ПОСФ и, если применимо, последняя версия препарат-специфичного дополнения. Они должны в отношении изменения квалифицированного лица по фармаконадзору включать а) краткую биографию нового квалифицированного

	лица по фармаконадзору, б) новое положение держателя и квалифицированного лица по фармаконадзору об их способности и путях уведомления о нежелательных реакциях, подписанное новым квалифицированным лицо по фармаконадзору и держателем, и отражающее остальные вытекающие изменения, например, в организационной схеме. Если квалифицированное лицо по фармаконадзору и (или) контактная информация квалифицированного лица по фармаконадзору изначально не были включены в ПОСФ или ПОСФ не существует, подача пересмотренного ПОСФ не требуется, необходимо представить только форму заявления. 2. Ссылка на заявление (процедуру) и лекарственный препарат, в отношении которого изменения были одобрены.
Примечание	B.I.9 охватывает изменения существующей системы фармаконадзора 1) ветеринарных лекарственных препаратов и 2) лекарственных препаратов для медицинского применения, на которые не был введен ГФСФ.
Примечание для а)	Изменения квалифицированного лица по фармаконадзору, включая контактную информацию (номера телефонов и факсов, почтовый адрес и адрес электронной почты) допускается обновлять исключительно посредством Реестра Союза (без необходимости внесения изменений). Если держатель РУ прибегает к возможности обновления упомянутой выше информации посредством Реестра Союза, держатель РУ должен указать в регистрационном досье, что обновленная информация этих данных включена в Реестр Союза.
Примечание для б)	Оценка ПОСФ, поданного как часть нового заявления о регистрации (расширения регистрации, внесения изменения), может вести к изменениям по запросу национального уполномоченного органа такого ПОСФ. В этом случае такие же изменения можно ввести в ПОСФ других лекарственных препаратов того же держателя РУ путем подачи (группового) изменения $IA_{НУ}$ типа.

B.I.10 Изменение частоты и (или) даты подачи периодического отчета по безопасности (ПОБ) лекарственных препаратов для медицинского применения	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
Условия 1. Изменение частоты и (или) даты подачи ПОБ согласовано национальным уполномоченным органом.			
Документация 1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соглашение уполномоченного органа. 2. Пересмотренная частота и (или) дата подачи ПОБ.			
Примечание данное изменение применяется, лишь если цикл ПОБ указан в регистрационном досье способами, отличными от указания ссылки на перечень отчетных дат Союза, и при необходимости подачи ПОБ.			

B.I.11 Введение или изменения обязательств и условий регистрации, включая план управления рисками	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Реализация формулировки, согласованной с уполномоченным органом	**1**	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
б) Реализация изменений, требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, нуждающихся в			**II**

экспертизе уполномоченным органом (*)			
Условия 1. Изменение реализует действие, затребованное уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы.			
Документация 1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соответствующее решение уполномоченного органа. 2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
Примечание	это изменение охватывает лишь ситуацию, в которой вводимое изменение затрагивает исключительно условия и (или) обязательства регистрации, включая план управления рисками и условия и (или) обязательства регистраций при исключительных обстоятельствах и условной регистрации.		
(*)	введение плана управления рисками, затребованное уполномоченным органом, всегда требует существенной экспертизы.		
B.I.12 Включение или исключение черного символа или пояснительных указаний в отношении лекарственных препаратов, входящих в перечень лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1	**1, 2**	**$IA_{НУ}$**
Условия 1. Лекарственный препарат включен или исключен из перечня лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (соответственно).			
Документация 1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на перечень лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу. 2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
Примечание	данное изменение охватывает ситуацию, при которой включение или исключение черного символа или пояснительных указаний не производится в рамках другой регуляторной процедуры (например, процедуры продления или изменения, затрагивающей информацию о лекарственном препарате).		
B.I.13 Прочие изменения, не описанные в других разделах настоящего Дополнения, включающих подачу исследований уполномоченному органу (*)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			II
Примечание	если экспертиза уполномоченным органом поданных данных приводит к изменению общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша, данным изменением охватываются соответствующие поправки к общей характеристике лекарственного препарата, маркировке или листку-вкладышу.		
(*)	Данное изменение не применяется к изменениям, которые могут быть приняты в качестве изменений IB типа по умолчанию в соответствии с любым другим разделом настоящего Дополнения.		

Г. МФП (МФВА)

Г.1 Изменение названия и (или) адреса	**Необход**	**Требуемая**	**Вид**

держателя сертификата МФВА	имые условия	документация	процедуры
	1	1	$IA_{НУ}$

Условия

1. Держатель сертификата МФВА должен оставаться тем же юридическим лицом.

Документация

1. Официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес.

Г.2 Изменение названия и (или) адреса держателя сертификата МФП	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1	$IA_{НУ}$

Условия

1. Держатель сертификата МФП должен оставаться тем же юридическим лицом.

Документация

1. Официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес.

Г.3 Изменение или трансфер текущего держателя сертификата МФП новому держателю сертификата МФП – т.е. другому юридическому лицу	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
		1, 2, 3, 4, 5, 6	$IA_{НУ}$

Документация

1. Документ, включая идентификацию (название и адрес) текущего держателя МФП (правоотчуждателя) и идентификацию (название и адрес) лица, принимающего трансфер (правоприобретателя), а также предлагаемую дату сделки, подписанной обеими компаниями.
2. Копия последней страницы сертификата МФП – «Сертификат соответствия мастер-файла плазмы (МФП) законодательству Союза».
3. Подтверждение регистрации нового держателя (выписка из реестра юридических лиц и перевод ее на русский язык), подписанное обеими компаниями.
4. Подтверждение трансфера всей документации МФП с первой сертификации МФП правоприобретателю, подписанное обеими компаниями.
5. Доверенность, включая контактные сведения лица, ответственного за связи между уполномоченным органом и держателем МФП, подписанная правоприобретателем.
6. Письмо-обязательство выполнения всех открытых и оставшихся обязательств (при наличии), подписанное правоприобретателем.

Г.4 Изменение названия и (или) адреса учреждений крови, включая центров по сбору крови (плазмы)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1, 2	1, 2, 3	IA

Условия

1. Учреждение крови должно оставаться тем же юридическим лицом.
2. Изменение должно быть административным (например, слияние, поглощение); изменение названия учреждения крови (центра по сбору), при неизменности учреждения крови.

Документация

1. Подписанная декларация того, что изменение не включает изменение системы качества учреждения крови.
2. Подписанная декларация того, что изменения перечня центров сбора не происходит.

3. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.

Г.5 Замена или добавление центра по сбору крови (плазмы) в рамках учреждения крови, включенного в МФП	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
		1, 2, 3	**IB**

Документация

1. Эпидемиологические данные о вирусных маркерах, затрагивающие центр по сбору крови (плазмы), охватывающие 3 года. В отношении вновь открытого(ых) центра(ов) или в случае отсутствия данных, декларация того, что эпидемиологические данные будут представлены в очередном ежегодном обновлении.
2. Указание, что центр функционирует в тех же условиях, что и другие центры, принадлежащие учреждению крови, согласно положениям стандартного договора между учреждением крови и держателем МФП.
3. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.

Г.6 Исключение или изменение статуса (функционирующий или нефункционирующий) учреждений крови (центров), используемых для сбора крови (плазмы) или для испытания крово- и плазмодач и пулов плазмы	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1, 2	**1**	**IA**

Условия

1. Причины исключения или изменения статуса не должны быть обусловлены проблемами, связанными с GMP.
2. Учреждения (центры) должны соответствовать инспекционному законодательству при изменении статуса с нефункционирующих на функционирующие.

Документация

1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.

Г.7 Включение нового учреждения крови в целях сбора крови (плазмы), не включенного в МФП	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			II

Г.8 Замена или включение нового центра крови в целях испытания донаций крови и плазмы и (или) пулов плазмы в рамках учреждения, включенного в МФП	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
		1, 2	**IB**

Документация

1. Указание, что испытания проводятся согласно тем же утвержденным СОП и (или) методам испытаний.
2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.

Г.9 Включение нового учреждения крови для испытаний донаций крови и плазмы и (или) пулов плазмы, не включенных в МФП	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			II

Г.10 Замена или включение нового учреждения крови или центра(ов), в котором(ых) хранится плазма	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
		1, 2	**IB**

Документация

1. Указание, что центр хранения функционирует в соответствии с тем же СОП, утвержденным в учреждении.

2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.

Г.11 Исключение учреждения крови или центра(ов), в котором(ых) хранится плазма	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1	**1**	**IA**

Условия

1. Причина исключения не должна быть обусловлена проблемами, связанными с GMP.

Документация

1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.

Г.12 Замена или включение организации, вовлеченной в транспортировку плазмы	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
		1	**IB**

Документация

1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая все учреждения крови, пользующиеся этой транспортной организацией, резюме действующей системы, обеспечивающей транспортировку в надлежащих условиях (время, температура и соответствие GMP) и подтверждение того, что условия транспортировки валидированы.

Г.13 Исключение организации, вовлеченной в транспортировку плазмы	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1	**1**	**IA**

Условия

1. Причина исключения не должна быть обусловлена проблемами, связанными с GMP.

Документация

1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.

Г.14 Включение тест-системы, зарегистрированной в Союзе в качестве медицинского изделия, в целях испытания отдельных донаций крови и плазмы в качестве новой тест-системы	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1	**1, 2**	**IA**

Условия

1. Новая тест-система зарегистрирована в Союзе в качестве медицинского изделия.

Документация

1. Перечень испытательных площадок, в которых используется тест-система.
2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая обновленные сведения об испытаниях в соответствии требованиями Союза по составлению МФП.

Г.15 Включение тест-системы, не зарегистрированной в Союзе в качестве медицинского изделия, в целях испытания отдельных донаций крови и плазмы в качестве новой тест-системы	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Новая испытательная система ранее не была одобрена в МФП ни для одного центра крови в целях испытания донаций крови и плазмы			**II**
б) Новая испытательная система была одобрена в МФП для других центров крови в целях испытания донаций крови и плазмы		**1, 2**	**IA**

Документация

1. Перечень испытательных центров, в которых используется тест-система, и перечень испытательных центров, в которых она будет использоваться.
2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая обновленные сведения об испытаниях в соответствии требованиями Союза по составлению МФП.

Г.16 Изменение испытательной системы (метода), используемого для испытания пулов (испытание на антитела, антигены или амплификация нуклеиновых кислот)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			II

Г.17 Введение или расширение процедуры карантинного хранения	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
	1	**1**	**IA**

Условия

1. Процедура карантинного хранения является более строгой (например, выпуск лишь после повторной проверки доноров).

Документация

1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая основания введения или расширения процедуры карантинного хранения, площадки, в которых осуществляется карантинное хранение и изменения процедуры, дерево решений, включая новые условия.

Г.18 Исключение периода карантинного хранения или сокращение его продолжительности	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
		1	**IB**

Документация

1. Обновленные соответствующие разделы досье МФП.

Г.19 Замена или добавление контейнеров для крови (например, мешков, флаконов)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) Новые контейнеры для крови зарегистрированы в Союзе в качестве медицинских изделий	**1, 2**	**1**	**IA**
б) Новые контейнеры для крови не зарегистрированы в Союзе в качестве медицинских изделий			**II**

Условия

1. Контейнер зарегистрирован в Союзе в качестве медицинского изделия.
2. Критерии качества крови, заключенной в контейнер, не изменяются.

Документация

1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая наименование контейнера, производителя, спецификацию раствора антикоагулянта, подтверждение регистрации в Союзе и название учреждения крови, в котором используется контейнер.

Г.20 Изменение хранения (транспортировки)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
а) условий хранения и (или) транспортировки	**1**	**1**	**IA**
б) максимального срока хранения плазмы	**1, 2**	**1**	**IA**

Условия

1. Изменение должно ужесточать условия и соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, предъявляемым к плазме человека для фракционирования.
2. Максимальный срок хранения короче предыдущего.

Документация

1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая подробное описание новых условий, подтверждение валидации условий хранения (транспортировки) и название учреждения(й) крови, в которых происходит изменение (если применимо).

Г.21 Введение испытания на вирусные маркеры, если такое введение окажет значительное влияние на оценку вирусных рисков	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			II

Г.22 Изменение приготовления пула плазмы (например, метода производства, размера пула, хранения образцов пула плазмы)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
		1	**IB**

Документация

1. Обновленные соответствующие разделы досье МФП.

Г.23 Изменение мер, принимаемых при ретроспективном обнаружении, что донации крови и плазмы подлежат исключению из обработки (процедура ретроспективного анализа)	**Необходимые условия**	**Требуемая документация**	**Вид процедуры**
			II

ПРИЛОЖЕНИЕ № 20

к Правилам регистрации и
экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

П Р А В И Л А
проведения экспертизы при внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата для медицинского применения

I. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Настоящее приложение регламентирует правила экспертизы внесения изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов для медицинского применения, указанных в пунктах 1.1.3-1.1.5 приложения № 19 к настоящим Правилам в части описания административных процедур и должно рассматриваться в совокупности с положениями приложения № 19 к настоящим Правилам.

1.2. Определения, используемые в настоящем приложении, содержатся в документах Союза, регламентирующих обращение лекарственных средств в Союзе.

1.3. Указание в настоящем приложении «заинтересованного государства – члена Союза», согласно пункту 1.2.6 приложения № 19 к настоящим Правилам, следует рассматривать как каждое государство – член Союза, уполномоченный орган которого зарегистрировал рассматриваемый лекарственный препарат. Указание «заинтересованных государств – членов Союза» следует рассматривать как все заинтересованные государства – члены Союза.

II. АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ПРИ РАССМОТРЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ

Регистрационное досье лекарственного препарата содержит условия, на основании которых лекарственный препарат допускается к медицинскому применению и реализации на территории Евразийского экономического союза. Регистрационное досье лекарственного препарата включает:

решение уполномоченного органа государства – члена Союза о регистрации лекарственного препарата;

документы и данные, поданные заявителем в соответствии с приложением № 1 к настоящим Правилам в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства – члена Союза.

Приложение № 19 к настоящим Правилам устанавливает требования, предъявляемые к изменению условий регистрации и содержанию регистрационного досье.

Настоящее приложение охватывает следующие категории изменений, определенные разделом 1.3 приложения № 19 к настоящим Правилам:

а) незначимые изменения IA типа;

б) незначимые изменения IB типа;

в) значимые изменения II типа;

г) расширение регистрации;

д) неотложное ограничение в целях безопасности.

Держатели регистрационных удостоверений вправе обратиться за консультацией в уполномоченный орган (экспертную организацию)

референтного государства в отношении рекомендации по классификации изменений или иным вопросам, связанным с экспертизой изменений в регистрационное досье. При необходимости, в целях получения более подробной регуляторной или процессуальной рекомендации от уполномоченного органа (экспертной организации) перед подачей изменения может быть организовано обсуждение с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства и (или) государства признания.

Держатель регистрационного удостоверения по запросу соответствующего органа должен немедленно представить любую информацию, затрагивающую реализацию определенного изменения.

2.1. Незначимое изменение IA типа

Настоящим приводятся положения по применению разделов 1.7, 2.1, 2.4, 3.1, 3.4, 3.5, 4.2.1 и 4.2.2 приложения № 19 к настоящим Правилам в отношении незначимых изменений IA типа. Приложение № 19 к настоящим Правилам содержит перечень изменений, которые следует рассматривать в качестве незначимых изменений IA типа. Подобные незначимые изменения не требуют предварительного одобрения (за исключением изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате, согласно разделу 1.6 приложения № 19 к настоящим Правилам, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо представить до реализации изменения), но держатель должен уведомить о них в течение 365 календарных дней (12 месяцев) со дня реализации (процедура «сделай и расскажи»). Однако, в целях обеспечения непрерывного надзора за лекарственным препаратом, некоторые

незначимые изменения IA типа требуют немедленного уведомления после реализации.

В дополнении V к приложению № 19 к настоящим Правилам описаны требования к документам и данным, предоставляемым заявителем и условия, которые необходимо соблюсти, чтобы изменение подверглось процедуре уведомления незначимых изменений IA типа, требующих немедленного уведомления после реализации.

2.1.1. Процедура уведомления о внесении незначимых изменений IA типа

Незначимые изменения IA типа не требуют предварительного одобрения уполномоченными органами (экспертными организациями) перед их реализацией держателем регистрационного удостоверения, за исключением изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате, согласно разделу 1.6 приложения № 19 к настоящим Правилам, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо представить до реализации изменения.

По общему правилу не позднее 365 календарных дней (12 месяцев) со дня реализации изменения заявитель должен предоставить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV приложения № 19 к настоящим Правилам.

Заявление на внесение изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 приложения № 19 к настоящим Правилам, необходимо представить до реализации изменения.

Заявитель вправе включить незначимое изменение IA типа, не подлежащее немедленному уведомлению, в предоставление документов о незначимом изменении IA типа с немедленным уведомлением или любое другое изменение.

Необходимо соблюсти условия, предусмотренные подпунктом «a»-«в» пункта 1.7.2, подпунктом «a»-«в» пункта 3.4.2 приложения № 19 к настоящим Правилам.

Заявитель вправе сгруппировать несколько незначимых изменений IA типа в одно уведомление в соответствии с пунктом 1.7.2 и пунктом 3.4.2 приложения № 19 к настоящим Правилам. Для этого предусмотрены две возможности группировки изменений IA типа:

а) заявитель вправе сгруппировать несколько незначимых изменений IA типа одного регистрационного досье, если уведомление о них происходит одновременно в один и тот же уполномоченный орган (экспертную организацию).

б) заявитель вправе сгруппировать одно или более незначимых изменений IA типа в несколько регистрационных досье в рамках одного уведомления, если изменения во все рассматриваемые регистрационные досье одинаковые, а уведомление о них происходит одновременно в один и тот же уполномоченный орган (экспертную организацию).

365-ти-дневный (12-ти месячный) предельный срок уведомления о незначимых изменениях IA типа позволяет держателям регистрационных удостоверений накапливать изменения IA типа на их лекарственные препараты в течение года. Однако уведомление об этих изменениях в рамках одной подачи документов возможно только при соблюдении условий группировки (одинаковые изменения во все рассматриваемые лекарственные препараты).

В связи с этим может оказаться, что уведомление о реализованных в течение 365 календарных дней (12 месяцев) изменений (так называемый «ежегодный отчет») потребует несколько подач документов; например, одна относительно одного незначимого изменения IA типа, другая – относительно группы незначимых изменений IA типа в одно регистрационное досье и еще одна – относительно группы незначимых изменений IA типа в несколько регистрационных досье.

Уведомление о внесении изменений должно содержать документы и данные, перечисленные в дополнении IV к приложению № 19 к настоящим Правилам, представленные в следующем порядке с соответствующими заголовками и нумерацией в формате общего технического документа:

сопроводительное письмо;

заявление о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного(ых) препарата(ов), включая сведения о рассматриваемом(ых) лекарственном(ых) препарате(ах), а также описание всех поданных изменений вместе с датой их реализации соответственно. Если изменение является следствием другого изменения или связано с ним, в соответствующем разделе формы заявления необходимо представить описание связи между этими изменениями;

указание кода изменения в соответствии с дополнением V к приложению №19 к настоящим Правилам, свидетельствующего, что соблюдены все условия и документальные требования, или, если применимо, указание классификационной рекомендации,

представленной в соответствии с разделом 1.5 приложения № 19 к настоящим Правилам, использованной в соответствующем заявлении;

все документы, указанные в дополнении V к приложению № 19 к настоящим Правилам;

если изменения затрагивают общую характеристику лекарственного препарата, маркировку или листок-вкладыш, а также нормативный документ по качеству: пересмотренную информацию о лекарственном препарате (ОХЛП, маркировку и листок-вкладыш), нормативный документ по качеству, представленные в надлежащем формате, а также соответствующие переводы на государственные языки государств – членов Союза при наличии соответствующих требований в их законодательстве. Если незначимым изменением IA типа затрагивается общий дизайн вторичной и (или) первичной упаковки уполномоченному органу (экспертной организации) необходимо представить макеты упаковки.

В отношении изменений, указанных в пункте 1.1.3 приложения № 19 к настоящим Правилам, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен дополнительно получить список дат подачи соответствующих заявлений на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в государства признания и документов, подтверждающих оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу при необходимости) в случаях и порядке, установленном законодательством государств признания.

В отношении изменений, указанных в пункте 1.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам – подтверждение оплаты сбора (пошлины)

за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу при необходимости) в случаях и порядке установленном законодательством государств – членов Союза.

В отношении группы незначимых изменений IA типа, затрагивающих регистрацию нескольких лекарственных препаратов одного и того же держателя регистрационного удостоверения, в соответствии с пунктом 1.7 или 3.4 приложения № 19 к настоящим Правилам, общее сопроводительное письмо и форму заявления необходимо подать вместе со вспомогательной документацией и пересмотренной информацией о лекарственном препарате (если применимо) на каждый рассматриваемый лекарственный препарат. Это позволит соответствующим органам обновить каждое регистрационное досье, включенное в группу, вместе с соответствующей исправленной или новой информацией.

2.1.2. Экспертиза изменений IA типа, указанных в пункте 1.1.3 приложения № 19 к настоящим Правилам

При внесении незначимого изменения IA типа заявитель одновременно предоставляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к настоящим Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств – членов Союза.

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство после оценки полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на изменение (уведомлению) посредством интегрированной системы.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства проводит экспертизу уведомления IA типа в течение 30 календарных дней со дня его получения.

К 30 календарному дню уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет заявителя и уполномоченный орган (экспертную организацию) государств признания о своем заключении.

Изменение регистрации лекарственного препарата по результатам процедур, предусмотренных приложением № 19 к настоящим Правилам должны осуществляться в течение 180 календарных дней после получения сведений, указанных в подпункте «в» пункта 2.4.1 и пункте «а» пункта 3.5.1 приложения 19 настоящих Правил, при условии предоставления документов, необходимых для изменения регистрационного досье, уполномоченным органам (экспертным организациям) заинтересованных государств – членов Союза.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 приложения № 19 к настоящим Правилам, в срок, не более 10 рабочих дней от принятия заключения о внесении изменений в регистрационное досье, соответствующие уполномоченные органы размещают сведения о

внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдают измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) вправе продлить срок, указанный в абзацах 3 и 5 настоящего пункта до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 приложения № 19 к настоящим Правилам.

Если в рамках одного уведомления подано одно или несколько незначимых изменений IA типа, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет заявителя о том, какое(ие) изменение(я) было(и) принято(ы) или отклонено(ы) по результатам экспертизы лекарственных препаратов. Держатель регистрационного удостоверения не вправе реализовывать отклоненное(ие) изменение(я).

Неспособность представить всю необходимую документацию в досье в отношении незначимых изменений IA типа необязательно ведет к отклонению изменения, если заявитель представит недостающую документацию по запросу соответствующего органа в соответствии с приложением № 19 к настоящим Правилам. Несущественное изменение IA типа может в определенных случаях быть отклонено, приводя к

необходимости немедленного прекращения реализации держателем уже реализованных рассматриваемых изменений.

2.1.3. Экспертиза изменений IA типа, указанных в пункте 1.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам

При внесении незначимого изменения IA типа заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к настоящим Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств – членов Союза.

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства проводит экспертизу незначимого изменения IA типа в течение 30 календарных дней со дня его получения.

К 30 календарному дню уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя о своем заключении.

Изменение регистрации лекарственного препарата по результатам процедур, предусмотренных приложением № 19 к настоящим Правилам должно осуществляться в течение 180 календарных дней после уведомления заявителя о заключении, при условии предоставления заявителем документов, необходимых для изменения регистрационного досье, уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 приложения № 19 к настоящим Правилам, в срок, не более 10 рабочих дней от срока принятия заключения о внесении изменений в регистрационное досье, уполномоченный орган размещает сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдает измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченный орган (экспертная организация) вправе продлить срок, указанный в абзацах 1 и 4 настоящего пункта до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 приложения № 19 к настоящим Правилам.

Если в рамках одного уведомления заявителем подано одно или несколько незначимых изменений IA типа, уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя о том, какое(ие) изменение(я) было(и) принято(ы) или отклонено(ы) по результатам экспертизы.

Неспособность представить всю необходимую документацию в досье в отношении незначимых изменений IA типа необязательно ведет к отклонению изменения, если заявитель представит недостающую документацию по запросу соответствующего органа. Несущественное изменение IA типа может в определенных случаях быть отклонено,

приводя к необходимости немедленного прекращения реализации держателем уже реализованных рассматриваемых изменений.

2.2. Незначимые изменения IB типа

Настоящим приводятся положения по применению разделов 1.7, 2.2, 2.4, 3.2, 3.5, 4.2.1 и 4.2.2 приложения № 19 к настоящим Правилам в отношении незначимых изменений IB типа.

Приложение № 19 к настоящим Правилам содержит перечень изменений, которые следует рассматривать в качестве незначимых изменений IB типа. Подобные незначимые изменения перед их реализацией требуют предварительного уведомления или утверждения уполномоченным органом в части внесения изменений в регистрационное досье, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате, согласно разделу 1.6 приложения № 19 к настоящим Правилам, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо предоставить до реализации изменения.

Реализация иных изменений держателем регистрационного удостоверения возможна только через 30 календарных дней от срока предоставления уведомления в уполномоченный орган (экспертную организацию), при условии отсутствия в указанный срок отрицательного заключения о внесении изменения от соответствующего уполномоченного органа (экспертной организации) (процедура «скажи, выжди и сделай»).

2.2.1. Процедура уведомления о внесении незначимых изменений IB типа.

Заявители вправе сгруппировать в одно уведомление несколько незначимых изменений IB типа одного и того же регистрационного

досье или сгруппировать одно или более незначимых изменений IB типа с другими незначимыми изменениями в одно и то же регистрационное досье, при условии его соответствия одному из случаев, перечисленных в дополнении III к приложению № 19 к настоящим Правилам, или если оно было ранее согласовано с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства соответственно.

Кроме того, в отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных в одном государстве – члене Союза, заявитель вправе также сгруппировать несколько незначимых изменений IB типа, затрагивающих несколько регистрационных досье в одном государстве – члене Союза или одно или более незначимых изменений IB типа с другими незначимыми изменениями, затрагивающими несколько регистрационных досье в одном государстве – члене Союза, при условии того, что:

а) для всех рассматриваемых регистрационных досье изменения одинаковые;

б) изменения представлены уполномоченному органу (экспертной организации) в одно и то же время;

в) уполномоченный орган (экспертная организация) ранее дал согласие на такую группировку.

Более того, если одинаковое незначимое изменение IB типа или одинаковая группа незначимых изменений (в соответствии с вышеприведенным описанием) затрагивает несколько регистрационных досье одного держателя регистрационного удостоверения, заявитель вправе подать такие изменения в виде одного заявления в целях «распределения обязанностей» .

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в дополнении IV к приложению № 19 к настоящим Правилам, представленные в следующем порядке с соответствующими заголовками и нумерацией в формате общего технического документа:

сопроводительное письмо;

заявление о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного(ых) препарата(ов), включая сведения о рассматриваемом(ых) лекарственном(ых) препарате(ах). Если изменение является следствием другого изменения или связано с ним, в соответствующем разделе формы заявления необходимо представить описание связи между этими изменениями. Если изменение рассматривается в качестве неклассифицируемого, необходимо включить подробное обоснование представления его в качестве уведомления IB типа;

указание кода изменения в соответствии с дополнением V к приложению №19 к настоящим Правилам, свидетельствующего, что соблюдены все условия и документальные требования или, если применимо, указание классификационной рекомендации, представленной в соответствии с разделом 1.5 приложения № 19 к настоящим Правилам, использованной в соответствующем заявлении;

необходимую документацию, обосновывающую предлагаемое изменение, включая всю документацию, указанную в дополнении V к приложению № 19 к настоящим Правилам;

в отношении изменений, потребованных уполномоченным органом, обусловленных новыми поступившими данными о

лекарственном препарате, например, в соответствии с пострегистрационными условиями или в рамках фармаконадзорных обязательств, к сопроводительному письму необходимо приобщить копию запроса от уполномоченного органа (экспертной организации);

если изменения затрагивают общую характеристику лекарственного препарата, маркировку или листок-вкладыш, а также нормативный документ по качеству: пересмотренную информацию о лекарственном препарате (ОХЛП, маркировку и листок-вкладыш), нормативный документ по качеству, представленные в надлежащем формате, а также соответствующие переводы на государственные языки государств – членов Союза при наличии соответствующих требований в их законодательстве. Если незначимым изменением IB типа затрагивается общий дизайн вторичной и (или) первичной упаковки уполномоченному органу (экспертной организации) необходимо представить макеты упаковки.

В отношении изменений, указанных в пункте 1.1.3 приложения № 19 к настоящим Правилам, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен дополнительно получить список дат подачи соответствующих заявлений на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата IB типа, в заинтересованные государства признания и документов, подтверждающих оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу при необходимости) в случаях и порядке, установленном законодательством государств признания.

В отношении изменений, указанных в пункте 1.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам – подтверждение оплаты сбора (пошлины) за

внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу при необходимости) в случаях и порядке, установленном законодательством государств – членов Союза.

2.2.2. Экспертиза изменений IB типа, указанных в пункте 1.1.3 приложения № 19 к настоящим Правилам

При внесении незначимого изменения IB типа заявитель одновременно предоставляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к настоящим Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств – членов.

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок, не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство после оценки полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов, включая проверку возможности отнесения изменения к незначимым изменениям IB типа уведомления («валидация»), обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на внесение изменений (уведомлению) посредством интегрированной системы.

Если представленное изменение не рассматривается в качестве незначимого изменения IB типа в соответствии с дополнением V к приложению № 19 к настоящим Правилам или оно не

классифицировано в качестве незначимого изменения IB типа в соответствии с разделом 1.5 приложения № 19 к настоящим Правилам и уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства считает, что оно может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата, то он немедленно уведомляет об этом заинтересованные государства – члены Союза и заявителя.

Если в течение 10рабочих дней заинтересованные государства – члены Союза не выражают несогласие, заявитель получает подтверждение о пересмотре заявления и дополнении его в соответствии с требованиями для значимых изменений II типа. После получения валидного пересмотренного заявления начинается процедура экспертизы изменения II типа (см. раздел 2.3.2).

Если заинтересованные государства – члены Союза не согласны с заключением уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен принять итоговое решение относительно классификации предложенного заявления, принимая во внимание полученные комментарии от заинтересованных государств.

Если уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства считает, что предлагаемое изменение можно рассматривать в качестве незначимого изменения IB типа, оно уведомляет заявителя о результате валидации.

В течение 30 календарных дней со дня признания получения валидного уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет заявителя о

результатах процедуры. Если уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не направил заявителю свое заключение относительно уведомления в течение 30 календарных дней со дня получения уведомления, уведомление признается принятым (одобренным) всеми соответствующими органами.

В течение 30 календарных дней со дня получения отрицательного заключения заявитель вправе повторно представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства дополненное досье на изменение (уведомление) в случае отрицательного заключения.

Если заявитель не представляет дополненное уведомление в соответствии с заключением или запросом уполномоченного органа (экспертной организации), уведомление признается отклоненным всеми соответствующими органами.

При подаче дополненного уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен рассмотреть вновь представленные документы и данные в срок, не более 30 календарных дней со дня получения, после чего уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет заявителя о своем итоговом принятии или отклонении изменения(й) (включая основания отрицательного заключения). Заинтересованные государства – члены Союза получают соответствующие уведомления.

Если в рамках одного уведомления подана группа незначимых изменений, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет заявителя и заинтересованные

государства – члены Союза, какое(ие) изменение(я) было(и) принято(ы) или отклонено(ы) по результатам экспертизы.

При необходимости соответствующие органы обновляют регистрационное досье в течение 180 календарных дней после завершения уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства процедуры, при условии представления заинтересованным государствам – членам Союза документов, необходимых для изменения регистрационного досье. Однако принятые незначимые изменения IB типа допускается реализовывать, не дожидаясь обновления регистрационного досье, за исключением, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 приложения № 19 к настоящим Правилам.

В этом случае, в срок, не более 10 рабочих дней от даты принятия решения об одобрении уведомления, соответствующие уполномоченные органы размещают сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдают измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) вправе продлить срок экспертизы и выдачи документов до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем

представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 приложения № 19 к настоящим Правилам.

2.2.3. Экспертиза изменений IB типа, указанных в пункте 1.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам

При внесении незначимого изменения IB типа заявитель предоставляет уполномоченному органу (экспертной организации) заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к настоящим Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств – членов Союза.

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство проводит оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов, включая возможность отнесения изменения к незначимым изменениям IB типа («валидация»).

Если уведомление удовлетворяет требованиям, установленным в пункте 3.2.1 приложения № 19 к настоящим Правилам, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение последующих 30 календарных дней подтверждает получение валидного уведомления.

Если представленное изменение не рассматривается в качестве незначимого изменения IB типа в соответствии с дополнением V к

приложению № 19 к настоящим Правилам или оно не классифицировано в качестве незначимого изменения IB типа в соответствии с разделом 1.5 приложения № 19 к настоящим Правилам, и уполномоченный орган (экспертная организация) считает, что оно может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата, заявитель получает требование о пересмотре заявления и дополнении его в соответствии с требованиями для значимых изменений II типа. После получения валидного пересмотренного заявления начинается процедура экспертизы II типа (см. раздел 2.3.4).

В течение 30 календарных дней со дня получения уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя о результатах процедуры. Если в течение 30 календарных дней со дня получения уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) не направляет заявителю в электронном или бумажном виде заключения о невозможности принятия уведомления и внесения данного изменения в регистрационное досье, заключение признается принятым (одобренным) уполномоченным органом.

Если согласно заключению уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства, уведомление заявителя о внесении изменений не может быть одобрено, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет об этом заявителя в электронном или бумажном виде, указав основания для отрицательного заключения.

В течение 30 календарных дней со дня получения отрицательного заключения заявитель вправе повторно представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства

дополненное досье на изменение в соответствии с заключением уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Если заявитель не предоставляет дополненное уведомление в соответствии, уведомление признается отклоненным.

В течение 30 календарных дней со дня получения исправленного уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя о итоговом решении о принятии или отклонении изменения(й) (включая основания отрицательного заключения).

Если в рамках одного уведомления подана группа незначимых изменений, уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя, какое(ие) изменение(я) было(и) принято(ы) или отклонено(ы) по результатам экспертизы.

При необходимости уполномоченный орган (экспертная организация) обновляет регистрационное досье в течение 180 календарных дней после завершения процедуры, при условии представления заявителем уполномоченному органу (экспертной организации) документов, необходимых для изменения регистрационного досье. Однако принятые незначимые изменения IB типа допускается реализовывать, не дожидаясь обновления регистрационного досье.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего приложения, в срок, не более 10 рабочих дней от принятия решения об одобрении изменения, уполномоченный орган референтного государства размещает сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по

медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдает измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе продлить срок экспертизы и выдачи документов до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 приложения № 19 к настоящим Правилам.

2.3. Значимые изменения II типа

Настоящим приводятся положения по применению разделов 1.7, 2.3, 2.4, 2.6, 3.3, 3.4, 3.5, 4.2.1 и 4.2.2 приложения № 19 к настоящим Правилам в отношении значимых изменений II типа.

Приложение № 19 к настоящим Правилам содержит перечень изменений, которые следует рассматривать в качестве значимых изменений II типа. Подобные значимые изменения перед их реализацией требуют одобрения соответствующим уполномоченным органом.

2.3.1. Предоставление заявления и досье на изменение II типа

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтого государства заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к настоящим Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством

государства – члена Союза, а также досье на изменение, содержащее элементы, указанные в дополнении IV.

Заявители вправе сгруппировать в одно уведомление несколько значимых изменений II типа одного и того же регистрационного досье или сгруппировать одно или более значимых изменений II типа с другими незначимыми изменениями одного и того же регистрационного досье, при условии соответствия группировки одному из случаев, указанных в дополнении III приложения № 19 к настоящим Правилам, или если оно было ранее согласовано с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства соответственно.

Кроме того, в отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных в одном государстве-члене, заявитель вправе также сгруппировать несколько значимых изменений II типа, затрагивающих несколько регистрационных досье в одном государстве – члене Союза или одно или более значимых изменений II типа с другими незначимыми изменениями, затрагивающими несколько регистрационных досье в одном государстве – члене Союза, при условии того, что:

а) для всех рассматриваемых регистрационных досье изменения одинаковые;

б) изменения поданы уполномоченному органу (экспертной организации) в одно и то же время;

в) уполномоченный орган (экспертная организация) ранее дал согласие на такую группировку.

Более того, если одинаковое значительное изменение II типа или одинаковая группа изменений (в соответствии с вышеприведенным описанием) затрагивает несколько регистрационных досье одного

держателя регистрационного удостоверения, заявитель вправе подать такие изменения в виде одного заявления в целях «распределения обязанностей».

Заявление должно содержать элементы, указанные в дополнении IV к приложению № 19 к настоящим Правилам, представленные в следующем порядке с соответствующими заголовками и нумерацией в формате общего технического документа:

сопроводительное письмо;

заявление о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного(ых) препарата(ов), включая сведения о рассматриваемом(ых) лекарственном(ых) препарате(ах). Если изменение является следствием другого изменения или связано с ним, в соответствующем разделе формы заявления необходимо представить описание связи между этими изменениями;

указание кода изменения в соответствии с дополнением V к приложению № 19 к настоящим Правилам, свидетельствующего, что соблюдены все условия и документальные требования или, если применимо, указание классификационной рекомендации, представленной в соответствии с разделом 1.5 приложения № 19 к настоящим Правилам, использованной в соответствующем заявлении;

вспомогательные данные, касающиеся предложенного(ых) изменения(й).

соответствующее обновление или приложение к резюме по качеству, доклиническим и клиническим обзорам. Если представляются отчеты о доклинических или клинических исследованиях (даже один), их резюме необходимо включить в Модуль 2;

в отношении изменений, затребованных уполномоченным органом, обусловленных новыми поступившими данными о лекарственном препарате, например, в соответствии с пострегистрационными условиями или в рамках фармаконадзорных обязательств, к сопроводительному письму необходимо приобщить копию запроса уполномоченного органа (экспертной организации);

если изменения затрагивают общую характеристику лекарственного препарата, маркировку или листок-вкладыш, а также нормативный документ по качеству: пересмотренную информацию о лекарственном препарате (ОХЛП, маркировку и листок-вкладыш), нормативный документ по качеству, представленные в надлежащем формате, а также соответствующие переводы на государственные языки государств – членов Союза при наличии соответствующих требований в их законодательстве. Если значимое изменение II типа затрагивает общий дизайн вторичной и (или) первичной упаковки, уполномоченному органу (экспертной организации) необходимо представить макеты упаковки.

В отношении изменений, упомянутых в пункте 1.1.3 приложения № 19 к настоящим Правилам, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен получить список дат подачи соответствующих заявлений на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата II типа с указанием номера процедуры изменения, в заинтересованные государства признания и документов, подтверждающих оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу при необходимости) в случаях и порядке, установленном законодательством государств признания.

В отношении изменений, упомянутых в пункте 1.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен получить подтверждение оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу при необходимости) в случаях и порядке, установленном законодательством государств – членов Союза.

2.3.2. Экспертиза изменений II типа, указанных в пункте 1.1.3 приложения № 19 к настоящим Правилам.

Заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтого государства заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к настоящим Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государства – члена Союза, а также досье на изменение, содержащее элементы, указанные в п. 2.3.1.

При необходимости и по согласованию с экспертной организацией заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства образцы лекарственных препаратов, стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения лабораторных испытаний.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 14 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство осуществляет оценку

полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов.

Если заявление удовлетворяет требованиям, установленным в пункте 2.3.1, уполномоченный орган (экспертная организация) признает получение валидного заявления.

В течение не более 60 календарных дней со дня получения заявления на внесение изменений, уполномоченный орган (экспертная организация) должен завершить экспертизу лекарственного препарата и подготовить экспертный отчет по оценке.

Уполномоченный орган (экспертная организация) вправе сократить данный срок, учитывая срочность вопроса, или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений, заключающихся в модификации одобренных показаний к применению или включении новых показаний к применению, или группы изменений в соответствии с подпунктом «в» пункта 3.4.2 приложения № 19 к настоящим Правилам.

Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок экспертизы лекарственного препарата и процедуры внесения изменений, на представление недостающих материалов досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в случае непредставления материалов по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в

случаях и порядке установленном законодательством референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства готовит проект экспертного отчета и решение по заявлению в соответствии с указанными сроками и направляет их заинтересованным государствам – членам Союза в целях получения комментариев, а также для информирования заявителя. Заинтересованные государства – члены Союза направляют свои комментарии уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства в предусмотренные сроки.

После получения ответа заявителя на запрос уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства, последнее завершает подготовку проекта экспертного отчета по оценке и решения по заявлению и направляет их заинтересованным государствам – членам Союза, а также для информирования заявителя.

2.3.3. Завершение экспертизы изменений II типа в рамках процедуры взаимного признания

К концу срока экспертизы уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства завершает подготовку экспертного отчета и своего решения по заявлению о внесении изменений и направляет их заинтересованным государствам – членам Союза.

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания не позднее 20 календарного дня после получения доступа к проекту отчета по оценке в случае необходимости направляет запрос заявителю и в уполномоченный орган (экспертную организацию)

референтного государства по форме согласно приложению № 18 к настоящим Правилам.

Заявитель направляет ответ на запрос в уполномоченный орган (экспертную организацию) государств(а) признания и референтного государства в срок, не превышающий 90 календарных дней. Срок ответа заявителя на запрос не включается в общий срок проведения экспертизы и процедуры внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных уполномоченным органом (экспертной организацией) государства признания документов и данных, экспертиза и процедура внесения изменений в данном государстве признания прекращаются.

О принятом решении уполномоченного органа (экспертной организации) заявитель извещается в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения в электронном и бумажном виде.

В течение 30 календарных дней со дня получения экспертного отчета по оценке и решения уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства заинтересованные государства – члены Союза направляют заключение о возможности признания экспертного отчета по оценке уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства в референтное государство, если только не обнаружен потенциальный серьезный риск для здоровья человека, препятствующий уполномоченному органу (экспертной организации) государства признания признать решение референтного государства. В течение 30 календарных дней со дня получения заключительного экспертного отчета по оценке и заключения уполномоченного органа (экспертной организации) референтного

государства государство признания, должно уведомить референтное государство о своем решении и указать подробные причины своей позиции в случае отрицательного решения о признании экспертного отчета по оценке, подготовленного референтным государством.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства направляет соответствующие материалы в Экспертный комитет по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии (далее – Экспертный комитет) по вопросу несогласия и уведомляет об этом заявителя и заинтересованные государства – члены Союза. Если уполномоченными органами одного или нескольких государств признания направлено заключение о невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, Экспертным комитетом в срок, не превышающий 60 календарных дней с даты направления соответствующими органами государств признания такого заключения, проводится процедура урегулирования разногласий в соответствии с порядком, установленным решением Комиссии.

Уполномоченный орган референтного государства и соответствующих государств признания отказывает во внесении изменений, если по результатам экспертизы лекарственного препарата и после проведения процедуры урегулирования разногласий в Экспертном комитете, Экспертным комитетом принята рекомендация об отказе во внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

Если в рамках одного заявления на внесение изменений подано несколько изменений II типа или группа изменения(й) II типа с другими незначимыми изменениями, референтное государство уведомляет

заявителя и заинтересованные государства – члены Союза, какие из них были приняты и отклонены. В ходе процедуры экспертизы (до завершения экспертизы референтным государством) заявитель вправе отзывать единичные изменения из сгруппированного заявления.

После принятия уполномоченным органом (экспертной организацией) положительного решения об изменениях, исправляющих общую характеристику лекарственного препарата, маркировку или листок-вкладыш, а также нормативный документ по качеству, заявитель должен в течение 7 рабочих дней представить перевод ОХЛП, листка-вкладыша, макетов упаковки при наличии соответствующих требований в законодательстве государств – членов Союза, во все заинтересованные государства – члены Союза.

После одобрения изменения(й) уполномоченные органы заинтересованных государств – членов Союза, при необходимости, в

целях внесения изменений в регистрационное досье в течение 60 календарных дней изменяют регистрационное досье, при условии представления заинтересованным государствам – членам Союза документов, необходимых для изменения регистрационного досье.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 приложения № 19 к настоящим Правилам, в срок не более 30 календарных дней от принятия решения о внесении изменений, соответствующие уполномоченные органы размещают сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдают измененные ОХЛП,

инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Одобренные значимое(ые) изменение(я) II типа допускается начать реализовать в течение 30 календарных дней со дня уведомления заявителя о принятии изменения(й) референтным государством, при условии представления заинтересованным государствам – членам Союза документов, необходимых для изменения регистрационного досье. Если заявление о внесении изменений было предметом обращения в Экспертный комитет, изменение(я) не допускается реализовывать до окончания процедуры урегулирования разногласий в Экспертном комитете и принятия решения об одобрении изменения(й) или отказе в них. Однако изменения группы, не явившиеся предметом обращения в Экспертный комитет, допускается реализовать, если на то дало согласие государство – член Союза.

Реализацию любых изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего приложения, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

Изменения, касающиеся вопросов безопасности, необходимо реализовать в течение срока, согласованного между референтным государством и заявителем.

2.3.4. Экспертиза изменений II типа, указанных в пункте 1.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление на внесение изменений согласно приложению №2-2 к настоящим Правилам на

бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств – членов Союза, а также досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в пункте 2.3.1.

При необходимости и по согласованию с экспертной организацией заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства образцы лекарственных препаратов, стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения лабораторных испытаний.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок не позднее 14 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с пунктом 2.3.1. Если заявление удовлетворяет требованиям, установленным в пункте 2.3.1, уполномоченный орган (экспертная организация) признает получение валидного заявления.

Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок экспертизы лекарственного препарата и процедуры внесения изменений, на представление недостающих материалов досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в случае

непредставления материалов по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке установленном законодательством референтного государства.

В течение не более 60 календарных дней со дня получения заявления на внесение изменений, уполномоченный орган (экспертная организация) должен завершить экспертизу лекарственного препарата и подготовить экспертный отчет по оценке.

Уполномоченный орган (экспертная организация) вправе сократить данный срок, учитывая срочность вопроса, или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений, заключающихся в модификации одобренных показаний к применению или включении новых показаний к применению, или группы изменений в соответствии с подпунктом «в» пункта 3.4.2.

В течение срока экспертизы, уполномоченный орган (экспертная организация) вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях предоставленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативный документ по качеству или иные документы регистрационного досье).

Срок предоставления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней.

Время предоставления заявителем документов по запросу уполномоченного органа или экспертной организации не входит в сроки проведения экспертизы и процедуры внесения изменений.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза и процедура внесения изменений прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства извещает заявителя в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и электронном виде.

2.3.5. Завершение экспертизы изменений II типа, указанных в пункте 1.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам

К концу срока завершения экспертизы лекарственного препарата уполномоченный орган (экспертная организация) готовит решение о заявлении и уведомляет заявителя об одобрении или отклонении изменения(й) (включая основания отрицательного заключения).

Если в рамках одного заявления подано несколько изменений II типа или группа изменения(й) II типа с другими незначимыми изменениями, уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя, какие из них были приняты и отклонены. В ходе процедуры (до завершения экспертизы уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства) заявитель вправе отзывать единичные изменения из сгруппированного заявления.

После одобрения изменения(й) уполномоченный орган, при необходимости, в целях отражения изменений в регистрационном досье в течение 60 календарных дней исправляет регистрационное досье, при условии представления уполномоченному органу (экспертной

организации) документов, необходимых для изменения регистрационного досье.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего приложения, в срок, не более 30 рабочих дней от срока завершения экспертизы, уполномоченный орган референтного государства размещает сведения о внесении изменений в Едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных ОХЛП, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения Единого реестра Союза, а также выдает измененные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Принятое(ые) значимое(ые) изменение(я) II типа допускается начать реализовать в течение 30 календарных дней со дня уведомления заявителя о принятии изменения(й) уполномоченным органом (экспертной организацией), при условии представления документов заявителем, необходимых для исправления регистрационного досье.

Реализацию любых изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего приложения, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

Изменения, касающиеся вопросов безопасности, необходимо реализовать в течение срока, согласованного между уполномоченным органом и заявителем.

2.4. Расширение регистрации

В дополнении I к приложению № 19 к настоящим Правилам перечислены изменения, которые рассматриваются в качестве расширения регистрации. Заявление о расширении регистрации должно подвергаться экспертизе в соответствии с той же процедурой регистрации и экспертизы лекарственного препарата, что и первичная регистрация лекарственного препарата, к которой оно относится в соответствии с разделами V и VI Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

2.4.1. Предоставление заявления о расширении регистрации лекарственного препарата

Заявление о расширении регистрации необходимо подавать во все заинтересованные государства – члены Союза соответственно.

Держатели регистрационных удостоверений вправе сгруппировать в одно уведомление несколько расширений регистрации или одно или более расширений регистрации с одним или более изменением одного и того же регистрационного досье, при условии его соответствия одному из случаев, указанных в дополнении III к приложению № 19 к настоящим Правилам, или если оно было ранее согласовано с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства соответственно. В приложении № 19 к настоящим Правилам распределение обязанностей в отношении заявлений о расширении регистрации не предусмотрено.

Заявление о расширении регистрации необходимо представить в следующем порядке с соответствующими заголовками и нумерацией в формате общего технического документа:

сопроводительное письмо;

заявление о внесении изменений;

вспомогательные данные, касающиеся предлагаемого расширения регистрации;

полный Модуль 1 регистрационного досье с обоснованием отсутствия данных или документов, включенных в соответствующие разделы Модуля 1;

соответствующее обновление или приложение к резюме по качеству, доклиническим и клиническим обзорам. Если представляются отчеты о доклинических или клинических исследованиях (даже один), их резюме необходимо включить в Модуль 2;

если расширение затрагивает общую характеристику лекарственного препарата, маркировку или листок-вкладыш, а также нормативный документ по качеству: пересмотренную информацию о лекарственном препарате, нормативный документ по качеству, представленные в надлежащем формате.

В отношении заявлений о расширении регистрации по процедуре, указанной в пункте 1.1.3 приложения № 19 к настоящим Правилам, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен получить список дат подачи соответствующих заявлений на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата с указанием номера процедуры изменения, в заинтересованные государства признания и документов, подтверждающих оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу) в случаях и порядке, установленном законодательством государств признания.

В отношении заявлений о расширении регистрации по процедуре, упомянутой в пункте 1.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам,

уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен получить подтверждение оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу) в случаях и порядке, установленном законодательством государств – членов Союза.

2.4.2. Экспертиза расширения регистрации

Заявление о расширении регистрации должно подвергаться экспертизе в соответствии с той же процедурой регистрации и экспертизы лекарственного препарата, что и первичная регистрация лекарственного препарата, к которой оно относится в соответствии с разделами V и VI Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

2.5. Неотложные ограничения по безопасности

Разделом 4.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам предусмотрено, что в случае возникновения риска общественному здоровью населения со стороны лекарственных препаратов для медицинского применения держатель вправе ввести предварительные «неотложные ограничения по безопасности».

Неотложные ограничения по безопасности представляют собой промежуточное(ие) изменение(я) условий регистрации лекарственного препарата вследствие новых сведений, касающихся безопасности применения лекарственного препарата. Такие неотложные изменения необходимо впоследствии ввести посредством соответствующего изменения регистрационного досье.

Держатель должен немедленно уведомить все заинтересованные государства – члены Союза соответственно о введенных ограничениях.

Если соответствующий орган в течение 24 часов после получения сведений от держателя регистрационного удостоверения не направляет возражения, неотложные ограничения по безопасности считаются принятыми. Они должны быть реализованы в срок, согласованный между уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства и держателем регистрационного удостоверения.

При введении держателем неотложного ограничения по безопасности или наложении его соответствующим органом, держатель в течение 14 рабочих дней со дня начала такого ограничения должен представить соответствующее заявление об изменении в регистрационное досье в уполномоченный орган (экспертную организацию).

Неотложные ограничения по безопасности также могут быть наложены уполномоченными органами государств – членов Союза (в отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных национально) при возникновении риска для общественного здоровья со стороны лекарственных препаратов для медицинского применения.

III. АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ ПО РАСПРЕДЕЛЕНИЮ ОБЯЗАННОСТЕЙ

Раздел 4.1.2 приложения № 19 к настоящим Правилам позволяет заявителям предоставлять в одном заявлении одинаковое изменение IB типа, одинаковое изменение II типа или одинаковую группу изменений, соответствующих одному из случаев, перечисленных в дополнении III к приложению № 19 к настоящим Правилам, или по согласованию с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного

государства соответственно, которое не содержит какого-либо расширения регистрации, затрагивающее:

а) более одного регистрационных досье одного и того же держателя в более чем одном государстве – члене Союза, зарегистрированных исключительно по национальной процедуре; или

б) более чем одного регистрационных досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза одного и того же держателя регистрационного удостоверения; или

в) одно или несколько регистрационных досье лекарственных препаратов одного и того же держателя регистрационного удостоверения, зарегистрированных исключительно по национальной процедуре; или

г) регистрационных досье лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальной процедуре и одно или несколько регистрационных досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза одного и того же держателя регистрационного удостоверения.

Во избежание дублирования работы уполномоченных органов (экспертных организаций) при экспертизе этих изменений, введена процедура распределения обязанностей, в соответствии с которой один орган («референтный орган»), избранный из числа уполномоченных органов государств – членов Союза, осуществляет экспертизу

изменения от имени остальных заинтересованных органов государств – членов Союза.

Референтным органом выступает уполномоченный орган, избранный экспертным комитетом с учетом рекомендации заявителя.

В целях содействия планированию процедуры держателям рекомендуется заранее уведомлять экспертный комитет и предлагаемый референтный орган о подаче изменения или группы изменений, которые будут объектом процедуры распределения обязанностей.

При использовании процедуры распределения обязанностей необходимо, чтобы одно(и) и то(е) же изменение(я) применялись в отношении разных рассматриваемых лекарственных препаратов с отсутствием необходимости (или ограниченной необходимостью) экспертизы потенциального препарат-специфичного влияния. Таким образом, если «одно(и) и то(е) же» изменение(я) в различные регистрационные досье требует(ют) представления индивидуальных вспомогательных данных в отношении отдельных рассматриваемых лекарственных препаратов или отдельной препарат-специфичной экспертизы, подобные изменения не имеют пользы от распределения обязанностей.

3.1. Предоставление заявления об изменениях в рамках распределения обязанностей

Изменение или группу изменений, представленных для распределения обязанностей, необходимо направить в соответствии с разделами 2.2-2.3 и предоставить в качестве единого комплекта документов, охватывающего все изменения всех лекарственных препаратов. Он должен содержать сопроводительное письмо и заявление на внесение изменений вместе с отдельной вспомогательной

документацией для каждого рассматриваемого лекарственного препарата и пересмотренную информацию о лекарственном препарате (если применимо) в отношении каждого рассматриваемого лекарственного препарата. Это позволит уполномоченным органам внести в каждое регистрационное досье, включенное в процедуру распределения обязанностей, соответствующую измененную или новую информацию.

Заявление о распределении обязанностей необходимо подать во все государства – члены Союза, в которых зарегистрированы рассматриваемые лекарственные препараты.

3.2. Экспертиза при распределении обязанностей

При уведомлении Экспертного комитета заявителем о предстоящей процедуре распределения обязанностей, Экспертный комитет в срок не позднее 60 календарных дней от момента получения данного уведомления на заседании экспертного комитета назначает референтный орган с учетом предложения заявителя и, если применимо в соответствии с пунктом 4.1.2.5 приложения № 19 к настоящим Правилам, другой референтный орган в целях содействия референтному органу. Экспертный орган уведомляет заявителя в течении 10 рабочих дней о решении, какой национальный уполномоченный орган будет выступать в качестве референтного органа.

После получения заявления о распределении обязанностей референтный орган обрабатывает его следующим образом:

Референтный орган признает получение валидного заявления о распределении обязанностей. Немедленно после признания получения валидного заявления референтный орган начинает процедуру. В момент

начала процедуры держатель и заинтересованные государства – члены Союза будут уведомлены о сроках.

По общему правилу, экспертиза при процедурах распределения обязанностей проводится в срок 60 календарных дней. Референтный орган вправе сократить этот срок, учитывая срочность вопроса, особенно с позиций безопасности, или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений, заключающихся в модификации одобренных показаний к применению или включении новых показаний к применению, или группы изменений в соответствии с подпунктом «в» пункта 1.7.2 или подпунктом «в» пункта 3.4.2 приложения № 19 к настоящим Правилам.

Референтный орган готовит заключение в соответствии с указанными сроками и направляет их заинтересованным государствам – членам Союза в целях получения комментариев, а также для информирования заявителя. Заинтересованные государства – члены Союза направляют свои комментарии референтному органу в предусмотренные сроки.

В ходе экспертизы референтный орган вправе запросить у заявителя дополнительные сведения. Запрос дополнительных сведений будет направлен заявителю вместе с указанием срока представления заявителем запрошенных данных (до 90 календарных дней) и при необходимости продления срока экспертизы.

Процедура приостанавливается до получения дополнительных сведений. Экспертиза полученных данных может занимать до 30 или 60 календарных дней, в зависимости от сложности и объема запрошенных у заявителя данных.

После получения ответа заявителя референтный орган завершает подготовку проекта экспертного отчета и решения по заявлению и направляет их заинтересованным государствам – членам Союза для получения комментариев, а также для информирования заявителя.

3.3. Завершение экспертизы при распределении обязанностей.

К концу срока экспертизы референтный орган выдает заключение относительно заявления и уведомляет заинтересованные государства – члены Союза и заявителя.

При положительном заключении, перечень неодобренных изменений необходимо приобщить к заключению (если применимо). Изменения могут быть одобрены в отношении лишь некоторых рассматриваемых лекарственных препаратов. При отрицательном заключении необходимо объяснить его основания.

В течение 30 календарных дней со дня получения заключения заинтересованные государства – члены Союза признают решение и уведомляют об этом референтный орган, если только не обнаружен потенциальный серьезный риск для здоровья человека, препятствующий государству – члену Союза признать заключение

референтного органа. В течение 30 календарных дней со дня получения заключения референтного органа государство – член Союза, обнаружившее такой потенциальный серьезный риск, должно уведомить референтный орган и указать подробные причины своей позиции.

Затем референтный орган направляет заявление в Экспертный комитет по вопросу несогласия и уведомляет об этом заявителя и заинтересованные государства – члены Союза.

При обращении в Экспертный комитет, процедура рассмотрения заявления по распределению обязанностей приостанавливается до принятия решения Экспертным комитетом.

После доведения положительного решения об изменениях, исправляющих общую характеристику лекарственного препарата, маркировку или листок-вкладыш, держатель должен в течение 7 рабочих дней представить документов о лекарственном препарате во все заинтересованные государства – члены Союза.

В течение 30 календарных дней со дня одобрения заключения или, если было инициировано обращение в Экспертный комитет, уведомление о согласии Экспертного комитета, заинтересованные государства – члены Союза соответствующим образом исправляют регистрационное(ые) досье, при условии представления заинтересованным государствам – членам Союза документов, необходимых для изменения регистрационного досье.

Незначимые изменения IB типа, одобренные в рамках процедуры распределения обязанностей, допускается реализовать после получении положительного заключения референтного органа.

Реализацию любых изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего приложения, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

Принятое(ые) значимое(ые) изменение(я) II типа (включая содержащие группу незначимых изменений IB типа) допускается реализовать в течение 30 календарных дней со дня уведомления заявителя о принятии изменения(й) референтным органом при условии представления заинтересованным государствам – членам Союза

документов, необходимых для изменения регистрационных досье. Если заявление было предметом обращения в Экспертный комитет, изменение(я) не допускается реализовывать до получения заключения Экспертного комитета о принятии изменения(й).

Изменения, касающиеся вопросов безопасности, необходимо реализовать в течение срока, согласованного между референтным органом и держателем.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 21

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

ФОРМА ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ВНОСИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТИПА I

Торговое наименование лекарственного средства	
Международное непатентованное наименование	
Дозировка(и) или концентрация(и):	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения:	

Докладчик:	
Дата отчета:	
Крайний срок для представления отзывов:	

Административная информация

Контактное лицо докладчика:	**ФИО:** телефон/факс: e-mail:
Имена экспертов докладчика (внутренний и независимый):	**Качество:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Доклинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Клинический:**

	ФИО: телефон/факс: e-mail: **Фармаконадзор** **ФИО:** телефон/факс: e-mail:

1. Рекомендация

На основе обзора данных о качестве, безопасности и эффективности, эксперт считает, что тип изменения(ий), в соответствии с приложениями №№ 19 и 20 к настоящим Правилам для торгового наименования лекарственного препарата *<торговое наименование>* *<МНН>*, при лечении *<код МКБ>*, для следующего предлагаемого изменения *<указать>*

[Для правильного понимания области применения изменения следует добавить позицию раздела изменений из приложений 19, 20 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов]

- *<одобряется>*;

- *<может быть одобрен при условии, что удовлетворительные ответы даются по «прочим замечаниям» как это описано в разделе 4>*;

- *<не одобряется, поскольку вызывает «критические замечания»>*.

Не одобряемое изменение, означает, что с того момента как были выявлены «критические замечания», они исключают рекомендацию для внесения изменений в регистрационное досье. Подробная информация об этих основных возражениях приводится ниже и направляется в письменной форме, в дополнение к устному уведомлению об этом по телефонной связи. Помимо ответов на критические замечания, в случае

отказа, удовлетворительные ответы должны быть даны также на «несущественные (другие) замечания» как это описано в разделе 4.

Кроме того, докладчик рекомендует следующие условия для регистрационного удостоверения и изменения к предлагаемой общей характеристике лекарственного препарата (см. Приложение А).

Основания для отказа:

[Укажите здесь основания для отказа в случае отрицательного мнения]

2. Научная дискуссия

2.1 Введение

[Введение – это краткое заявление о лекарственном средстве, подаваемом заявителем на внесение изменений и его фармакотерапевтическом действии. Здесь следует кратко остановиться на обосновании (причине) предлагаемого изменения. Если изменение является результатом предыдущей оценки или запроса, например, мер, принимаемых во исполнение каких-либо решений или ПООБа, то следует кратко изложить их предыдущее обсуждение и заключение.

В целом, в соответствующем разделе(ах) и подзаголовке шаблона заключения на регистрацию (перерегистрацию, внесение изменений) следует придерживаться соответствующих полей по аспектам качества, доклиническим и клиническим аспектам. Информация о следующих частях должна быть включена с подзаголовками при необходимости.]

2.2 Аспекты качества

2.3 Доклинические аспекты

2.3.1 Методы – анализ представленных данных

2.3.2 Результаты

2.3.3 Обсуждение

2.4 Аспекты клинической фармакологии

2.4.1 Методы – анализ представленных данных

2.4.2 Результаты

2.4.3 Обсуждение

2.5 Аспекты клинической эффективности

2.5.1 Методы – анализ представленных данных

2.5.2 Результаты

2.5.3 Обсуждение

2.6 Аспекты клинической безопасности

2.6.1 Методы – анализ представленных данных

2.6.2 Результаты

2.6.3 Обсуждение

[Примечание: в случае если подавалось внесение изменений скомбинированное по нескольким препаратам, и в какой либо из позиций мнения экспертов разделились в отношении группы лекарственных препаратов, то для данной позиции его следует описать отдельно по каждому из лекарственных препаратов.]

2.7 Система фармакологического надзора

Эксперт считает, что система фармаконадзора как описано заявителем отвечает требованиям Надлежащей практики фармаконадзора Союза и обеспечивает достаточные доказательства того, что заявитель пользуется услугами квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор, и имеет необходимые средства для уведомления о любой неблагоприятной реакции, которая может произойти либо в странах Союза или в третьей стране.

Эксперт считает, что система фармаконадзора, как описано заявителем, имеет следующие недостатки:

<список недостатков>

При условии, что недостатки будут устранены до того как заявитель представит лекарственный препарат на рынке, уполномоченная экспертная организация государства-члена Союза может считать, что система фармаконадзора будет выполнять требования. Заявитель должен убедиться, что система фармаконадзора имеется в наличии и функционирует правильно, прежде чем продукт появится на рынке.

2.8 План управления рисками

[Эксперт должен провести первую общую оценку приложения, вместе с идентификацией каких-либо серьезных проблем в ПУР (План по управлению риском). Если в уполномоченной экспертной организации государства-члена Союза созданы организационные структуры, отвечающие за работы в области фармаконадзора (далее – ОСОРОФ), то их консультации для экспертов были бы полезными при заполнении данного раздела заключения. Это включает в себя особые выводы в части доклинической безопасности, пробелы в клиническом пакете изучения фармакологии лекарственного препарата, потенциальные сигналы

безопасности в рамках клинических испытаний и т.д. На этом этапе особенно важно, чтобы проблемы безопасности идентифицировались (важные выявленные риски, важные потенциальные риски, важная недостающая информация). Это тем более важно, если эти вопросы не были определены заявителем в досье ранее и, следовательно, вряд ли будут отражены в ПУР в последующем.

ОСОРОФ обеспечивает эксперта также рекомендациями по оценке ПУР. Этот совет будет частично основан на экспертных оценках досье, следовательно экспертные отчеты по модулям М3-М5 (приложения 6-8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на территории Союза) станут важным источником информации для эксперта.

Если консультация ОСОРОФ получена, она должна быть включена в проект заключения (список замечаний) для обсуждения. Важно отметить, что это консультации ОСОРОФ также могут содержать предлагаемые вопросы по ПУР, которые будут добавлены в проект заключения эксперта. Если эксперт уклоняется от советов ОСОРОФ, то этот вопрос должен обсуждаться на уровне уполномоченной экспертной организации государства-члена Союза.]

Вопросы и (или) проблемы для рассмотрения экспертом после консультации ОСОРОФ при оценке ПУР:

[Отразить вопросы и проблемы, которые были выявлены в ходе общей оценки заявления и которые следует рассматривать в оценке Плана управления рисками со стороны ОСОРОФ].

2.9 Изменения в Общей характеристике лекарственного препарата

[Изменения в Общей характеристике лекарственного препарата должны быть описаны и представлены как новый текст с подчеркнутым и удаленным текстом, отмеченным как зачеркнутый. Однако, если эти изменения слишком обширны, изменения в соответствующих разделах Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) можно резюмировать и могут быть сделаны ссылки.]

Держателем регистрационного удостоверения (ДРУ) предложены следующие изменения в ОХЛП: <*перечислить изменения*>

Докладчик запрашивает по причинам, рассмотренным подробно выше *[см. научную дискуссию выше]* <*следующие*> <*дополнительные*> *поправки к ОХЛП:* <*Включите краткое описание пунктов, где предлагаются дальнейшие поправки к предполагаемым изменениям и причины этих запросов.*>

Изменения также были внесены в инструкцию по медицинскому применению (ИМП) листок-вкладыш (ЛВ), чтобы привести ее в соответствие с текущей редакцией ОХЛП в соответствии с Едиными требованиями к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу.

[Если результаты пользовательского тестирования были представлены по этой процедуре, следует это также обсудить.]

<Результаты пользовательского тестирования с целевыми группами пациентов относительно ИМП (ЛВ), представленные держателем регистрационного удостоверения показывают, что ИМП (ЛВ) соответствует критериям удобочитаемости, изложенным в Единых требованиях к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу>.

или

<Результаты пользовательского тестирования с целевыми группами пациентов относительно ИМП (ЛВ), представленные держателем регистрационного удостоверения показывают, что ИМП (ЛВ) не отвечают критериям для удобства чтения, изложенным в Единых требованиях к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу. Заявитель должен рассмотреть приведенные ниже несущественные (другие) замечания, касающиеся пользовательского тестирования с целевой группой пациентов касательно ИМП (ЛВ)>.

или

<Полное пользовательское тестирование с целевыми группами пациентов относительно ИМП (ЛВ) на основе сводного отчета <название(я) продукта(ов)> не выполнялось. Сводный отчет, представленный заявителем, был признан приемлемым/неприемлемым>.

[Последний вариант формулировки может быть включен, только если ОСОРОФ согласовал его].

2.10 Прямое информирование медицинских работников

Эксперт считает, что прямое информирование медицинских работников (ПИМР) необходимо, чтобы общаться относительно <*указать краткое изложение вопроса для взаимодействия*>.

[Следует привести общие детали целевой аудитории ПИМР.]

Держатель регистрационного удостоверения должен согласовать переводы и местные особенности ПИМР с уполномоченными органами государств-членов Союза. ПИМР следует направлять <*вставить согласованную дату распространения ПИМР*> к <*указать целевую аудиторию*>.

[Следующие педиатрические разделы по значимости и соответствию могут быть включены только если необходимо для данного варианта]

2.11 Значение несоответствий педиатрических исследований

[Внимание! Если наблюдалось подтверждение сигнала среди детей для представления этого изменения или, если это представление включает в себя педиатрические исследования, упомянутые в ОХЛП, следует использовать подходящие руководства в области педиатрии при оценке данных изменений.]

3 Общее заключение и воздействие на баланс польза/риск

[В данном разделе следует добавить критический обзор представленных данных, подчеркивающих запрос изменения и его влияние на баланс соотношения пользы и риска лекарственного препарата.

При ограниченном количестве данных, которые рассматриваются как «ключевые» для обеспечения положительного соотношения (превышения) пользы над ожидаемым риском их выполнение может быть поставлено экспертом в условие выдачи регистрационного удостоверения. В случае, если вопросы были определены для включения в приложение В как условия, используйте приведенное ниже заявление. Любая мера, определенная как условие должна быть хорошо мотивирована в заявлении, а именно необходимость для условия должна быть объяснена в контексте положительного баланса польза/риск.]

Эксперт считает следующие меры необходимыми:

<представить перечень запросов по доклиническим мерам>,

<представить перечень запросов по вопросам связанные с изучением фармакологии препарата>,

<представить перечень запросов по эффективности препарата>,

<представить перечень запросов по фармаконадзору>.

[В случае запросов эксперта, связанных с безопасностью (т.е. совокупного анализа безопасности, который должен быть представлен), следует указать:]

Кроме того, эксперт пришел к выводу, что заявитель должен представить следующие данные по безопасности (в течение X месяцев) в очередном ПООБ (Периодическом отчете по безопасности): <*перечислить данные*>

[Примечание: в случае, если подавалось внесение изменений, скомбинированное по нескольким препаратам, и в какой либо из позиций мнения экспертов разделились в отношении группы лекарственных препаратов, то для данной позиции его следует описать отдельно по каждому из лекарственных препаратов.]

ПООБ: определить требования к периодичности подачи, только если она отличается от нормального цикла ПООБ.

Эксперт рекомендует держателю регистрационного удостоверения продолжать представлять 6 месячный/годовой ПООБ.

Держатель регистрационного удостоверения должен представлять ПООБ лекарственного средства исходя из международной даты регистрации МНН активной фармацевтической субстанции.

Рекомендации эксперта относятся к следующим новым условиям регистрации:

<*указать условия*>

Эксперт считает, что следующие обязательства были выполнены, и поэтому рекомендует исключить их из Приложения B:

Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства

Дополнительные мероприятия минимизации риска, которые будут выполнены держателем регистрационного удостоверения, должны быть перечислены в данном разделе.

[В случае дополнительных мероприятий по минимизации рисков (например, контролируемое распространение препарата, обучающие программы, программа по предотвращению беременности), предполагаемых помимо указанных в ОХЛП, они должны быть перечислены здесь и, по мере необходимости, должно быть обеспечено их правильное выполнение государствами-членами. Любое исключение из этого правила (например, созданное программой эпиднадзора в некоторых государствах-членах) должны быть обсуждены и отражены в экспертном заключении].

Обязательство завершить послерегистрационные действия

Держатель регистрационного удостоверения должен завершить, в установленные сроки, следующие действия:

Описание	Дата выполнения

Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства, которое будет осуществляться государствами-членами.

[Актуальные мероприятия по минимизации рисков, которые будут осуществляться государствами-членами должны быть перечислены

здесь. Они должны отражать информацию из предыдущего раздела, до тех пор, пока не появится работа по минимизации риска для конкретного государства-члена.

Это приложение должно быть предусмотрено, когда есть условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства, указанные в приложении B (например, контроль распространения препарата, обучающие материалы, программа профилактики беременности), которые требуют от государств-членов обеспечить их правильную реализацию. Любое исключение из этого правила (например, созданное программой эпиднадзора в некоторых государствах- членах) должно быть обсуждено и отражено в заключении.]

Педиатрические данные

[Внимание! Если наблюдалось подтверждение сигнала среди детей для представления этого изменения или, если это представление включает в себя педиатрические исследования, упомянутые в ОХЛП, следует использовать подходящие руководства в области педиатрии при оценке данных изменений.]

4. Запрос дополнительной информации

4.1. Критические замечания

[Классификация замечаний

«Критические замечания» – такие замечания делают невозможным регистрацию лекарственного препарата. Теоретически, одно критическое замечание может включать в себя несколько вопросов, в этом случае следует использовать ненумерованные списки и подзаголовки. Критическое замечание должно быть понятно и четко

изложено. Для этого могут потребоваться подробные комментарии со ссылками на соответствующие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства) Союза.

По возможности, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа и (или) мер, ожидаемых от заявителя.

«Несущественные (другие) замечания» – такие замечания могут повлиять на предложенные заявителем условия регистрации и информацию о лекарственном препарате (например, ОХЛП, листок-вкладыш, маркировка). Несущественные (другие) замечания необходимо устранить до получения регистрационного удостоверения, в противном случае в регистрации может быть отказано.

Формулировка замечаний должна содержать четкое научное обоснование поднятых в замечании вопросов.]

Аспекты качества

<Имеются замечания, возникающие по поводу закрытой части мастер-файл субстанции (DMF), которые изложены в отдельном приложении к настоящему заключению и не представляются держателю регистрационного удостоверения. Эти замечания будут переданы в конфиденциальном порядке владельцу закрытой части мастер-файл субстанции (DMF).>

Доклинические аспекты

Клинические аспекты

4.2. Несущественные (другие) замечания

Аспекты качества

Доклинические аспекты

Клинические аспекты

5. Оценка эксперта подготовленной держателем регистрационного удостоверения сводной информации по безопасности лекарственного препарата

6. Обновленные общие выводы и влияние на соотношение пользы/риска в отношении применения данного лекарственного препарата

[В данном разделе следует привести обновленный сводный критический обзор представленных данных (как первоначальное представление так и ответы держателя регистрационного удостоверения на редакцию сводной информации по безопасности лекарственного препарата), в котором отражается анализ возможности изменения баланса соотношения «польза/риск» в отношении применения данного лекарственного препарата.

Следует привести как отдельное примечание указание об обязательстве завершить мероприятия после получения регистрационного удостоверения, если это необходимо.

При ограниченном количестве данных, которые рассматриваются как «ключевые» для обеспечения положительного соотношения (превышения) пользы над ожидаемым риском их выполнение может быть поставлено экспертом в условие выдачи регистрационного удостоверения. В случае, если вопросы были определены для включения в приложение В как условия, используйте приведенное ниже заявление. Любая мера, определенная как условие должна быть хорошо

мотивирована в заявлении, а именно необходимость для условия должна быть объяснена в контексте положительного баланса польза/риск.].

Эксперт считает необходимыми следующие меры: <*представить доклинические вопросы*>, <*представить вопросы, связанные с фармакологией*>, <*представить вопросы, связанные с эффективностью*>, <*представить вопросы, связанные с безопасностью*>

[В случае формулировки экспертом запросов, связанных с безопасностью лекарственного препарата (т.е. совокупный анализ безопасности, который должен быть представлен), пожалуйста, укажите следующее предложение:]

Кроме того, эксперт пришел к выводу, что заявитель должен представить следующие данные по безопасности <*в течение X месяцев*> в следующем ПООБ: <*перечислить необходимые данные*>

[Примечание: в случае рассмотрения заявления, подаваемого для группы лекарственных препаратов, мнения эксперта относительно возможности группирования и/или разделения информации по каждому из наименований в группе для каждого продукта должен быть отражен в рамках дискуссии с представителями ОСОРОФ уполномоченной экспертной организации. Если изменение по какой то части наименований в группе было изъято, это также должно быть отражено в обсуждении.

ПООБ: определить требования к частоте представления только в случае, если она отличается от нормального цикла ПООБ.]

Эксперт рекомендует держателю регистрационного удостоверения продолжать представлять 6 месячный/годовой ПООБ.

Держатель регистрационного удостоверения должен представлять периодические обновляемые отчеты о безопасности лекарственного препарата в соответствии с требованиями законодательства Союза.

Рекомендации эксперта относятся к следующим новым условиям: <*перечислить условия*>

Эксперт считает, что следующие обязательства: <*перечислить*> были выполнены, и поэтому рекомендует исключить их из Приложения B.

7. Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства

[Дополнительные мероприятия минимизации риска, например: контроль распределения лекарственного препарата, обучающие материалы, программа по предотвращению беременности, но исключая информацию, изложенную в ОХЛП, которые будут выполнены держателем регистрационного удостоверения должны быть перечислены в этом разделе.]

8. Обязательство завершить отдельные мероприятия в послерегистрационном периоде

Если экспертом согласовывается возможность для держателя регистрационного удостоверения завершения отдельных мероприятий несущественным (другим) замечаниям в послерегистрационный период, то он должен согласовать установленные сроки и следующие им действия:

Описание действия	**Дата выполнения**

9. Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства, которые будут осуществляться государствами-членами.

[В этом разделе указываются актуальные мероприятия по минимизации рисков, которые осуществляются государствами-членами. Они должны отражать информацию из раздела заключения 7, но не обязательно включать всю ее в полном объеме.

Этот раздел заключения должен быть включен в том случае, если объем реально выполняемых условий или ограничений в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства в государстве-члене отличается от того объема, который приводит держатель регистрационного удостоверения в ОХЛП.]

Нет данных.

или

Условия полностью (частично) не отражают рекомендации, полученные от ОСОРОФ. Расхождения с консультациями ОСОРОФ обоснованы в отдельном приложении к настоящему заключению.

или

В результате дискуссии ОСОРОФ не пришел к единому выводу относительно необходимости введения условий и ограничений на данный лекарственный препарат. Позиция ОСОРОФ прилагается в отдельном приложении.

10. Педиатрические данные

[Внимание! Если наблюдалось подтверждение сигнала среди детей для представления этого изменения или, если это представление включает в себя педиатрические исследования, упомянутые в ОХЛП,

следует использовать подходящие руководства в области педиатрии при оценке данных изменений.]

Приложение A:

Предлагаемые аннотированные изменения ОХЛП, ИМП (ЛВ), маркировки с комментариями эксперта после каждого раздела

Приложение B:

Контрольный лист проверки качества документов для рассмотрения результатов тестирования пользователей

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОДУКТЕ

Наименование лекарственного препарата:	
Наименование и адрес заявителя:	
Наименование компании, проводившей пользовательское тестирование:	
Тип заявки на получение регистрационного удостоверения:	
МНН:	
Фармакотерапевтическая группа (код АТХ):	
Терапевтические показания:	
Орфанный препарат	**☐ да ☐ нет**
Эксперт	

Полный отчёт пользовательского тестирования предоставлен ☐ да ☐ нет

Сводный отчёт предоставлен ☐ да ☐ нет

- Основания для связующего тестирования, исходя из обоснования:
  - ☐ дополнения для одного и того же способа введения
  - ☐ ссылка на тест лекарственного препарата того же класса
  - ☐ ссылка на тест с такими же вопросами по безопасности
  - ☐ другое

  _____

Обоснование связующего тестирования приемлемо? ☐ да ☐ нет

(Если полный отчёт пользовательского тестирования или сводный отчёт не предоставлен, то необходимо привести обоснование.)
Обоснование непредставления отчёта приемлемо? ☐ да ☐ нет
(Примеры причин, не считающихся приемлемым обоснованием отсутствия пользовательского тестирования, приведены далее:
- введение только в больничных условиях;
- введение только медицинским специалистом;
- соответствие шаблонам документов по проверке качества;
- изученное применение препарата в течение длительного времени.

Причины *[мнения экспертов относительно приемлемости или неприемлемости обоснования/сводного отчёта – оценка обоснования/сводного отчёта]*

_____
_____
_____
_____
_____

1. Техническая оценка

1.1 Набор

Опрошенная популяция приемлема? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

1.2 Вопросник

Количество вопросов _____ является достаточным? ☐ да ☐ нет
Вопросы охватывают важные аспекты (безопасность) ЛВ? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

1.3 Временные аспекты

Время, предоставленное для ответа на вопросы, приемлемо? ☐ да ☐ нет
Продолжительность интервью приемлема? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная)
информация_____

1.4 Процедурные аспекты

Раунды тестирования, включая пилотный раунд
_____

Комментарии (дополнительная)
информация_____

1.5 Аспекты интервью

Интервью проведено структурированым (организованным) способом? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная)
информация_____

2. Оценка ответов

2.1 Система оценки

Качественная оценка ответов приемлема? ☐ да ☐ нет
Методология оценки соответствует минимуму требований? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная)
информация_____

2.2 Рейтинговая система вопросов

Количественная оценка ответов приемлема? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная)
информация_____

3. Обработка данных

Данные должным образом фиксируются и документируются? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная)
информация_____

4. Аспекты качества

4.1 Оценка диагностических вопросов

Методология соответствует Приложению Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу? ☐ да ☐ нет

В целом, каждый вопрос отвечает критерию 81% правильных ответов? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

4.2 Оценка макета и дизайна

Общие принципы дизайна Приложению Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу соблюдены? ☐ да ☐ нет

Текст изложен на языке понятном для пациентов? ☐ да ☐ нет

По макету легко ориентироваться? ☐ да ☐ нет

Применение схем приемлемо? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

5. Качество диагностики/оценки

Какие-либо слабые стороны в ЛВ выявлены? ☐ да ☐ нет

Слабые стороны надлежащим образом устранены? ☐ да ☐ нет

Комментарии (дополнительная) информация_____

6. Заключение

Главные задачи пользовательского тестирования достигнуты? ☐ да ☐ нет

Заключение заявителя верно? ☐ да ☐ нет

Общее впечатление от методологии ☐ положительное ☐ отрицательное

Общее впечатление от структуры листка-вкладыша ☐ положительное ☐ отрицательное

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (РЕЗЮМЕ)

ПРИЛОЖЕНИЕ № 22

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ПО ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
доклинических и клинических аспектов воспроизведенных лекарственных средств

(шаблон)

Докладчик:	
Содокладчик:	
Начало процедуры:	
Дата настоящего отчета:	
Окончательный срок для комментариев:	

АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Идентификационный номер заявки на регистрацию:	
Торговое наименование лекарственного средства:	
Международное непатентованное наименование (МНН) или общепринятое наименование действующего вещества (веществ):	
Заявитель:	
Заявленные показания к применению:	
Фармакотерапевтическая группа (АТХ-код):	
Лекарственная форма и дозировка(и):	
Имена экспертов докладчика (внутренний эксперт и независимый эксперт):	**Качество:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Доклинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail: **Клинический:** **ФИО:** телефон/факс: e-mail:

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

<Представлен доклинический обзор по фармакологии, фармакокинетике и токсикологии, который [привести краткую характеристику обзора]. В обзоре приводится обоснование отсутствия необходимости представления дополнительных данных по доклинической фармакологии, фармакокинетике и токсикологии. Доклинические аспекты ОХЛП согласуются с ОХЛП референтного препарата. По результатам экспертной оценки установлена приемлемость профиля примесей.>

<Считаю, что доклинический обзор основан на современных и достаточных данных научной литературы. Необходимость представления дополнительных доклинических данных отсутствует.>

<Считаю, что доклинический обзор по фармакологии, фармакокинетике и токсикологии неприемлем, поскольку [дать комментарий]>

<Резюме литературных источников в отношении доклинических данных [название лекарственного препарата] и обоснование того, что другая [соль, сложный эфир, простой эфир, изомер, смесь изомеров, комплекс, производное] действующего вещества по свойствам значимо не отличается от профиля безопасности и эффективности референтного препарата, [не]представлено и [не]принимается уполномоченным органом. Это [не]согласуется с соответствующими правилами Союза, поэтому [не]требуется проведение дополнительных доклинических исследований.>

<Введение>

1.1. <GLP-аспекты>

1.2. <Фармакология>

1.3. <Фармакокинетика>

1.4. <Токсикология>

1.5. Заключение по доклиническим аспектам

<Препятствия к регистрации <ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ>, с доклинической точки зрения, отсутствуют.>

<Как указано выше, имеется ряд замечаний, которые необходимо устранить, см. перечень замечаний.>

<Считаю необходимым принять следующие меры, чтобы

устранить замечания к доклиническим аспектам: [перечислить необходимые меры]>

2. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

2.1. Введение

<Экспертиза проведена с использованием Правил проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов Союза, а также [указать наименование иных подходящих руководств и рекомендаций]>.

<Заявитель [не]получил научную консультацию уполномоченной экспертной организации, касающуюся клинической разработки.

Данная консультация касалась следующего: [представить резюме]. Заявитель [не]воспользовался данной научной консультацией.>

2.1.1. Аспекты соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP)

2.2. Биовейверы

2.3. Клиническая фармакология

2.3.1. Фармакокинетика

<В обоснование заявки представлено [указать число] исследование(й) биоэквивалентности, [указать число] фармакодинамических исследований, [указать число] исследований терапевтической эквивалентности.>

Таблица. Табличный обзор клинических исследований

Исследование <НОМЕР>: <НАЗВАНИЕ>
Методы
Дизайн исследования **Комментарий эксперта**
Исследуемый препарат и референтный препарат **Комментарий эксперта**
Изученная(ые) популяция(и) **Комментарий эксперта**
Аналитические методы

Комментарий эксперта

Фармакокинетические переменные

Комментарий эксперта

.

Статистические методы

Комментарий эксперта

Результаты

Таблица X. Фармакокинетические параметры [указать биообразец] (непреобразованные значения)

Фармако-кинетический параметр	**Исследуемый препарат**		**Препарат сравнения**	
	<арифметическое> <геометрическое> среднее	**<Ст.откл.> <CV%>**	**<арифметическое> <геометрическое> среднее**	**<Ст.откл.> <CV%>**
<$AUC_{(0–t)}$> <$AUC_{(0–72\ ч)}$>				
$AUC_{(0–\infty)}$				
C_{max}				
t_{max}*				

<$AUC_{0–t}$	площадь под кривой «концентрация–время от нуля до t»>
<$AUC_{0–72\ ч}$	площадь под кривой «концентрация–время от нуля до 72 часов»>
$AUC_{0–\infty}$	площадь под кривой «концентрация–время от нуля до бесконечности»
C_{max}	максимальная плазменная концентрация
T_{max}	время достижения максимальной концентрации (* – медиана, размах)

Таблица X. Фармакокинетические параметры [указать биообразец] (лог-преобразованные значения)

Фармакокинетический параметр	**Отношение геометрических средних исследуемого ЛП к референтному ЛП**	**Доверительные интервалы**	**CV%***
<$AUC_{(0–t)}$> <$AUC_{(0–72\ ч)}$>			
C_{max}			

* рассчитанный на основании остаточного среднеквадратичного отклонения (residual mean squares)

Комментарий эксперта

Данные по безопасности

Заключение

<Исходя из представленных результатов исследования(й) биоэквивалентности [указать (торговое) наименование исследованного лекарственного препарата] признается биоэквивалентным [указать наименование референтного препарата]>.

или

<В связи [указать основания] [указать (торговое) наименование исследованного лекарственного препарата] признается биоэквивалентным [указать наименование референтного препарата]>.

Если применимо, может быть использована следующая формулировка

<Результаты исследования [номер исследования] с препаратом, содержащим [XX мг], [могут/не могут] быть экстраполированы на другие дозировки [XX мг], в соответствии с условиями, изложенными в Правилах проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов Союза>.

2.3.2. Фармакодинамика

<Результаты новых фармакодинамических исследований не представлены, в контексте настоящей заявки подобные исследования не требуются.>

Комментарий эксперта

2.3.3. Пострегистрационный опыт

<Пострегистрационный опыт применения отсутствует. Лекарственный препарат не применялся за пределами Союза.>

2.3.4. Обсуждение клинических аспектов

2.3.5. Заключение по клиническим аспектам

<Резюме литературных источников в отношении клинических данных [название лекарственного препарата] и обоснование того, что другая [соль, сложный эфир, простой эфир, изомер, смесь изомеров, комплекс, производное] действующего вещества по свойствам значимо не отличается от профиля безопасности и эффективности референтного препарата, [не]представлено и [не]принимается уполномоченным органом. Это [не]согласуется с соответствующими

правилами Союза, поэтому [не]требуется проведение дополнительных клинических исследований.>

<Считаю необходимым принять следующие меры, чтобы устранить замечания к клиническим аспектам: [перечислить необходимые меры]>

3. ФАРМАКОНАДЗОР

3.1. Система фармаконадзора

<Заявитель представил документы, содержащие подробное описание системы фармаконадзора. Представлена декларация, подписанная заявителем и уполномоченным лицом по фармаконадзору, удостоверяющая, что заявитель имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор, и средства, необходимые для уведомления о любой нежелательной реакции, возникающей в Союзе или в третьих странах.>

<Считаю, что система фармаконадзора, описанная заявителем, удовлетворяет требованиям и содержит достаточное подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор, и средства, необходимые для уведомления о любой нежелательной реакции, возникающей в Сообществе или в третьей стране.>

<Считаю, что описанная заявителем система фармаконадзора, имеет следующие недостатки: <перечень недостатков>

<При условии устранения заявителем недостатков до начала реализации лекарственного препарата уполномоченный орган может признать систему фармаконадзора как удовлетворяющую требованиям. Заявитель должен обеспечить наличие и функционирование системы фармаконадзора до начала реализации.>

Комментарий эксперта

3.2. План управления рисками

Замечания и (или) сомнения, которые должен учесть эксперт при экспертизе ПУР:

4. ПЕРЕЧЕНЬ ЗАМЕЧАНИЙ ЭКСПЕРТА

Доклинические аспекты

Критические замечания

<Отсутствуют.>

<Фармакология>

<Фармакокинетика>

<Токсикология>

Прочие замечания

<Отсутствуют.>

<Фармакология>

<Фармакокинетика>

<Токсикология>

Клинические аспекты

Критические замечания

<Отсутствуют.>

<Фармакокинетика>

<Система фармаконадзора>

<План управления рисками>

Прочие замечания

<Отсутствуют.>

<Фармакокинетика>

<Система фармаконадзора>

<План управления рисками>

Рекомендации

5. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЭКСПЕРТОМ УСЛОВИЯ, ВЫПОЛНЕНИЕ КОТОРЫХ НЕОБХОДИМО ПОСЛЕ ПОЛУЧЕНИЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И УТВЕРЖДЕНИЯ ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ (ЛИСТКА-ВКЛАДЫША) И ДИЗАЙНА УПАКОВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ № 23

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

УКАЗАНИЯ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА ПО ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Настоящие указания предназначены для первичной экспертизы заявки на регистрацию воспроизведенного лекарственного препарата.

Основой такой экспертизы, как правило, является оценка подтверждения биоэквивалентности. Если помимо результатов исследований биоэквивалентности представлены доклинические данные, например, с целью квалификации примесей или в обоснование использования новой соли, необходимо провести экспертизу доклинических данных. По аналогии, могут быть представлены дополнительные клинические данные (например, результаты исследований терапевтической эквивалентности), требующие проведения клинической экспертизы. В этих случаях данный отчет необходимо дополнить соответствующими заголовками из соответствующих форм экспертного отчета по экспертизе полных регистрационных досье.

Воспроизведенные лекарственные препараты имеющий такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и (или) эффективность существенно не отличаются. В таких случаях заявитель должен представить дополнительные сведения, содержащие подтверждение безопасности и (или) эффективности других солей, сложных эфиров или иных производных действующего вещества. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой.

Целью данного типа заявки также является исключение необходимости повторных и ненужных испытаний и исследований.

Исследования биоэквивалентности у человека могут не требоваться, если заявитель подтверждает, что воспроизведенный препарат удовлетворяет соответствующим критериям, освобождающим от необходимо проведения таких исследований, описанных в Правилах проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов Союза.

1. Доклиническая оценка

ДЛЯ ЗАЯВОК НА РЕГИСТРАЦИЮ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕНКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕЗ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Сформулируйте запись по форме, приведенной ниже, если не представлены новые доклинические данные.

<Представлен доклинический обзор по фармакологии, фармакокинетике и токсикологии, который [привести краткую характеристику обзора]. В обзоре приводится обоснование

отсутствия необходимости представления дополнительных данных по доклинической фармакологии, фармакокинетике и токсикологии. Доклинические аспекты ОХЛП согласуются с ОХЛП референтного препарата. По результатам экспертной оценки установлена приемлемость профиля примесей.>

Заключение следует сформулировать, используя один из следующих возможных вариантов:

<Считаю, что доклинический обзор основан на современных и достаточных данных научной литературы. Необходимость представления дополнительных доклинических данных отсутствует.>

<Считаю, что доклинический обзор по фармакологии, фармакокинетике и токсикологии неприемлем, поскольку [дать комментарий]>

Если выбран второй вариант, следует представить подробное описание недостающих сведений; влияние, которое оказывает отсутствие таких сведений; и все возможные запросы о представлении дополнительных данных. Затем их следует преобразовать в проект перечня замечаний (раздел 4).

Если воспроизведенный препарат содержит другую соль, сложные или простые эфиры, изомеры (энантиомеры), смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества, необходимо включить соответствующее указание об этом:

<Резюме литературных источников в отношении доклинических данных [название лекарственного препарата] и обоснование того, что другая [соль, сложный эфир, простой эфир, изомер, смесь изомеров, комплекс, производное] действующего вещества по свойствам значимо не отличается от профиля безопасности и эффективности референтного препарата, [не]представлено и [не]принимается

уполномоченным органом. Это [не]согласуется с соответствующими правилами Союза, поэтому [не]требуется проведение дополнительных доклинических исследований.>

ДЛЯ ЗАЯВОК НА РЕГИСТРАЦИЮ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕНКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ДОКЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ

В отдельных случаях новые доклинические данные представляют с целью квалификации примесей, в обоснование использования новой соли или вследствие появления новых доклинических данных в связи с обновлением или в рамках существующего клинического опыта, например, в отношении беременности, лактации, влияния на интервал QT и т.д., которые могут влиять на общую характеристику лекарственного препарата (далее – ОХЛП). В таком случае необходимо провести новую экспертизу доклинических данных. Здесь допускается привести и при необходимости прокомментировать такие особенности, как недавно опубликованные и клинически значимые данные на животных, представленные в обзоре.

В целях описания этих сведений следует использовать соответствующие заголовки («Фармакология», «Фармакокинетика», «Токсикология») формы экспертного отчета для полных регистрационных досье. Приведенная ниже структура содержит лишь заголовки верхнего уровня, необходимо добавить соответствующие подзаголовки. Кроме того, экспертиза может влиять на разделы 4.6 и 5.3 ОХЛП (токсикология, мутагенность, канцерогенность, репродуктивная токсичность: тератогенность, беременность, грудное вскармливание), которые следует указать в данном разделе.

1.5. Заключение по доклиническим аспектам

Если представлены новые доклинические данные, необходимо составить соответствующее заключение.

ОХЛП воспроизведенного препарата должна быть в целом идентична референтному препарату. Следует указать наличие идентичности ОХЛП воспроизведенного и референтного препарата. При наличии различий их следует перечислить в данном разделе и указать их обоснованность.

Следует указать вопросы, требующие пояснения. Их следует включить в оценку пользы/риска клинической части настоящего отчета и перечислить в перечне замечаний.

В конце подраздела следует сделать заключение, используя один из следующих вариантов:

<Препятствия к регистрации <ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ>, с доклинической точки зрения, отсутствуют.>

или

<Как указано выше, имеется ряд замечаний, которые необходимо устранить, см. перечень замечаний.>

Обязательства для заявителя принять пострегистрационные меры: при наличии замечаний по доклиническим вопросам, они подлежат включению в ОХЛП, регистрационное удостоверение и единый реестр как отдельный раздел в качестве условий регистрации. Каждую меру, определенную в качестве такого условия, необходимо надлежащим образом обосновать, а именно, следует объяснить необходимость включения такого условия в контексте положительного соотношения польза/риск:

<Считаю необходимым принять следующие меры, чтобы устранить замечания к доклиническим аспектам: [перечислить необходимые меры]>

2. Клинические аспекты

2.1. Введение

Следует описать: показания к применению и режим дозирования (разделы 4.1 и 4.2 ОХЛП), фармакодинамику и фармакокинетику действующего вещества, ФК-резюме действующего вещества и препарата: данные об абсорбции, распределении, метаболизме, выведении, представляющие особый интерес для исследований биоэквивалентности (линейность, время элиминации и т.д.)[1].

В конце данного подраздела следует сделать резюмирующую формулировку по формату, представленному ниже.

<Экспертиза проведена с использованием Правил проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов Союза, а также [указать наименование иных подходящих руководств и рекомендаций]>.

<Заявитель [не]получил научную консультацию уполномоченной экспертной организации, касающуюся клинической разработки.

Данная консультация касалась следующего: [представить резюме]. Заявитель [не]воспользовался данной научной консультацией.>

[1] например, такие руководства, как Goodman & Gilman, Martindale и т.д.

2.1.1. Аспекты соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP)

В данном разделе и разделе 3.1, а также в модуле «Общее описание» экспертного отчета необходимо отразить вопросы соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP).

В данном разделе необходимо рассмотреть:

– Все сомнения, возникшие в ходе экспертизы относительно соблюдения правил надлежащей клинической практики (GCP) и связанных регуляторных и этических требований (правильность данных, соблюдение протокола и соблюдение этических аспектов).

– Декларацию соблюдения этических стандартов клинических исследований предусмотренную Правилами надлежащей клинической практики Союза (GCP) или их эквивалента.

– Целесообразность проведения GCP-инспекции, исходя из Правил регистрации и экспертизы или документов государств-членов Союза.

Принятие решения о необходимости проведения инспекции осуществляется на основе комбинации критических факторов (приведенных в настоящих Правилах), с учетом оценки всего регистрационного досье. Перечень критических факторов – не исчерпывающий, значимость каждого фактора в отношении принятия решения о необходимости проведения внеплановой инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза может существенно различаться в зависимости от многих факторов.

Подробная информация о факторах, обуславливающих

необходимость в проведении инспекции, приведена в настоящих Правилах и Правилах проведения фармацевтических инспекций Союза.

Для запроса о проведении инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP) необходимо:

– обратиться в национальный фармацевтический инспекторат;

– определить вместе с инспекторатом исследования, объекты и специфические вопросы или проблемы, имеющие отношение к проведению инспекции;

– подготовить официальный запрос на проведение инспекции, который подается на рассмотрение инспекторов и дальнейшее согласование с уполномоченными экспертными организациями государств-членов Союза, после чего запрос утверждается уполномоченными органами и включается в план инспекций (90 или 120 день).

2.2. Биовейверы

В данном разделе следует описать две разновидности биовейвера:

– биовейвер для дозировки(ок)

– биовейвер на основании БСК

Необходимо учесть соответствующие требования Правил проведения исследования биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств Союза.

Данный раздел следует использовать для оценки обоснования отказа от проведения исследований биоэквивалентности, например, в отношении определенных лекарственных форм в соответствии с вышеупомянутыми правилами.

2.3. Клиническая фармакология

2.3.1. Фармакокинетика

<В обоснование заявки представлено [указать число] исследование(й) биоэквивалентности, [указать число] фармакодинамических исследований, [указать число] исследований терапевтической эквивалентности.>

Следует привести оценку обоснованности представления нескольких исследований биоэквивалентности. Если проведено несколько клинических исследований, каждое такое исследование необходимо описать отдельно, используя приведенную ниже структуру в форме таблицы.

Таблица 1. Табличный обзор клинических исследований

Исследование <НОМЕР>: <НАЗВАНИЕ>
Методы

Дизайн исследования

Подробное описание дизайна исследования, включая процедуры приема препарата (натощак или после еды), отмывочный период, характеристика пищи в условиях после еды/натощак, компоненты пищи (в исследованиях с приемом после еды), многократное/однократное введение, принятая доза, отмывочный период, ослепление, перекрест, рандомизация, схема отбора образцов, анализируемое соединение (исходное вещество и (или) метаболиты) и биоматериал (плазма, моча и др.).

Если исследование проведено в стационарном (равновесном) состоянии — соответствующие сведения (многократный прием).

Номер протокола, продолжительность исследования, сведения об исследователе, исследовательском центре, биоаналитическом центре, биостатистике и (или) биостатистическом центре.

Комментарий эксперта

Критическая оценка приемлемости дизайна исследования.

Исследуемый препарат и референтный препарат

Необходимо в табличном формате представить подробные сведения о референтном препарате (наименование): дозировка, лекарственная форма, держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации в Союзе и подробные сведения (такие как, номер серии и страна производства) серий, использованных в клинических исследованиях.

Необходимо включить следующие сведения: номинальная дозировка исследуемого препарата и референтного препарата, а также фактическое содержание действующего вещества по протоколу испытаний (сертификату анализа) обоих препаратов, использованных в исследовании биоэквивалентности, размер серии исследуемого препарата (в рамках проведенного исследований) и предполагаемый размер его промышленной серии.

Комментарий эксперта

Необходимо указать, представлены ли требуемые данные, идентичен ли исследуемый препарат по составу и методу производства препарату, заявленному на регистрацию.

Изученная(ые) популяция(и)

Следует указать количество субъектов, включенных в исследование, в ФК- и статистический анализ, выбывших (с подробным описанием причины), привести их этническую принадлежность, пол, возраст, состояние здоровья и т.д.

Комментарий эксперта

Необходимо указать, соответствует ли выбор субъектов правилам исследований воспроизведенных лекарственных препаратов Союза, соблюдены ли критерии включения/невключения, правилен ли расчет размера выборки, оценить влияние этнической принадлежности, пола, возраста, состояния здоровья и т.д. Оцените обнаруженные отклонения/нарушения протокола.

Аналитические методы

Подробное описание использованных аналитических методов с акцентном на характеристику валидации методики и контроль качества выполнения анализов.

Представьте все сведения, значимые для экспертизы отчета по валидации биоаналитической методики, в соответствии с правилами исследований воспроизведенных лекарственных препаратов Союза.

Комментарий эксперта

Укажите, является ли аналитический метод приемлемым, валидированным, удовлетворительна ли работа с образцами. Оцените обнаруженные отклонения/нарушения протокола.

Фармакокинетические переменные

Обобщите фармакокинетические параметры и методы их расчета (немодельные/модельные, программное обеспечение для ФК-анализа. Выбор первичных и вторичных конечных точек).

Комментарий эксперта

Оцените правильность фармакокинетических параметров и методов их расчета.

Статистические методы

Описание статистических методов, включая заранее заданные критерии приемлемости.

Комментарий эксперта

Оцените, правильность выбранных статистик, приемлемость методов (преобразования, параметрические тесты, работа с отсутствующими значениями, выбросы, основание для заключения о биоэквивалентности, наличие выявленных отклонений/нарушений протокола, обоснованность расширения критериев приемлемости).

Результаты

Обобщите соответствующие данные для оценки биоэквивалентности в приведенных ниже таблицах, но не копируйте подробные статистические расчеты из отчета о клиническом исследовании.

Таблица X. Фармакокинетические параметры [указать биообразец] (непреобразованные значения)

Фармако-кинетический параметр	**Исследуемый препарат**		**Препарат сравнения**	
	<арифметическое > <геометрическое> среднее	**<Ст.откл. > <CV%>**	**<арифметическое > <геометрическое> среднее**	**<Ст.откл. > <CV%>**
$<AUC_{(0-t)}>$ $<AUC_{(0-72\ ч)}>$				
$AUC_{(0-\infty)}$				
C_{max}				
t_{max}*				

$<AUC_{0-t}$	площадь под кривой «концентрация–время от нуля до t»>
$<AUC_{0-72\ ч}$	площадь под кривой «концентрация–время от нуля до 72 часов»>
$AUC_{0-\infty}$	площадь под кривой «концентрация–время от нуля до бесконечности»
C_{max}	максимальная плазменная концентрация
T_{max}	время достижения максимальной концентрации (* – медиана, размах)

Таблица X. Фармакокинетические параметры [указать биообразец] (лог-преобразованные значения)

Фармакокинетический параметр	**Отношение геометрических средних исследуемого ЛП к референтному ЛП**	**Доверительные интервалы**	**CV%***
$<AUC_{(0-t)}>$ $<AUC_{(0-72\ ч)}>$			
C_{max}			

* рассчитанный на основании остаточного среднеквадратичного отклонения (residual mean squares)

Если проведены исследования в равновесном состоянии, необходимо составить аналогичные таблицы с указанием следующие параметры: $AUC_{0-\tau}$, C_{max}, C_{min} и индекса флуктуации (флуктуация между максимумом и минимумом, %).

Комментарий эксперта

Данные по безопасности

Следует составить краткое резюме нежелательных явлений, отмеченных в исследовании биоэквивалентности. Не требуется делать заключение на основании сравнения этих данных для исследуемого и референтного препаратов.

Заключение

<Исходя из представленных результатов исследования(й) биоэквивалентности [указать (торговое) наименование исследованного лекарственного препарата] признается биоэквивалентным [указать наименование референтного препарата]>.

или

<В связи [указать основания] [указать (торговое) наименование исследованного лекарственного препарата] признается биоэквивалентным [указать наименование референтного препарата]>.

Если применимо, может быть использована следующая формулировка

<Результаты исследования [номер исследования] с препаратом, содержащим [XX мг], [могут/не могут] быть экстраполированы на другие дозировки [XX мг], в соответствии с условиями, изложенными в Правилах проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов Союза>.

2.3.2. Фармакодинамика

Следует использовать стандартную формулировку.

<Результаты новых фармакодинамических исследований не представлены, в контексте настоящей заявки подобные исследования не требуются.>

Как правило, новые данные не требуются и не подаются. Однако, если биоэквивалентность невозможно подтвердить в рамках фармакокинетических исследований, их представление необходимо в целях подтверждения терапевтической эквивалентности.

2.3.3. Пострегистрационный опыт

Оцените представленные данные по безопасности (если препарат зарегистрирован за пределами Союза). Следует принимать во внимание, что эти сведения касаются лекарственного препарата, а не его действующего вещества.

Как правило, можно ограничиться следующей формулировкой:

<Пострегистрационный опыт применения отсутствует. Лекарственный препарат не применялся за пределами Союза.>

2.3.4. Обсуждение клинических аспектов

Обсудите критические элементы дизайна, особенно если они отличаются от стандартного перекрестного дизайна, например, параллельный дизайн, прием после еды, исследование у пациентов и т.д. Необходимо проанализировать выбор анализируемого вещества (исходное соединение или метаболит), а также биоаналитического метода. Кроме того, укажите заранее выбранные критерии признания биоэквивалентности, особенно если было совершено масштабирование в отношении высоко вариабельных препаратов (например, использовался ли повторный дизайн для оценки коэффициента вариабельности) или в отношении препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Следует указать, выдержали ли результаты заранее установленные критерии признания биоэквивалентности. Необходимо обобщить все замечания в отношении проведения исследования (например, выбывание/замена субъектов). Если проведено несколько исследований с референтным препаратом, оцените согласованность полученных данных.

Все сомнения относительно несоответствия исследования требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP) необходимо четко описать и оценить.

2.3.5. Заключение по клиническим аспектам

Следует сделать заключение по клиническим аспектам и перенести замечания в перечень замечаний.

Если воспроизведенный препарат содержит другую соль, простые или сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные фармацевтической субстанции, следует сделать соответствующее указание:

<Резюме литературных источников в отношении клинических данных [название лекарственного препарата] и обоснование того, что другая [соль, сложный эфир, простой эфир, изомер, смесь изомеров, комплекс, производное] действующего вещества по свойствам значимо не отличается от профиля безопасности и эффективности референтного препарата, [не]представлено и [не]принимается уполномоченным органом. Это [не]согласуется с соответствующими правилами Союза, поэтому [не]требуется проведение дополнительных клинических исследований.>

Обязательства для заявителя принять пострегистрационные меры: в отдельных случаях, клинические данные, которые являются «ключевыми» для оценки соотношения «польза/риск» могут быть затребованы экспертом как одно из условий регистрации. Запрос экспертом таких данных в пострегистрационном периоде выполняется в виде нижеследующей формулировки и включается в состав ОХЛП как отдельный раздел в качестве условий регистрации. Каждый запрос, определенный в качестве такого условия, необходимо надлежащим

образом обосновать, а именно, следует объяснить необходимость включения такого условия в контексте положительного соотношения польза/риск:

<Считаю необходимым принять следующие меры, чтобы устранить замечания к клиническим аспектам: [перечислить необходимые меры]>

3. Фармаконадзор

3.6. Система фармаконадзора

<Заявитель представил документы, содержащие подробное описание системы фармаконадзора. Представлена декларация, подписанная заявителем и уполномоченным лицом по фармаконадзору, удостоверяющая, что заявитель имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор, и средства, необходимые для уведомления о любой нежелательной реакции, возникающей в Союзе или в третьих странах.>

<Считаю, что система фармаконадзора, описанная заявителем, удовлетворяет требованиям и содержит достаточное подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор, и средства, необходимые для уведомления о любой нежелательной реакции, возникающей в Сообществе или в третьей стране.>

<Считаю, что описанная заявителем система фармаконадзора, имеет следующие недостатки: <перечень недостатков>

<При условии устранения заявителем недостатков до начала реализации лекарственного препарата уполномоченный орган может признать систему фармаконадзора как удовлетворяющую

требованиям. Заявитель должен обеспечить наличие и функционирование системы фармаконадзора до начала реализации.>

3.7. План управления рисками

Эксперт должен завершить первую общую экспертизу досье и привести все основные замечания к плану управления рисками (ПУР) до первого запроса дополнительной информации или пояснений. Целесообразно отметить конкретные замечания и сомнения, выявленные в ходе экспертизы досье, которые могут повлиять на ПУР. К ним относятся определенные данные доклинической безопасности, пробелы в данных клинической фармакологии, потенциальные сигналы безопасности по данным клинических исследования и т.д. На этой стадии особенно важно выявить опасения в отношении безопасности (важные идентифицированные риски, важные потенциальные риски, важная недостающая информация). Это особо важно, если данные вопросы не были обозначены заявителем в досье и (или) не были отражены в ПУР.

Замечания и (или) сомнения, которые должен учесть эксперт при экспертизе ПУР:

Следует указать замечания и сомнения, выявленные в рамках общей экспертизы досье, которые должен рассмотреть специалист в области фармаконадзора при экспертизе плана управления рисками.

4. Перечень замечаний эксперта

Наличие критических замечаний делает невозможным рекомендацию по одобрению заявки на регистрацию лекарственного препарата. Теоретически, одно критическое замечание может включать в себя более одного вопроса, поэтому следует использовать параграфы и подзаголовки в данном случае. Важно, чтобы критическое замечание было понятно и четко изложено. Для этого могут понадобиться подробные комментарии со ссылками на подходящие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства).

В идеальном случае, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа/мер, ожидаемых от заявителя.

«Прочие замечания» могут повлиять на предлагаемые условия получения регистрационного удостоверения и содержание информации о лекарственном препарате. Эти проблемные вопросы должны быть решены перед одобрением заявки; в противном случае, заявка может быть отклонена.

Данный список замечаний необходимо скопировать в модуль «Общее описание» экспертного отчета.

5. Рекомендуемые экспертом условия, выполнение которых необходимо после получения заявителем регистрационного удостоверения и утверждения общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и дизайна упаковки лекарственного препарата.

6. Список литературы