СОВЕТ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕШЕНИЕ
от 3 ноября 2016 г. N 78

О ПРАВИЛАХ РЕГИСТРАЦИИ И ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Список изменяющих документов
(в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии
от 14.06.2018 N 55)

В соответствии со статьей 7 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктом 84 приложения N 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. N 98, и Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. N 108 "О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза" Совет Евразийской экономической комиссии решил:

1. Утвердить прилагаемые Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее - Правила).

2. Установить, что:

а) регистрация, подтверждение регистрации (перерегистрация), внесение изменений в регистрационное досье и иные связанные с регистрацией лекарственных средств для медицинского применения процедуры, предусмотренные законодательством государств - членов Евразийского экономического союза (далее соответственно - государства-члены, Союз) и не завершенные уполномоченными органами государств-членов до 1 января 2016 г., осуществляются в соответствии с законодательством государств-членов;

б) до 31 декабря 2020 г. по выбору заявителя регистрация лекарственного препарата может осуществляться либо в соответствии с Правилами, либо в соответствии с законодательством государства-члена. При этом лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с законодательством государства-члена, допускаются к обращению только на территории государства-члена, уполномоченный орган которого выдал регистрационное удостоверение;

в) действие регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, выданных уполномоченными органами государств-членов до 1 января 2016 г., может быть продлено в соответствии с законодательством государств-членов, но не более чем до 31 декабря 2025 г. При этом внесение изменений в регистрационные досье таких лекарственных препаратов, сформированные в соответствии с законодательством государств-членов, осуществляется согласно законодательству государств-членов не позднее 31 декабря 2025 г.;

г) лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с законодательством государств-членов, должны быть приведены в соответствие с требованиями международных договоров и актов, составляющих право Союза, до 31 декабря 2025 г.;

д) регистрационные удостоверения лекарственных препаратов, выданные в соответствии с законодательством государств-членов, действительны до окончания срока их действия, но не позднее 31 декабря 2025 г.

3. Государствам-членам в срок до 31 декабря 2016 года:

а) утвердить размер сборов (пошлин) или иных обязательных платежей, предусмотренных Правилами, с учетом сложности процедур и объема работ, выполняемых в референтном государстве и государствах признания, в том числе при:

регистрации лекарственного препарата;

подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата;

приведении регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями международных договоров и актов, составляющих право Союза;

б) определить органы (организации), уполномоченные на осуществление регистрации, подтверждение регистрации (перерегистрации), внесение изменений в регистрационное досье и иные связанные с регистрацией лекарственных средств для медицинского применения процедуры, предусмотренные Правилами, и проинформировать об этом Евразийскую экономическую комиссию.

4. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 10 календарных дней с даты вступления в силу Протокола, подписанного 2 декабря 2015 года, о присоединении Республики Армения к Соглашению о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, но не ранее чем по истечении 10 календарных дней с даты официального опубликования настоящего Решения.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:

От Республики Армения	От Республики Беларусь	От Республики Казахстан	От Кыргызской Республики	От Российской Федерации
В.ГАБРИЕЛЯН	В.МАТЮШЕВСКИЙ	А.МАМИН	О.ПАНКРАТОВ	И.ШУВАЛОВ

Утверждены
Решением Совета
Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 г. N 78

ПРАВИЛА
РЕГИСТРАЦИИ И ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Список изменяющих документов
(в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии
от 14.06.2018 N 55)

I. Общие положения

1. Настоящие Правила определяют порядок осуществления 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 связанных с регистрацией лекарственных препаратов для медицинского применения процедур (далее - процедуры, связанные с регистрацией), включающих в себя:

а) приведение регистрационного досье лекарственного препарата, зарегистрированного в государствах - членах Союза (далее - государства-члены) до вступления в силу Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года (далее - Соглашение) и до 31 декабря 2020 г., в соответствие с настоящими Правилами (далее - приведение в соответствие с требованиями Союза);

б) приостановление и отмену регистрации лекарственных препаратов или ограничение применения лекарственного препарата;

в) выдачу дубликатов регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

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

3. Требования настоящих Правил не применяются в отношении:

а) лекарственных препаратов, которые предназначены для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, для профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия химических, биологических, радиационных факторов, разработаны по заданию уполномоченных в области безопасности и обороны органов государственной власти государств-членов и обращение которых

регулируется законодательством государств-членов;

б) ветеринарных лекарственных препаратов, обращение которых регулируется иными актами, входящими право Союза.

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

5. Регистрации в рамках Союза не подлежат:

а) лекарственные препараты, изготовленные в аптеках;

б) фармацевтические субстанции;

в) лекарственные препараты, предназначенные для проведения доклинических и клинических исследований;

г) лекарственные средства, ввезенные физическими лицами для личного применения;

д) радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченными органами;

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

ж) образцы лекарственных препаратов, предназначенные для регистрации, и стандартные образцы;

з) лекарственные препараты, предназначенные для использования в качестве выставочных образцов.

6. При признании лекарственного препарата орфанным на территориях всех или нескольких государств-членов в соответствии с законодательством государств-членов регистрация такого лекарственного препарата осуществляется в соответствии с разделами V и VII или разделами VI и VII настоящих Правил, а также в соответствии с требованиями раздела 16 части III приложения N 1 к настоящим Правилам.

При непризнании лекарственного препарата орфанным на территории какого-либо государства-члена в соответствии с законодательством этого государства регистрация такого лекарственного препарата осуществляется в этом государстве в соответствии с требованиями подраздела I раздела V настоящих Правил и приложения N 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 в следующих случаях:

а) использование предложенного торгового наименования может противоречить нормам права и морали или иным образом не учитывает национальные культурные и (или) языковые особенности;

б) интеллектуальные права на торговое наименование в виде товарного знака принадлежат лицу, отличающемуся от лица, подавшего заявление на регистрацию лекарственного препарата (далее - заявитель), или держателя регистрационного удостоверения, и заявитель или держатель регистрационного удостоверения не могут предоставить соответствующего лицензионного договора о предоставлении права использования товарного знака;

в) лекарственный препарат был зарегистрирован под разными торговыми наименованиями в соответствии с законодательством государств-членов до 31 декабря 2020 г.

9. Регистрация лекарственного препарата, подтверждение регистрации (перерегистрация), внесение изменений в регистрационное досье, а также процедуры, связанные с регистрацией, осуществляются уполномоченными органами.

10. Экспертиза лекарственного препарата осуществляется экспертной организацией, определенной в соответствии с законодательством государства-члена.

11. Уполномоченные органы и экспертные организации обеспечивают конфиденциальность информации, содержащейся в регистрационном досье лекарственного препарата, в процессе осуществления регистрации и экспертизы лекарственных препаратов, включая информацию, содержащуюся в закрытой части мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию.

Евразийская экономическая комиссия (далее - Комиссия) и Экспертный комитет по лекарственным средствам (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 несет расходы на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), внесение изменений в регистрационное досье и экспертизу лекарственных препаратов, процедуры, связанные с регистрацией, а также на проведение инспекций в целях определения соответствия требованиям надлежащих фармацевтических практик, инициируемых в связи с осуществлением указанных процедур.

13. Заявителю не возвращаются расходы, указанные в пункте 12 настоящих Правил.

14. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при получении заявления на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), внесение изменений в регистрационное досье и процедуры, связанные с регистрацией, присваивает ему уникальный номер, формируемый с использованием интегрированной информационной системы Союза (далее - интегрированная система), и сообщает его заявителю.

15. Уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена представляет информацию, связанную с осуществлением регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье, а также 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 Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств (далее - единый реестр).

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

16. По результатам регистрации лекарственного препарата уполномоченный орган каждого государства-члена, 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 согласно приложению N 17 к настоящим Правилам уполномоченным органом, зарегистрировавшим лекарственный препарат.

При утрате или повреждении регистрационного удостоверения лекарственного препарата по заявлению держателя регистрационного удостоверения о выдаче дубликата регистрационного удостоверения лекарственного препарата уполномоченный орган, выдавший это регистрационное удостоверение, выдает его дубликат, оформленный в соответствии с правилами заполнения согласно приложению N 17 к настоящим Правилам.

18. Срок действия регистрационного удостоверения на впервые регистрируемый лекарственный препарат в референтном государстве составляет 5 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 5 лет по итогам подтверждения регистрации (перерегистрации).

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата, зарегистрированного в соответствии с законодательством государств-членов до 31 декабря 2020 г., и обращающегося 5 лет и более на рынке не менее 3 государств-членов, выдается на неограниченный срок в рамках процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза согласно разделу XIII настоящих Правил.

II. Определения

19. Для целей настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:

"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 в 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 (дженерик)" - лекарственный препарат, который имеет 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 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, 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 которое несет ответственность за безопасность, эффективность и качество лекарственного препарата;

"единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Союза" - общий информационный ресурс, формируемый в рамках интегрированной системы и содержащий сведения о лекарственных средствах, зарегистрированных или прошедших иные процедуры, связанные с регистрацией, в соответствии с настоящими Правилами;

"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 представленных 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 в соответствии с актами органов 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 соответствие целевому назначению согласно требованиям актов органов 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, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности, подтвержденные подробными библиографическими ссылками на опубликованные данные о пострегистрационных и (или) эпидемиологических исследованиях, и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного лекарственного препарата не менее чем в 3 государствах-членах;

"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, который устанавливает 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, утверждается уполномоченным органом 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, в соответствии с актами органов Союза, содержащий информацию для медицинских работников о безопасном и эффективном применении лекарственного препарата;

"общепринятое (группировочное) наименование" - наименование лекарственного препарата, не имеющего международное непатентованное наименование, 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;

"представитель держателя регистрационного удостоверения" - юридическое лицо, зарегистрированное в соответствии с законодательством государства-члена, или обособленное подразделение юридического лица, расположенные на территории государства-члена и уполномоченное держателем регистрационного удостоверения на выполнение действий, связанных с обращением лекарственных средств на территории государства-члена;

"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 таким субстанциям относятся мелкоизмельченное или порошкообразное

растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные вытяжки;

"регистрационное досье" - комплект документов (в том числе заявление), оформляемых в соответствии с настоящими Правилами, представляемый для проведения процедур, связанных с регистрацией, подтверждением регистрации (перерегистрацией) лекарственного препарата;

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

"регистрационный номер" - кодовое обозначение, присваиваемое лекарственному препарату по факту регистрации на территории государства-члена;

"регистрация лекарственного препарата" - процесс получения разрешения для медицинского применения лекарственного препарата на территориях одного или нескольких государств-членов, осуществляемый в соответствии с настоящими Правилами;

"референтное государство" - государство-член, осуществляющее подготовку экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата на основании экспертизы лекарственного препарата в соответствии с настоящими Правилами;

"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" - любые риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата в отношении здоровья пациентов или населения, или риски, ведущие 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, предназначенные 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 об оценке)" - документ, содержащий результаты экспертизы безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата и заключение о возможности (либо невозможности) его регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесении изменений в регистрационное досье, приведении в соответствие с требованиями Союза, подготовленный экспертной организацией референтного государства;

"эффективность лекарственного препарата" - совокупность характеристик, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта либо восстановление, коррекцию или модификацию физиологической функции.

III. Общие принципы регистрации лекарственных препаратов

20. Регистрация лекарственных препаратов может осуществляться по требованию заявителя последовательно в нескольких государствах-членах в соответствии с процедурой взаимного признания или одновременно в нескольких государствах-членах в соответствии с децентрализованной процедурой регистрации.

21. Процедура взаимного признания осуществляется:

а) референтным государством в соответствии с настоящими Правилами с целью обращения лекарственного препарата на рынке только этого государства (национальная процедура регистрации);

б) в государствах признания - по желанию заявителя после регистрации лекарственного препарата в референтном государстве по процедуре взаимного признания.

22. Децентрализованная процедура регистрации осуществляется одновременно несколькими государствами-членами, 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, представляемого на регистрацию лекарственного препарата, установлены приложениями N 1 - 5 к настоящим Правилам.

26. До подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата уполномоченные органы или экспертные организации государств-членов вправе по запросу заявителя проводить научные и предрегистрационные консультации в соответствии с законодательством государств-членов, по вопросам, связанным с проведением аналитических испытаний, доклинических и клинических исследований (испытаний), аспектам процедуры регистрации, в том числе по вопросам, касающимся квалификации, разновидности заявления на регистрацию лекарственного препарата с целью определения объема документов и данных регистрационного досье, в отношении комплектности регистрационного досье, определения аффилированных лиц в государствах признания, формата подачи заявления и регистрационного досье, необходимости предоставления образцов лекарственного препарата, стандартных образцов, материалов, специфических реактивов, расходных материалов, необходимых для проведения лабораторной экспертизы качества в экспертной организации или по ее назначению, и по другим вопросам.

27. Уполномоченный орган или экспертная организация референтного государства в случае выявления в ходе проведения процедур 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 этого государства инспекции на соблюдение требований соответствующих надлежащих фармацевтических практик. Такие инспекции могут быть также инициированы в случаях, указанных в пунктах 31, 33, 35, 37 - 39 настоящих Правил. Ответственность за своевременную инициацию соответствующих внеплановых инспекций в случае их необходимости несет уполномоченный орган референтного государства.

28. Производство лекарственных средств должно соответствовать Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

29. При подаче заявления на регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), приведение в соответствие с требованиями Союза лекарственного препарата заявитель должен представить в составе регистрационного досье действующий документ, подтверждающий соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза, производственной площадки (производственных площадок), осуществляющей производство готовой лекарственной формы и выпускающий контроль качества лекарственного препарата, заявленного к регистрации, подтверждению регистрации (перерегистрации), приведению в соответствие с требованиями Союза.

До 31 декабря 2020 г. в отношении производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата заявитель вместо документа, подтверждающего соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза, вправе представить документ, подтверждающий соответствие требованиям надлежащей производственной практики, выданный производителю лекарственного препарата уполномоченным органом государств-членов, производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата, осуществляющей производство готовой лекарственной формы и выпускающий контроль качества.
(в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии от 14.06.2018 N 55)

30. В случае невозможности представления действующего документа, подтверждающего соответствие производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата требованиям надлежащей производственной практики Союза, заявитель при подаче до 31 декабря 2020 г. заявления на регистрацию лекарственного препарата или на приведение в соответствие с требованиями Союза вместо данного документа представляет следующие документы и сведения:
(в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии от 14.06.2018 N 55)

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

препарата;

б) копия отчета о результатах последней инспекции производственной площадки (производственных площадок на этапах производства), проведенной уполномоченным органом страны-производителя и (или) иным уполномоченным органом в течение последних 3 лет;

в) сведения о результатах всех инспекций данной производственной площадки (производственных площадок) на соответствие требованиям надлежащей производственной практики, проведенных в течение последних 3 лет;

г) сведения о рекламациях в отношении качества лекарственных препаратов, произведенных на данной производственной площадке (производственных площадках), за последние 3 года;

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

е) копия 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 на регистрацию или на приведение в соответствие с требованиями Союза, в том числе при необходимости фармацевтической субстанции, в план проведения инспекций в первые 3 года после завершения регистрационных процедур.

32. В случае документального обоснования уполномоченным органом 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 с заявлением о проведении инспекции данной производственной площадки (производственных площадок) на соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза.

В случае письменного отказа уполномоченными органами государств признания в проведении внеплановой инспекции производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата, уполномоченный орган референтного государства обязан организовать и провести внеплановую инспекцию в сроки проведения регистрационных процедур в отношении лекарственного препарата.

33. Решение о необходимости проведения внеплановой фармацевтической инспекции на соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза выносится уполномоченным органом референтного государства в процессе осуществления:

а) процедуры регистрации - для лекарственных препаратов, произведенных на площадках, осуществляющих производство готовой лекарственной формы и выпускающий контроль качества, ранее не подвергавшихся инспектированию уполномоченным органом (организацией) как минимум одного государства-члена;

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

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

Клинические исследования лекарственных препаратов проводятся в соответствии с требованиями правил надлежащей клинической практики Союза, утверждаемых Комиссией.

35. Доклинические исследования безопасности лекарственных средств, проведенные в государствах, не являющихся членами Союза, рассматриваются в процессе экспертизы лекарственных препаратов при условии, 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 государствах, не являющихся членами Союза, рассматриваются в процессе экспертизы лекарственных препаратов при условии, 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 имеет право назначить внеплановую инспекцию на предмет соблюдения правил надлежащей лабораторной практики Союза в случае:

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

выявления сомнительных (неправдоподобных или противоречивых с медико-биологической точки зрения) результатов исследований;

наличия иных обстоятельств, предусмотренных правилами проведения фармацевтических инспекций, утверждаемыми Комиссией.

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 и на их территории до 1 января 2016 г. (по дате последнего визита последнего пациента (добровольца)) или продолжали проводиться по состоянию на 1 января 2016 г. (при завершенном наборе пациентов (добровольцев) в исследование);

клинические исследования проведены частично или полностью на территориях стран региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) до 1 января 2016 г. (по дате последнего визита последнего пациента), на основании которых лекарственный препарат зарегистрирован на территориях стран региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH);

клинические исследования, инициированные после 1 января 2016 г., проведены в соответствии с международными договорами и актами, составляющими право Союза, при этом как минимум одно из клинических исследований проведено полностью или частично (в отношении данных, полученных от субъектов исследования) на территории Союза.

Если требования, указанные во втором - четвертом абзацах настоящего пункта, не выполняются, 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 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 референтного государства на основании представленных заявителем документов и сведений 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 проведения инспекций в первые 3 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, утверждаемыми Комиссией.

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 на основании комплексной оценки следующих факторов:

отсутствие информации об одобрении независимым этическим комитетом клинического исследования;

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

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

наличие существенных поправок, не отраженных в протоколе в ходе исследования в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, утверждаемыми Комиссией;

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

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

выявление 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);

неправдоподобность или несоответствие 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);

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

предназначение лекарственного препарата для применения широкой популяцией населения (например, вакцины и другие лекарственные препараты, которые предназначены для одновременного применения большими группами населения);

высокая вероятность 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 правил надлежащей клинической практики, утверждаемых Комиссией);

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

наличие сведений уполномоченных органов государств, не являющихся членами Союза, относительно проблем с соблюдением требований надлежащей клинической практики исследовательским центром или спонсором;

наличие обстоятельств, предусмотренных правилами проведения фармацевтических инспекций, утверждаемыми Комиссией.

При наличии сомнений 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 с учетом требований пунктов 37 и 38 настоящих Правил на основании комплексной оценки следующих факторов:

а) представление необоснованно однородных (неоднородных) данных исследования биоэквивалентности;

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

в) неправдоподобность (несогласованность) представленных клинических, статистических или аналитических данных;

г) наличие противоречивых результатов исследований 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, предусмотренных правилами

надлежащей практики фармаконадзора, утверждаемыми Комиссией.

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 в себя:

а) оценку документов и сведений, 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 референтным государством экспертного отчета по оценке лекарственного препарата;

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

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

а) независимость и правовая защищенность экспертов при осуществлении ими профессиональной деятельности;

б) обязательность выполнения требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза;

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

г) компетентность и высокий профессиональный уровень экспертных организаций и экспертов;

д) системность организации экспертизы лекарственных препаратов и ее методического обеспечения;

е) ориентация на мировой уровень развития науки и техники, нормы и правила технической и общественной безопасности;

ж) гласность результатов экспертизы при условии сохранения государственной, служебной и коммерческой тайны в соответствии с законодательством государств-членов, международными договорами и актами, составляющими право Союза.

43. При разработке, проведении доклинических (неклинических) и клинических исследований (испытаний) 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 законодательство государств-членов, международные договоры и акты, составляющие право Союза, а также руководствоваться оптимальными подходами, реализация которых позволит обеспечить выполнение таких требований, и которые изложены в том числе в решениях и рекомендациях, принимаемых Комиссией. В случае несоблюдения указанных 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 уполномоченным органом решения об инициировании инспекции.

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 в себя соответствующие формулировки и отметки согласно требованиям к инструкции по медицинскому применению

лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утверждаемым Комиссией.

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

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

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

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

заявление на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа по установленной форме в соответствии с приложением N 2 к настоящим Правилам;

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

регистрационное досье в соответствии с приложениями N 1 - 5 к настоящим Правилам на электронном носителе (дополнительно модуль 1 регистрационного досье представляется на бумажном носителе (за исключением плана управления рисками, основного досье (мастер-файла) производственной площадки (производственных площадок) и мастер-файла по фармаконадзору));

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 пятом настоящего пункта, представляются по согласованию с экспертной организацией.

Образцы лекарственных препаратов, специфические реагенты и другие материалы представляются в количествах, согласованных с экспертной организацией и необходимых для проведения не более чем 3-кратного 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 указанных образцов на территорию государства-члена и (или) их хранения, отсутствии специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации.

48. В случаях, указанных в абзаце восьмом 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 в себя:

а) оценку полноты, комплектности и правильности оформления документов, представленных в регистрационном досье;

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

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

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

д) составление референтным государством экспертного отчета по оценке лекарственного препарата.

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 документов, представленных в регистрационном 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 материалов, недостающих в регистрационном досье, по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

51. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на регистрацию лекарственного препарата в случае непредставления 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, установленных 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 предоставлении недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснений или уточнений документов и данных, представленных в регистрационном 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, касающихся сведений, представленных заявителем в ответе на предшествующий запрос.

53. Срок представления заявителем ответа на указанный в пункте 52 настоящих Правил запрос не должен превышать 90 календарных дней со дня получения запроса.

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

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

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

57. Взаимодействие уполномоченных органов (экспертных организаций) 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, не превышающий 180 календарных дней с даты принятия уполномоченным органом или экспертной организацией решения об инициировании проведения инспекции.

Заявитель организует посещение производственной площадки и (или) исследовательского центра и (или) инспектирование системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в течение 30 календарных дней после получения информации о необходимости проведения инспекции или предоставляет возможные варианты дат посещения, но не позднее 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 N 6 - 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 сведений, представленных в ответ на запрос экспертной организации или уполномоченного органа, по форме согласно приложению N 16 к настоящим Правилам.

61. Экспертные отчеты по аспектам качества, доклиническим, клиническим аспектам, заключительный экспертный отчет по оценке составляются в соответствии с приложениями N 13 - 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 проведения экспертизы лекарственного препарата уполномоченным органом референтного государства принято положительное решение о регистрации лекарственного препарата, уполномоченный орган референтного государства в срок, не превышающий 10 рабочих дней:

а) выдает заявителю регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме согласно приложению N 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), согласованный план управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости);

б) размещает сведения о лекарственном препарате и входящих в его состав активных фармацевтических субстанциях в едином реестре 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 N 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.

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

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

б) эффективность лекарственного препарата не подтверждена представленными заявителем сведениями;

в) качество лекарственного препарата не подтверждено;

г) предложенные методы и методики контроля качества не воспроизводимы;

д) заявителем представлены недостоверные сведения;

е) 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 об этом заявителя в электронном и (или) письменном виде в течение 10 рабочих дней со дня принятия такого 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, выбранных заявителем в качестве государств признания, путем представления в уполномоченные органы (экспертную организацию) таких государств-членов:

заявления на регистрацию лекарственного препарата по процедуре взаимного признания на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа по форме согласно приложению N 2 к настоящим Правилам;

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

модуля 1 регистрационного досье на электронном носителе.

При наличии соответствующих требований в законодательстве государства-члена представляются 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 со дня получения данного запроса, обеспечивает доступ для уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания к регистрационному досье лекарственного препарата и экспертному отчету по оценке посредством интегрированной системы с использованием дополнительных документов и сведений, представленных заявителем на запросы уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

68. Регистрация лекарственного препарата в государстве признания при отсутствии разногласий между уполномоченными органами этого государства-члена и референтного государства и наличии заключения о возможности признания экспертного отчета по оценке осуществляется не позднее 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:

а) рассмотрения заявления, документов и сведений, представленных в регистрационном досье;

б) 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, предусмотренных законодательством государства признания.

71. При регистрации лекарственного препарата по процедуре взаимного признания уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания не позднее 50 календарных дней 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 N 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 сведений, экспертиза и регистрация лекарственного препарата в данном государстве признания прекращаются.

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

75. Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания по результатам проведения 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 проведения экспертизы лекарственного препарата уполномоченным органом государства признания принято положительное решение о регистрации лекарственного препарата, уполномоченный орган государства признания не позднее 10 рабочих дней:

а) выдает заявителю регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме согласно приложению N 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;

б) согласовывает нормативный документ по качеству, выданный референтным государством;

в) размещает сведения о лекарственном препарате и входящих в его состав активных фармацевтических

субстанциях в едином реестре 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.

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, 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 в Экспертный комитет заключение о невозможности признания данного экспертного отчета по оценке, с указанием следующих причин:

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 представлены 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 признаны 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, подготовленного 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, участвующих в децентрализованной процедуре.

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

а) регистрация лекарственного препарата в референтном государстве;

б) признание экспертного отчета по оценке и регистрация в государствах признания.

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

заявление о регистрации лекарственного препарата по установленной форме на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа в соответствии с приложением N 2 к настоящим Правилам;

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

регистрационное досье в соответствии с приложениями N 1 - 5 к настоящим Правилам на электронном носителе;

образцы лекарственных препаратов.

Стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов, указанных в абзаце пятом 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 чем 3-кратного анализа в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству лекарственных препаратов 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 и (или) их хранения, отсутствия специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации.

87. В случае, указанном в абзаце восьмом пункта 86 настоящих Правил, лабораторные испытания проводятся в лаборатории контроля качества производителя лекарственного препарата 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 представляет в уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания:

заявление на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа по установленной форме в соответствии с приложением N 2 к настоящим Правилам;

модуль 1 регистрационного досье на бумажном носителе и (или) на электронном носителе в виде электронного документа;

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

При наличии соответствующих требований в законодательстве государства-члена представляются 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 в себя:

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

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

в) проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству

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

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

д) составление экспертного отчета по оценке лекарственного препарата референтным государством.

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

а) заявления, документов и данных регистрационного досье;

б) 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 непредставления в установленный срок документов и 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, установленных законодательством референтного государства, и информирует заявителя и уполномоченные органы (экспертные организации) 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 представлении недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснений или уточнений, касающихся представленных 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), по форме в соответствии с приложениями N 6 - 8 к настоящим Правилам.

94. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 90 календарных дней с даты начала экспертизы направляет в уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания копии отчетов с формулировкой замечаний и запросов заявителю по форме в соответствии с приложениями N 6 - 8 к настоящим Правилам и предварительный отчет по оценке по форме согласно приложению N 11 к настоящим Правилам.

В случае наличия запросов, направленных заявителю, уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания в срок не позднее 30 календарных дней с даты получения предварительного отчета по оценке референтного государства направляет запросы уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства, которое в течение 5 рабочих дней с даты получения последнего запроса от государства признания формирует единый запрос и направляет его заявителю в соответствии с пунктом 93 настоящих Правил.

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. Процедуры направления запросов и представления ответов устанавливаются требованиями законодательства государств-членов.

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 представления заявителем ответов на запросы уполномоченного органа (экспертной организации) в процессе проведения процедуры регистрации не должен превышать 180 календарных дней.

Время представления 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 представления заявителем уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства ответов на запросы экспертиза возобновляется.

98. При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных уполномоченным органом (экспертной организацией) документов и материалов экспертиза и регистрация лекарственного препарата прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) извещает заявителя и уполномоченные органы (экспертные организации) в течение 14 рабочих дней с даты принятия такого 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 указывает конкретный срок посещения, но не более чем через 90 календарных дней после получения указанной информации.

100. Взаимодействие между уполномоченными органами (экспертными организациями) при направлении запросов заявителю осуществляется в электронном виде по форме в соответствии с приложением N 18 к настоящим Правилам с использованием средств интегрированной системы.

101. В случае отсутствия информации от какого-либо государства признания в отношении экспертизы лекарственного препарата (представление 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 между уполномоченными органами (экспертными организациями) референтного государства и государств признания при необходимости осуществляются в электронном виде с использованием средств интегрированной информационной системы.

103. Для подготовки заключительного экспертного отчета по оценке экспертная организация референтного государства составляет экспертные отчеты по аспектам качества, оценке нового действующего вещества, содержащегося в лекарственном препарате, оценке регистрационного досье на действующее вещество, доклиническим, клиническим аспектам, протокол лабораторных испытаний (если экспертной организацией проведены соответствующие испытания) по формам в соответствии с приложениями N 6 - 10, 12 и 22 к настоящим Правилам.

Экспертные отчеты по аспектам качества, доклиническим, клиническим аспектам, заключительный экспертный отчет по оценке составляются в соответствии с указаниями, приведенными в приложениях N 13 - 15 и 23 к настоящим Правилам.

Заключительный экспертный отчет по оценке референтного государства составляется по форме согласно приложению N 16 к настоящим Правилам.

104. В срок не позднее 155 календарных дней с даты подачи заявления на регистрацию уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства направляет в государства признания и заявителю проект заключительного экспертного отчета по оценке по форме в соответствии с приложением N 16 к настоящим Правилам вместе с ответами заявителя на запросы, проект ОХЛП, проект инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш), проект макетов упаковок, проект нормативного документа по качеству, а также при необходимости проект плана управления рисками при применении лекарственного препарата.

В случае если экспертной организацией референтного государства подготовлен отрицательный проект заключительного экспертного отчета по оценке и принято решение об отказе в регистрации в соответствии с

пунктом 114 настоящих Правил, экспертиза и регистрация лекарственного препарата прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) извещает заявителя в течение 14 рабочих дней с даты принятия такого решения в письменном и (или) электронном виде с приложением указанного заключительного экспертного отчета по оценке.

В случае если экспертной организацией референтного государства 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 (экспертных организаций) государств признания или после их снятия в соответствии с пунктом 106 настоящих Правил уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства и государств признания завершают процедуру экспертизы лекарственного препарата в течение 10 рабочих дней (175-й календарный день с даты 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 макетов упаковок или проекту нормативного документа по качеству, проекту плана управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости) уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания при необходимости осуществляют консультации с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства или государств признания в электронном виде в течение 10 рабочих дней по форме в соответствии с приложением N 18 к настоящим Правилам (165-й календарный день с даты подачи заявления на регистрацию).

107. При наличии неурегулированных разногласий 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 106 настоящих Правил с использованием средств интегрированной системы направляет заключение о невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, с обоснованием причин отрицательного решения в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства и государств признания, а также - в Экспертный комитет, в том числе на бумажном носителе.

108. Экспертным комитетом в срок, не превышающий 60 календарных дней с даты направления государствами признания заключения о 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 и 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, принявшие положительное решение о признании экспертного отчета по оценке, переходят к завершению процедуры экспертизы и процедуре выдачи итоговых документов в соответствии с пунктами 105 и 109 - 113 настоящих Правил. По просьбе заявителя выдача регистрационного удостоверения уполномоченными органами таких государств-членов может быть приостановлена до устранения разногласий уполномоченных органов других государств признания и референтного государства.

109. Уполномоченные органы (экспертные организации) референтного государства и государств признания, принявшие 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, макеты упаковок на языки государств-членов при наличии соответствующего требования в их законодательстве.

110. В течение не позднее 30 календарных дней (205-й календарный день с даты подачи заявления на регистрацию):

а) уполномоченный орган референтного государства выдает заявителю регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме в соответствии с приложением N 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;

б) уполномоченные органы государств признания выдают заявителю регистрационные удостоверения лекарственного препарата по форме в соответствии с приложением N 17 к настоящим Правилам, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок на государственных языках государств признания (при наличии соответствующих требований в законодательстве государств-членов), 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 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 N 16 к настоящим Правилам, после изъятия конфиденциальных данных и данных об экспертах, резюме согласованного плана управления рисками при применении лекарственного препарата (при необходимости) в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра.

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 следующих случаях:

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

б) эффективность лекарственного препарата не подтверждена представленными заявителем данными;

в) качество лекарственного препарата не подтверждено;

г) предложенные методы и методики контроля качества не воспроизводимы;

д) заявителем представлены недостоверные сведения;

е) 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 случае, 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 признаны 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 в систему управления рисками определенных мер для обеспечения безопасного применения лекарственного препарата;

проведение пострегистрационных исследований безопасности лекарственного препарата;

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

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

другие условия или ограничения в целях безопасного и эффективного применения лекарственного

препарата в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

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 настоящем пункте, на рынке Союза возможно лишь на основании переоценки соотношения "польза - риск", проводимой ежегодно уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства-члена, с подготовкой экспертного отчета по оценке лекарственного препарата.

Уполномоченный орган референтного государства вправе 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, и неподтверждения положительного соотношения "польза - риск" при переоценке соотношения "польза - риск", проводимой ежегодно 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:

а) 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 способствуют проведению держателями регистрационных удостоверений таких лекарственных препаратов совместных пострегистрационных исследований безопасности;

б) 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, предусмотренного пунктом 118 настоящих Правил, в течение 90 календарных дней со дня получения соответствующего уведомления от уполномоченного органа (экспертной организации) о введении обязательства.

120. На основании письменных объяснений, представленных держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата в соответствии с пунктом 118 настоящих Правил, уполномоченный орган (экспертная организация) должен снять или подтвердить обязательство о проведении исследований, указанных в пункте 118 настоящих Правил, в течение 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, 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 в соответствии с его законодательством, дата подтверждения регистрации (перерегистрации) определяется по дате регистрации этого лекарственного препарата в данном государстве-члене Союза по процедуре взаимного признания.

122. Подтверждение регистрации (перерегистрация) осуществляется на основании переоценки соотношения "польза - риск", проводимой уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства-члена, 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, 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 недействительным.

125. Процедура подтверждения регистрации (перерегистрации) не должна превышать 120 календарных дней с даты подачи заявления на подтверждение регистрации (перерегистрацию).

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 представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства следующие документы:

а) заявление о подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата по установленной форме на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа в соответствии с приложением N 2 к настоящим Правилам;

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

в) модули 1 и 2 регистрационного досье, подготовленные в соответствии с приложениями N 1 - 5 к настоящим Правилам, на электронном носителе.

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

Уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания получают регистрационное досье лекарственного препарата с использованием средств интегрированной системы.

129. Не позднее 14 рабочих дней с даты представления заявления о подтверждении регистрации (перерегистрации) в референтное государство заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) каждого государства признания следующие документы:

а) заявление на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа по установленной форме в соответствии с приложением N 2 к настоящим Правилам;

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

в) модуль 1 регистрационного досье, на электронном носителе;

г) при наличии соответствующих требований в законодательстве государства-члена также представляются 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 случаях непредставления недостающих материалов регистрационного досье по ранее выставленным замечаниям в установленный срок и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за подтверждение регистрации (перерегистрацию) и экспертизу

лекарственного препарата в случаях и порядке, установленных законодательством референтного государства, а также в связи с нарушением срока подачи заявления о подтверждении регистрации (перерегистрации), указанного в пункте 126 настоящих Правил, и извещает об этом уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания и заявителя в письменном и (или) электронном виде.

132. В ходе экспертизы лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства в течение 50 календарных дней с даты подачи заявления о подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания составляется и направляется с использованием средств интегрированной системы предварительный экспертный отчет по оценке по форме в соответствии с приложением N 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 упаковок 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 направляет с использованием средств интегрированной системы 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) государств признания заключительного экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, между уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов, участвующими в процедуре, с использованием средств интегрированной системы осуществляются консультации по форме в соответствии с приложением N 18 к настоящим Правилам, в ходе которых согласовывается заключительный экспертный отчет по оценке, подготовленный уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства.

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 представлении недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснений или уточнений, касающихся представленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок 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 представления 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 ответов на запросы уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания в срок не более 20 календарных дней.

При непредставлении заявителем в установленный срок 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) государств признания и заявителя в течение 14 рабочих дней с даты принятия такого 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 в соответствии с приложением N 16 к настоящим Правилам заключительный 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 N 13 - 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 средств интегрированной системы направляется в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заключение о возможности или невозможности признания экспертного отчета по оценке референтного государства по форме в соответствии с приложением N 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 упаковок 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 соотношение "польза - риск" оценивается положительно и регистрационное досье с учетом внесенных изменений соответствует предъявляемым требованиям:

а) уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства выдает заявителю бессрочное регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме в соответствии с приложением N 17 к настоящим Правилам, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, нормативный документ по качеству, макеты упаковок лекарственного препарата, экспертный отчет по оценке (а также утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке референтного государства, при наличии данного требования в законодательстве государства-члена) и при необходимости согласованный план управления рисками при применении лекарственного препарата;

б) уполномоченные органы государств признания выдают заявителю бессрочные регистрационные удостоверения лекарственного препарата по форме в соответствии с приложением N 17 к настоящим Правилам, а также при необходимости утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке государств признания при наличии соответствующих требований в законодательстве этих государств;

в) уполномоченные органы государств-членов, участвующих в процедуре подтверждения регистрации (перерегистрации), размещают необходимую информацию о лекарственном препарате и входящих в его состав активных фармацевтических субстанциях в едином реестре, резюме согласованного плана 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 (или) бумажном виде заключение о невозможности признания этого экспертного отчета с обоснованием принятого решения уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства и государств признания, участвующих в процедуре подтверждения 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 (экспертной организацией) государства признания по причинам, указанным в пункте 146 настоящих Правил.

142. При подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена осуществляется анализ выполнения держателем регистрационного удостоверения условий, связанных с регистрацией лекарственного препарата, изложенных в разделе VII настоящих Правил, если данные обязательства были применены к этому держателю регистрационного удостоверения. 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 уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов проверяется 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 с даты направления запроса уполномоченным органом (экспертной организацией) 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 в соответствии с приложением N 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 необходимостью последующего подтверждения регистрации (перерегистрации) по истечении указанного срока действия регистрационного удостоверения.

146. Основаниями 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 следующих серьезных рисков для здоровья, связанных с применением лекарственного препарата на момент подтверждения регистрации (перерегистрации):

доказанное неблагоприятное соотношение "польза - риск" или выявленное отсутствие терапевтической эффективности при соблюдении условий применения лекарственного препарата, описанных в утвержденной ОХЛП;

установленные по данным фармаконадзора факты, указывающие на неблагоприятное соотношение пользы - риска (в том числе значительное превышение частоты репортирования тех или иных нежелательных реакций по сравнению с данными, указанными в утвержденной ОХЛП);

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

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

б) неустранение держателем регистрационного удостоверения замечаний или непредставление в течение отведенного времени ответа на вопросы, возникшие во время проведения экспертизы лекарственного препарата;

в) невыполнение 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 обеспечения соответствия производства и контроля качества лекарственного средства современному уровню общепринятых научных методов.

Такие изменения должны утверждаться уполномоченным органом государства-члена, в котором зарегистрирован лекарственный препарат (либо этот уполномоченный орган 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 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 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 соотношения "польза - риск" рассматриваемого лекарственного препарата. Сведения должны включать в себя 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 научно обоснованным медицинским стандартам, 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 (в том числе по запросу экспертной организации) вправе направить держателю регистрационного удостоверения на зарегистрированный лекарственный препарат запрос о представлении данных, подтверждающих, что соотношение "польза - риск" зарегистрированного лекарственного препарата остается благоприятным. Держатель регистрационного удостоверения обязан представить этому уполномоченному органу (экспертной организации) необходимые материалы в максимально короткий срок, но не позднее 30 календарных дней с даты получения соответствующего запроса.

Уполномоченный орган государства-члена (в том числе по запросу экспертной организации) вправе направить держателю регистрационного удостоверения на зарегистрированный лекарственный препарат запрос о представлении копии мастер-файла системы фармаконадзора. Держатель регистрационного удостоверения должен представить соответствующую копию в течение 10 рабочих дней с даты 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, вносимых в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата и правилами их внесения в соответствии с приложениями N 19 и 20 к настоящим Правилам. Экспертиза внесения изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с приложением N 20 к настоящим Правилам. Экспертный отчет по оценке изменений в регистрационное досье лекарственного препарата составляется по результатам данной экспертизы в соответствии с приложением N 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 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 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, установленных законодательством государств признания, с указанием номеров процедур внесения изменений в соответствии с приложением N 19 к настоящим Правилам, которые выполнялись в государствах признания.

При изменении держателя регистрационного удостоверения во всех или в нескольких (одном) государствах-членах, зарегистрировавших лекарственный препарат, заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) этих государств-членов заявление на внесение изменений в соответствии с приложением N 2 к настоящим Правилам и соответствующие документы модуля 1 регистрационного досье.

156. Экспертная организация и уполномоченный орган 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 представлении недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснений или уточнений, касающихся представленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок 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 представления 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 такого 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) лекарственного препарата или внесения изменений типа A.1, A.4, A.5, A.6, A.7, Б.II.б.1, Б.II.б.4, а также изменений штрих-кода и цветового дизайна упаковки и иных незначимых 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) инструкции по медицинскому применению, разрешается производство и ввоз лекарственного препарата в ранее утвержденных упаковках и с инструкцией по медицинскому применению в течение 180 календарных дней с 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, утверждаемым Комиссией.

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

159. Уполномоченный орган приостанавливает действие регистрационного удостоверения или ограничивает применение лекарственного препарата в следующих случаях:

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

лекарственный препарат является опасным (наносит серьезный или непоправимый вред здоровью человека (обоснование серьезности или непоправимости вреда здоровью должно быть подкреплено экспертным заключением уполномоченного органа (экспертной организации) со ссылками на документальные свидетельства));

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

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

в регистрационном досье содержатся недостоверные документы и данные;

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

не выполнены обязательства по фармаконадзору держателем регистрационного удостоверения;

не выполнены держателем регистрационного удостоверения обязательства в соответствии с пунктами 116 и

118 настоящих Правил, установленные уполномоченным органом (экспертной организацией).

В случаях приостановления действия регистрационного удостоверения, указанных в абзацах втором - четвертом настоящего пункта, 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 принимается уполномоченным органом (экспертной организацией) в случае:

а) подачи держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата или юридическим лицом, уполномоченным держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата, заявления об отмене регистрации лекарственного препарата;

б) невыполнения держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата требований уполномоченного органа (экспертной организации), указанных в абзацах втором - девятом пункта 159 настоящих Правил;

в) представления уполномоченным органом (экспертной организацией) 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 в случаях, указанных в пунктах 159 и 160 настоящих Правил, принимают соответствующие меры (действия) для того, чтобы поставка лекарственного препарата была прекращена и лекарственный препарат был изъят из обращения.

162. В исключительных случаях 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

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

164. Лекарственные препараты, зарегистрированные в государствах-членах и не приведенные в соответствие с требованиями Союза, реализуются после 31 декабря 2025 г. на территории этого государства-члена до окончания срока их годности.

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

XII. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

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

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

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

169. В период действия регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, выданного 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 Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и в период до 31 декабря 2020 г., в соответствие с требованиями Союза

170. Регистрационные досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах до вступления в силу Соглашения или по национальным требованиям до 31 декабря 2020 г., должны быть приведены в соответствие с требованиями Союза до 31 декабря 2025 г. в соответствии с настоящей процедурой.

171. Приведение регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза включает в себя представление документов регистрационного досье на зарегистрированный лекарственный препарат в формате общего технического документа в соответствии с приложением N 1 к настоящим Правилам.

При инициировании процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза заявитель представляет письменное подтверждение, что документы и данные, содержащиеся в представленном обновленном регистрационном досье в формате общего технического документа, 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.

172. 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 актам, входящим в право Союза, осуществляется в соответствии с приложениями N 19 и 20 к настоящим Правилам.

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

174. В случае если лекарственный препарат зарегистрирован более чем в одном государстве-члене до вступления в силу Соглашения или до 31 декабря 2020 г., заявитель выбирает одно из них в качестве референтного государства, 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 регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с актами, входящими в право Союза, 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, где он зарегистрирован, заявитель подает в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства, где зарегистрирован лекарственный препарат:

заявление по установленной форме на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа в соответствии с приложением N 2 к настоящим Правилам;

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

модули 1 - 3 регистрационного досье лекарственного препарата в электронном виде в соответствии с приложениями N 1 - 5 к настоящим Правилам и модуль 1 регистрационного досье лекарственного препарата на бумажном носителе в случае, если лекарственный препарат предназначен для обращения на территории государства-члена, в котором он зарегистрирован.

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, выполненных до вступления в силу Соглашения в соответствии с пунктом 36 настоящих Правил, в этом случае представляются в модулях 4 - 5 регистрационного досье лекарственного препарата 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 осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов регистрационного досье лекарственного препарата до направления материалов регистрационного досье лекарственного препарата на экспертизу в течение 14 рабочих дней. Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок экспертизы, на представление недостающих материалов регистрационного досье лекарственного препарата по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного

государства.

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

177. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при проведении экспертизы лекарственного препарата в ходе процедуры приведения регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о представлении дополнительной информации, необходимых разъяснений или уточнений, касающихся представленных документов и данных регистрационного досье лекарственного препарата (в том числе предложения о внесении изменений в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок 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 представления 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 лекарственного препарата в соответствии с требованиями Союза.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных, экспертиза и процедура приведения регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с требованиями Союза прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства извещает заявителя и уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания (при наличии) 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 в соответствии с приложением N 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 регистрационного 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 регистрационного досье 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 лекарственного препарата требованиям настоящих Правил уполномоченные органы государств-членов, в которых данный препарат зарегистрирован и в которые подано заявление о приведении регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза, выдают заявителю регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме в соответствии с приложением N 17 к настоящим Правилам, утвержденные ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению, нормативный документ по контролю качества, макеты упаковок лекарственного препарата (при необходимости заявителю выдается экспертный отчет по оценке, а также утвержденные на государственном языке этих государств-членов ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата при наличии соответствующих требований в законодательстве этих государств-членов), согласованный план управления рисками (при необходимости) и вносят сведения о регистрации лекарственного препарата в единый реестр.

Уполномоченные органы государств-членов по итогам процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза выдают заявителю бессрочное регистрационное удостоверение в случае, если лекарственный препарат был зарегистрирован в 3 государствах-членах на протяжении 5 лет и более. В случае если лекарственный препарат был зарегистрирован в 3 государствах-членах менее 5 лет, уполномоченный орган референтного государства по итогам процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза выдает заявителю регистрационное удостоверение со сроком действия на 5 лет и необходимостью подтверждения регистрации (перерегистрации) по окончании его срока действия. В этом случае уполномоченные органы государств-членов, 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, в которых данный лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу или до 31 декабря 2020 г. 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, в котором данный лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу до 31 декабря 2020 г., заявитель подает в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства:

заявление по установленной форме на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа в соответствии с приложением N 2 к настоящим Правилам;

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

модули 1 - 5 регистрационного досье в соответствии с приложениями N 1 - 5 к настоящим Правилам в случае дальнейшего осуществления регистрации по процедуре взаимного признания в государствах-членах, в которых данный лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу или до 31 декабря 2020 г.

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, выполненных до вступления в силу Соглашения, в этом случае представляются в соответствии с настоящими Правилами в модулях 4 - 5 регистрационного досье в виде имеющихся отчетов, без обязательного их приведения в соответствие с требованиями к оформлению текстов отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях), предусмотренными правилами надлежащей лабораторной практики и надлежащей клинической практики, а также правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Союза, утверждаемыми Комиссией. Государство-член, 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 до 31 декабря 2020 г., проводятся переоценка соотношения "польза - риск" лекарственного препарата и экспертиза лекарственного препарата в соответствии с процедурами, установленными 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 до 1 января 2016 г. осуществляются в соответствии с законодательством государств-членов. По требованию заявителя регистрация лекарственного препарата, поданного на регистрацию до 31 декабря 2020 г., может быть осуществлена в соответствии с законодательством государства-члена 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 г.

185. Подтверждение регистрации (перерегистрация) и внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах до вступления Соглашения в силу и не прошедших процедуру приведения в соответствие с требованиями Союза, осуществляются в соответствии с законодательством государств-членов до 31 декабря 2025 г.

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 до приведения регистрационного досье лекарственного препарата 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, если изделие является сложным по строению и может представлять собой комплексную систему

доставки, также требуется вложить в регистрационное досье лекарственного препарата экспертное заключение по безопасности, качеству, эффективности медицинского изделия с точки зрения его влияния на клинические характеристики лекарственного препарата в целом.

188. Внесение изменений в регистрационное досье вакцин при изменении штаммового состава вакцин для профилактики гриппа, а также регистрация пандемических и препандемических вакцин для профилактики гриппа и внесение изменений в их регистрационное досье осуществляются в соответствии с приложением N 24 к настоящим Правилам.
(п. 188 введен решением Совета Евразийской экономической комиссии от 14.06.2018 N 55)

Приложение N 1
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ТРЕБОВАНИЯ К ДОКУМЕНТАМ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ (В ФОРМАТЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА)

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 N 2 к настоящим Правилам.

1.2.2. Документы, подтверждающие оплату экспертных работ и (или) оплату сбора за регистрацию (пошлины) в соответствии с законодательством государства - члена Евразийского экономического союза (далее - государства-члены), осуществляющего регистрацию лекарственного препарата (в случае отсутствия в законодательстве государства-члена запрета на истребование у заявителя документов, которые находятся в распоряжении или могут быть получены уполномоченным органом самостоятельно).

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

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

При отсутствии регистрации в стране-производителе или стране - держателе регистрационного удостоверения лекарственного препарата представляется 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-производителе или в стране - держателе регистрационного удостоверения лекарственного препарата (при наличии).

1.2.5. Заключение (рекомендация) уполномоченного органа (уполномоченной организации) государства-члена по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата в государствах-членах (при наличии).

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 на русском языке в соответствии с требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утверждаемыми Комиссией.

1.3.2. Макеты (полноцветные копии плоского оригинала-макета, обеспечивающие воспроизведение как вторичной (потребительской), так и первичной (внутренней) упаковки и маркировки лекарственного препарата в двухмерном исполнении, называемые "бумажной копией" или "компьютерной версией") вторичной (потребительской), первичной (внутренней) и промежуточной упаковок, составленные на русском языке в соответствии с требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утверждаемыми Комиссией. Макеты промежуточной упаковки, этикеток, стикеров представляются при наличии.

1.3.3. Результаты пользовательского тестирования текста ИМП (при наличии).

При представлении результатов пользовательского тестирования необходимо кратко обобщить, как было проведено тестирование и каким образом в окончательную редакцию ИМП внесены все необходимые изменения. Резюме необходимо представить в 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);

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 уполномоченного органа (экспертной организации).

1.3.4. Копии ОХЛП и ИМП, одобренных уполномоченным органом страны-производителя и (или) страны - держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата с датой последнего пересмотра, заверенные уполномоченным лицом держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата (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 его обращение на рынке было приостановлено, 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 Евразийского экономического союза или Европейской фармакопеи по губчатой энцефалопатии или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья, в случае использования фармацевтических субстанций животного происхождения (если применимо).

1.5.2. Письмо держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции с обязательством

сообщать о всех изменениях производителю лекарственного препарата и уполномоченному органу государства-члена, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены в мастер-файл фармацевтической субстанции (нотариально заверенная копия 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 страны-производителя (при наличии).

1.5.6. Копия сертификата на мастер-файл вакцинного антигена, выданного уполномоченным органом страны-производителя (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 правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией (далее - Правила надлежащей производственной практики Союза), выданного уполномоченным органом государства-члена.

Заверенные в установленном порядке копии действующих документов, подтверждающих соответствие производителя надлежащей производственной практике (далее - GMP), выданных уполномоченными органами страны (стран), в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства), и (или) иным уполномоченным органом, адрес в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия GMP (например, EudraGMP) (при наличии).

1.6.2. Заверенные в установленном порядке копии действующего разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств (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 отчета (копии отчетов) инспекции производственной площадки (производственных площадок на разные этапы производства) на соответствие GMP, проведенной уполномоченным органом страны-производителя или иным уполномоченным органом в течение последних 3 лет, с планом и отчетом о проведении корректирующих и предупреждающих действий (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 лекарственного препарата и производителем лекарственного препарата по вопросам соблюдения требований GMP, если держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата не участвует в производстве лекарственного препарата (при наличии).

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

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 Правил 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 осуществляются 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 3 года либо подтверждение отсутствия рекламаций.

1.6.9. Согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям международных договоров и актов, составляющих право Союза.

1.6.10. Заверенная заявителем копия 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 представляется, если заявитель планирует регистрировать лекарственный препарат под разными торговыми наименованиями в стране-производителе, в референтом государстве и государстве признания (если применимо). 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 том числе на внесенные поправки.

1.8.2.2. Перечень проведенных инспекций на соответствие надлежащей клинической практике (GCP) по заявляемому на регистрацию лекарственному препарату с указанием уполномоченных органов, проводивших инспекции, даты проведения, результатов (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-инспекции.

В случае если клиническое исследование проведено полностью в исследовательских центрах третьих стран, в перечень необходимо включить результаты GCP-инспекций, проведенных 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 представляются в разделе 1.8.3.3 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата.

1.8.2.3. Копии отчетов о проведении перечисленных в пункте 1.8.3.2 настоящего приложения GCP-инспекций (при наличии).

1.8.2.4. Копии договоров 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 Правил надлежащей клинической практики

Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

1.9. Документы заявителя об оценке потенциальной опасности для окружающей среды (размещаются как приложение N 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.

1.10.1. Мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией (далее - Правила надлежащей практики фармаконадзора Союза) представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявку на регистрацию лекарственного препарата на 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 себя в том числе следующие элементы:

письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор. Если держатель регистрационного удостоверения не находится на территории государства-члена, также необходимо подтверждение о наличии контактного лица по фармаконадзору на территории государства-члена;

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

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

заявление (декларация), подписанное держателем регистрационного удостоверения, о том, что он обязуется выполнять задачи и обязанности, перечисленные в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Союза;

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

1.10.2. Письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор на территории государства-члена.

1.10.3. План управления рисками на лекарственный препарат, заявляемый на регистрацию, подготовленный в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Союза. План управления рисками может быть представлен в электронном виде, с обязательным представлением 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 (если применимо).

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 данном модуле приводятся резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических данных, представленных в модулях 3 - 5 регистрационного досье лекарственного препарата и заключениях специалистов, подготовивших резюме по качеству, доклиническим и клиническим данным.

Представляются обобщенные фактические данные, включая материалы в виде таблиц. В этих отчетах предусматриваются 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 - 5.

В данном разделе модуля представляют содержание документации о качестве, безопасности и эффективности лекарственного препарата, включенной в модули 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 представлены 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 токсикологическими 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 продукта, использованного в доклинических исследованиях, клинических испытаниях, и лекарственного препарата, который 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.

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 польза - риск, 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, которые возникли 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 частей (с перечнем использованных научных 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, включающие информацию о разработке, производственном процессе, характеристиках и свойствах, методиках и требованиях к контролю качества, стабильности, а также описание состава и упаковки лекарственного препарата;

б) основную информацию об активной фармацевтической субстанции и лекарственном препарате;

в) подробную информацию 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 референтного государства. Все методики испытаний должны соответствовать современному научному уровню и быть валидированными. Следует представлять результаты валидации методик. При использовании методов испытаний, включенных в Фармакопею Евразийского экономического союза, фармакопеи государств-членов и основные фармакопеи, в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза (далее - Концепция), приводят соответствующую ссылку на монографии и общие разделы;

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

Однако если фармацевтическую субстанцию, указанную в Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеях государств-членов 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 Евразийского экономического союза, фармакопей государств-членов 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 Евразийского экономического союза, то необходимость их полного изложения отсутствует и достаточно привести соответствующую ссылку на монографии и общие разделы;

е) если исходные материалы и сырье, активные фармацевтические субстанции или вспомогательные вещества не описаны в Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеях государств-членов и основных фармакопеях в соответствии с Концепцией, то может быть применима ссылка на монографию фармакопеи другого государства. В таких случаях заявитель должен представить копию монографии вместе с валидацией аналитических методик, описанных в монографии, а также перевод (при необходимости);

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 активной фармацевтической 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 3 государствах-членах, 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.

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 представить 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 субстанции.

Если заявитель не обладает полными сведениями в отношении закрытой части мастер-файла активной фармацевтической субстанции, из которой он производится, ввиду 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 Фармакопее Евразийского экономического союза 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 Евразийского экономического союза, фармакопей государств-членов 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 наименование активной фармацевтической субстанции, включая рекомендованное международное непатентованное наименование (МНН), при наличии - фармакопейное наименование согласно Фармакопее Евразийского экономического союза и химическое наименование в соответствии с номенклатурой IUPAC.

Представляются 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 считаются все материалы, из которых производятся или выделяются активные фармацевтические субстанции.

Для лекарственных препаратов биологического происхождения исходными материалами считаются любые материалы биологического происхождения (например, 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 (действующим) веществом (далее - 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 активного вещества или активного компонента, но из которых это активное 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 актах, входящих в право 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 используемом производственном участке или испытательной лаборатории;

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 Евразийского экономического 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, исследуются 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;

производство вакцин должно основываться (где возможно) 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 III 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;

вспомогательные вещества независимо от их происхождения или количества, включая красители, консерванты, модификаторы, стабилизаторы, загустители, эмульгаторы, вкусовые и ароматические вещества и т.п.;

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.).

Указанные сведения необходимо дополнить любыми существенными данными, касающимися типа контейнера и способа его укупорки (если применимо), вместе с подробной информацией об устройствах, с помощью которых будет использоваться или вводиться лекарственный препарат и которые будут 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 Всемирной организацией здравоохранения 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 IUPAC, 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).

В разделе "количественный состав" лекарственного препарата для активной фармацевтической субстанции необходимо, в зависимости от 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 и массу активной части молекулы (при необходимости).

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, 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 лекарственных препаратах необходимо указывать тем же способом.

Для субстанции или активного вещества, которое нельзя определять химическим путем, указывают единицы биологической активности или, если таковые имеются, международные единицы биологической активности, установленные Всемирной организацией здравоохранения. Если международные единицы Всемирной организацией здравоохранения не установлены, то единицы биологической активности нужно выражать таким образом, чтобы представить точную информацию об активности субстанции или действующего вещества, используя, где необходимо, единицы Фармакопеи Евразийского экономического союза. По возможности должна быть указана биологическая активность на единицу массы.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка:

В данном 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 заявителем в регистрационном досье лекарственного препарата.

Исследования, описанные в данном 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 модулей 4 и 5:

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;

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

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

наличие любых избытков в составе должно быть обосновано;

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

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

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

как для нестерильных, так и для стерильных лекарственных препаратов необходимо представить микробиологические характеристики лекарственной формы в соответствии с требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза;

для представления соответствующих дополнительных сведений по применению растворителей или дозатора (дозирующего устройства) необходимо обосновать совместимость лекарственного препарата с растворителями, предназначенными для разведения перед применением, или с дозатором.

3.2.P.3. Процесс производства лекарственного препарата:

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

С этой целью описание способа производства 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;

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

результаты экспериментальных исследований по валидации производственного процесса при использовании нестандартных методов производства или если он является критическим для лекарственного препарата;

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

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 используемом производственном участке или испытательной лаборатории;

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.P.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 Евразийского экономического союза и требованиям технического регламента Таможенного союза "Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств" (ТР ТС 029/2012), принятого Решением Совета Комиссии от 20 июля 2012 г. N 58, кроме того, красители должны соответствовать критериям чистоты, установленным требованиями актов, составляющих право 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 Евразийского экономического 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 же, 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 регистрационного досье лекарственного препарата.

3.2.P.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 продукция, включающая при непрерывном процессе производства все единицы лекарственного препарата, произведенные в определенный промежуток времени и 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 лекарственного препарата и в течение его срока годности (срока хранения) на основании проведенных испытаний стабильности лекарственного препарата) с обоснованием выбора показателей качества, методик испытаний и валидации этих методик.

3.2.P.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 регистрационного досье, в котором находятся документы и данные об активной фармацевтической субстанции.

3.2.P.7. Система упаковки (укупорки).

Необходимо представить описание первичной (внутренней) упаковки и укупорочной системы, включая материалы, из которых произведен каждый компонент первичной упаковки, а также спецификации этих материалов. Спецификации должны включать описание и идентификацию материалов. При необходимости должна представляться информация о нефармакопейных методах анализа (включая валидацию методик).

Для нефункциональных материалов вторичной (потребительской) и промежуточной упаковки представляется только краткое описание. Для функциональных компонентов вторичной (потребительской) 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 проведения исследований результаты;

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

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 выполнению указанного плана.

3.2.A. Дополнения.

3.2.A.1. Производственные помещения и оборудование.

3.2.A.2. Оценка безопасности лекарственных препаратов относительно наличия 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 лаборатории контроля качества производителя.

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 о доклинических (неклинических) исследованиях.

В отдельных случаях в соответствии с требованиями по исследованию отдельных групп препаратов части II настоящих Требований и Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемых Комиссией в данном разделе может быть приведен обзор данных научной литературы вместо результатов собственных проведенных доклинических исследований.

Документы регистрационного досье о фармакологических и токсикологических испытаниях должны определять:

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

фармакологические свойства лекарственного препарата по качественным и количественным показателям и по заявленному клиническому применению. Все результаты должны быть достоверными и общепринимыми. 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 таких биологических лекарственных препаратов, как иммунологические лекарственные препараты и лекарственные препараты, получаемые из крови и плазмы человека, может потребоваться адаптация требований данного модуля регистрационного досье лекарственного препарата к конкретному лекарственному препарату, поэтому заявитель должен представить обоснование использованной программы исследования.

В регистрационном досье лекарственного препарата в отношении его программы исследования необходимо предусмотреть, чтобы:

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

были проанализированы вопросы целесообразности проведения исследований репродуктивной функции, эмбриональной (фетальной) и перинатальной токсичности, а также возможного мутагенного и канцерогенного действия лекарственного препарата. Если причиной токсичности является не активное вещество (при описании модуля 4 и модуля 5 понятия "активное (действующее) вещество", "активное вещество" и "действующее вещество" являются аналогичными), 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.

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 регистрационном досье лекарственного препарата по фармакологическим исследованиям необходимо осветить 2 различных аспекта:

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 в виде количественных показателей (например, кривых 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;

заявитель должен изучить потенциальные нежелательные фармакодинамические эффекты вещества в отношении изменения физиологических функций живого организма. Такое изучение необходимо проводить при экспозициях, соответствующих ожидаемому терапевтическому диапазону доз и превышающих этот диапазон. Если экспериментальные методы не являются стандартными, они должны быть достаточно подробно описаны и валидированы (для обеспечения возможности 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 фармакодинамического взаимодействия фиксированных комбинаций активных веществ должны основываться на фармакологических предпосылках или на показаниях для применения этих фиксированных комбинаций. В первом случае фармакодинамическое исследование должно подтвердить 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 того фармакологического действия, которое ожидается от такой комбинации активных веществ у человека и по меньшей мере значимость любых выявленных сопутствующих эффектов.

4.2.2. Фармакокинетика.

Документы регистрационного досье по фармакокинетическим исследованиям включают результаты анализа всех процессов, происходящих с активным веществом и его метаболитами в живом организме, и охватывают изучение абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения активного вещества и его метаболитов.

Исследование каждого из этапов (абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения) может выполняться как с помощью физических, химических или биологических методов, так и посредством изучения фактической фармакодинамической активности самого активного вещества.

Информация о распределении и выведении активного вещества из организма является необходимой во всех случаях, когда данные о распределении и выведении активного вещества являются обязательными для определения дозы лекарственного препарата 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, нежели с использованием тест-системам животного происхождения (например, исследование связывания активного вещества с белками, метаболизма, лекарственных взаимодействий).

В регистрационном досье лекарственного препарата необходимо представлять результаты фармакокинетических исследований фармакологически активных веществ. При использовании новых фиксированных комбинаций известных активных веществ, которые уже были исследованы в соответствии с положениями актов по вопросам обращения лекарственных средств, входящих в право Союза, информация о собственных фармакокинетических исследованиях, проведенных заявителем, может отсутствовать в регистрационном досье, если такое решение обосновано результатами исследований токсичности и экспериментальных терапевтических исследований.

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

4.2.3. Токсикология.

4.2.3.1. Токсичность активного вещества лекарственного препарата при однократном введении.

Документы регистрационного досье лекарственного препарата 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 таком же физико-химическом состоянии, как и в готовом лекарственном препарате.

Исследования токсичности при однократном введении необходимо проводить в соответствии с руководствами Комиссии или при их отсутствии - соответствующими руководствами государств-членов.

4.2.3.2. Токсичность при повторном (многократном) введении.

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

В регистрационном досье предпочтительно приводить информацию, полученную в результате проведения 2 исследований: краткосрочного (продолжительностью 2 - 4 недели) и долгосрочного.

Продолжительность долгосрочного исследования зависит от продолжительности клинического применения лекарственного препарата.

Его целями являются 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, а при их отсутствии - соответствующим руководствам государств-членов.

4.2.3.3. Генотоксичность.

В регистрационном досье лекарственного препарата приводится информация о мутагенном и кластогенном потенциале лекарственного препарата, целью которой является выявление нарушений, которые может вызвать активное вещество в генетическом материале отдельного организма или клетках. Мутагенные вещества опасны для здоровья человека, поскольку действие мутагена вызывает мутации в половых клетках и возникновение наследственных нарушений, а также мутации 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 лекарственного препарата приводится информация об исследованиях его канцерогенного потенциала, которые обычно проводятся в следующих случаях:

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 с предполагаемым канцерогенным потенциалом в тест-системах;

активное вещество принадлежит к химическому классу или близко по структуре к известным канцерогенам либо ко-канцерогенам (если препарат относится к тому же фармакологическому (химическому) классу соединений либо имеет аналогичную структуру или если вывод сделан на основании данных исследования токсичности при многократном введении).

Нет необходимости проводить исследования канцерогенного потенциала безусловно генотоксичных соединений, так как указанные соединения являются канцерогенами, представляющими опасность для людей. Если такой лекарственный препарат предназначен 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 лекарственного препарата приводится информация об исследованиях возможных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, а также негативного влияния на потомство.

Указанные исследования осуществляются с помощью соответствующих испытаний, которые включают исследования влияния лекарственного препарата 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 исследования латентных эффектов, когда исследуемый лекарственный препарат вводился беременным самкам животных.

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

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

Документы по доклиническим исследованиям должны содержать информацию об исследовании эмбриофетальной токсичности, которое проводится, как правило, на 2 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 у определенного вида животных аналогичен метаболизму активного вещества у человека, при проведении исследований целесообразно использовать именно этот вид.

Желательно также, чтобы один из видов животных был тем самым, который использовался при проведении исследований токсичности при многократном введении.

При определении дизайна исследования должен учитываться уровень научного знания на момент подачи заявки.

4.2.3.6. Местная переносимость.

Документы по доклиническим исследованиям должны содержать информацию о местной переносимости. Указанная информация отражает изучение и определение местного действия лекарственного препарата (активных и вспомогательных веществ) на ткани организма в участках, которые могут контактировать с лекарственным препаратом в результате его введения при клиническом применении.

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

В регистрационном досье лекарственного препарата должно быть доказано, что исследование местной переносимости лекарственного препарата осуществлялось с использованием лекарственного препарата, разработанного для применения человеком. В рамках указанного исследования животным контрольной группы вводятся 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 лекарственного препарата (выбор видов животных, продолжительности, частоты, способа введения, дозы) зависит от задач исследования и предполагаемых особенностей клинического применения лекарственного препарата. При необходимости представляется информация о проведенных исследованиях обратимости местных повреждений.

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

Должен быть оценен сенсибилизирующий потенциал химических веществ, применяемых местно (например, дермальные, ректальные, вагинальные), 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 о том, удовлетворяет ли лекарственный препарат условиям регистрации. Представлению подлежат результаты всех клинических испытаний (как благоприятные, так и неблагоприятные (отрицательные результаты));

б) клиническим испытаниям всегда должны предшествовать соответствующие фармакологические и

токсикологические исследования (проведенные на животных), информация о которых приводится в модуле 4 регистрационного досье. Исследователь должен ознакомиться с выводами, сделанными по результатам фармакологических и токсикологических исследований. Для этого заявитель должен представить ему по крайней мере брошюру исследователя, в которой содержится 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, необходимые 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 возможной передачи инфекционных агентов;

в) держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить хранение основной документации клинического исследования (в том числе индивидуальных регистрационных карт) у владельцев полученных результатов (за исключением медицинских карт стационарных (амбулаторных) больных (пациентов)):

в течение 15 лет с даты завершения или прекращения исследования;

в течение 2 лет с даты последней регистрации в государствах-членах при условии отсутствия в Союзе ожидающих утверждения или находящихся на рассмотрении заявлений о регистрации;

в течение 2 лет с даты формального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного препарата.

Медицинские карты стационарных (амбулаторных) больных (пациентов) должны храниться в соответствующих условиях в течение срока, предусмотренного законодательством государства-члена, в соответствии с максимальным периодом времени, разрешенным клиническим центром, институтом или учреждением частной практики.

Документы могут храниться в течение более длительного срока, если этого требуют соответствующие регламентирующие правила или по соглашению со спонсором исследования.

Спонсор исследования обязан уведомлять клинический центр, институт или учреждение частной практики об отсутствии необходимости дальнейшего хранения документов.

Спонсор исследования или другой собственник (владелец) данных должен хранить всю другую документацию, имеющую отношение к исследованиям, в течение всего срока, 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) исследования, 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 (при наличии).

Заключительный отчет должен храниться спонсором исследования или его правопреемником в течение 5 лет с даты окончания действия регистрационного удостоверения на лекарственный препарат. Держатель регистрационного удостоверения должен принять дополнительные меры по архивированию документации в соответствии правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией, и по внедрению подробных руководств (рекомендаций).

Информация об изменении собственника имеющихся данных должна быть оформлена соответствующим образом, данные и документы должны своевременно представляться по требованию соответствующих уполномоченных органов;

г) описание каждого клинического исследования должно содержать достаточное количество информации, необходимой для составления объективного заключения:

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 (при наличии);

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

место проведения клинического исследования;

информация о каждом отдельном пациенте, включая индивидуальные регистрационные карты;

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

д) данные клинических исследований, перечисленные в подпунктах "а" - "г" настоящего пункта, должны быть представлены уполномоченным органам, осуществляющим регистрацию лекарственных препаратов. По согласованию с уполномоченными органами заявитель вправе не представлять некоторые из перечисленных сведений. Полная документация должна представляться по запросу уполномоченного органа незамедлительно.

В отчете о клиническом исследовании должно быть отражено мнение исследователя, сформированное на основе экспериментальных доказательств о безопасности лекарственного препарата при обычных условиях его применения, о переносимости и эффективности лекарственного препарата, информация относительно показаний для применения и противопоказаний, режима дозирования, продолжительности терапии, а также об особых мерах предосторожности, которые необходимо принять во время лечения и при появлении клинических симптомов передозировки.

В отчете о результатах многоцентрового исследования, исследователь-координатор должен указать вывод о безопасности и эффективности исследуемого лекарственного препарата от имени всех центров во время многоцентрового исследования;

е) клинические наблюдения по каждому виду исследования должны иметь обобщенный характер и включать следующие данные:

количество и пол субъектов, получивших препараты;

отбор и распределение по возрасту пациентов в исследуемых и контрольных группах;

количество пациентов, досрочно выбывших из исследования, и причин, по которым это произошло;

сведения о том, что происходило с участниками контрольной группы, если контролируемые исследования проводились при указанных выше условиях (не получали лечения, получали плацебо, получали другой лекарственный препарат с известным действием, получали другой вид лечения без применения лекарственных препаратов);

частота наблюдавшихся нежелательных реакций;

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

параметры или критерии оценки эффективности и полученных результатов;

статистическая оценка результатов, если этого требует дизайн исследования, и различные воздействующие факторы;

ж) в регистрационном досье должна отображаться информация о наблюдениях исследователя, касающихся:

любых признаков привыкания, зависимости или трудностей, возникающих у пациентов при отмене лекарственного препарата;

любых взаимодействий, имевших место при одновременном введении с другими лекарственными препаратами;

критериев, определяющих необходимость исключения некоторых пациентов из исследования;

летальных случаев во время исследования или в период последующего наблюдения;

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

и) в случае полного или частичного отсутствия в регистрационном досье лекарственного препарата данных, перечисленных в подпунктах "а" - "з" настоящего пункта, необходимо представить объяснение причины отсутствия данных.

Если при проведении клинических исследований будут получены неожиданные результаты, необходимо провести дополнительные доклинические токсикологические и фармакологические исследования и сделать обзор полученных результатов;

к) если лекарственный препарат предназначен для длительного применения, в регистрационном досье лекарственного препарата необходимо представить описание 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 лекарственного препарата необходимо включить отчеты об исследовании биодоступности, сравнительной биодоступности, биоэквивалентности, корреляции in vitro - in vivo и описание биоаналитических и аналитических методик. При необходимости демонстрации биоэквивалентности лекарственных препаратов должна указываться информация о проведенной оценке их сравнительной биодоступности.

В случае применения процедуры биовейвер в регистрационном досье лекарственного препарата необходимо представить отчет о проведении исследований in vitro. Оценка и проведение исследований биоэквивалентности или обоснование непроведения исследований биоэквивалентности должны быть представлены в соответствии с требованиями правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

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 лекарственного препарата необходимо представить отчеты об исследовании связывания активного вещества 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:

в регистрационном досье необходимо описать следующие фармакокинетические характеристики:

абсорбция (с указанием скорости и степени);

распределение;

метаболизм;

выведение.

Необходимо представить описание 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 лекарственного препарата помимо информации о стандартных фармакокинетических исследованиях с использованием значительного количества образцов при анализе популяционной фармакокинетики, основанных на разреженном отборе проб во время клинических исследований, 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 фармакокинетике;

если лекарственный препарат применяется вместе с другими лекарственными препаратами, в регистрационном досье лекарственного препарата должно быть представлено описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения

фармакологического действия. Необходимо представить информацию об изучении 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 является достаточным обоснованием наличия какого-либо определенного терапевтического эффекта;

б) если лекарственный препарат применяется вместе с другими лекарственными препаратами, необходимо представить описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия лекарственного препарата. Необходимо указать информацию об изучении 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.

Должна быть представлена информация о проведенных клинических исследованиях, которые по возможности должны быть рандомизированными и контролируемыми, и в рамках которых исследуемый лекарственный препарат сравнивается с плацебо и (или) лекарственным препаратом с доказанной терапевтической эффективностью, а использование любого другого дизайна исследования необходимо обосновать. Выбор контрольных групп в каждом конкретном случае зависит от этических аспектов и области применения, поэтому в отдельных случаях целесообразнее сравнивать эффективность нового лекарственного препарата с эффективностью лекарственного препарата с доказанной (установленной) терапевтической эффективностью, а не с плацебо.

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

Протокол исследования, включенный в регистрационное досье лекарственного препарата, должен включать описание использованных статистических методов, число пациентов и причины их включения в клиническое исследование (в том числе расчеты статистической мощности исследований), примененный уровень значимости и описание статистической единицы (используемые статистические параметры). Меры, предпринятые для того, чтобы избежать необъективной оценки (особенно методы рандомизации), должны быть соответственно обоснованы и документированы. Информация о включении для участия в клиническое исследование большого количества пациентов не является равноценной заменой соответствующим образом контролируемому исследованию.

При проведении анализа данных о безопасности необходимо уделить внимание обстоятельствам, которые привели к корректировке режима дозирования или необходимости сопутствующего применения другого лекарственного препарата, серьезным нежелательным явлениям, явлениям, которые стали причиной исключения из участия в клиническом исследовании и привели к смерти пациента. Необходимо идентифицировать пациентов или группы пациентов исследования с повышенной степенью риска и обратить особое внимание на потенциально уязвимые группы, количество пациентов в 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 лекарственного препарата.

5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения.

Если лекарственный препарат уже зарегистрирован в других странах, в регистрационное досье

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

Также к регистрационному досье прилагаются данные лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработки результатов клинических исследований.

II. Специальные требования к модулям регистрационного досье лекарственного препарата

6. Требования к документам регистрационного досье воспроизведенных лекарственных препаратов

Регистрационное досье воспроизведенного лекарственного препарата представляется в соответствии с требованиями настоящего раздела с учетом правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

Выбор референтного препарата в исследованиях биоэквивалентности осуществляется в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией.

Биоэквивалентность воспроизведенного лекарственного препарата оригинальному лекарственному препарату должна быть продемонстрирована соответствующими исследованиями биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией.

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению воспроизведенного лекарственного препарата должны соответствовать общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению оригинального лекарственного препарата. В случае отличия показаний к применению в сторону расширения или режима дозирования либо пути введения в инструкции по медицинскому применению воспроизведенного лекарственного препарата от оригинального лекарственного препарата следует представить результаты соответствующих клинических исследований.

6.1. Модуль 1.

В разделе 1.8.2 регистрационного досье воспроизведенного лекарственного препарата заявитель должен представить резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является воспроизведенным лекарственным препаратом соответствующего оригинального лекарственного препарата. Указанное резюме должно содержать информацию о препарате, его качественном составе и количественном содержании в нем 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 частных случаях может потребоваться план управления рисками.

При отсутствии в резюме некоторых из перечисленных в настоящем пункте элементов следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе регистрационного досье лекарственного препарата.

6.2. Модуль 2.

В обзоре доклинических и клинических данных должны быть указаны:

резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях - возможные продукты разложения, образующиеся при хранении лекарственного препарата) в сериях лекарственного препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;

оценка исследований биоэквивалентности или объяснение причины, по которой исследования биоэквивалентности не проводились;

обновление литературных публикаций об активном веществе данного лекарственного препарата (данное требование может выполняться посредством указания ссылок на публикации в рецензируемых журналах);

ранее неизвестные или следующие из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы пункты в общей характеристике лекарственного препарата, которые следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах (резюме) и подкрепить доказательствами из научной литературы и (или) доказательствами, полученными в результате проведения дополнительных исследований;

дополнительная информация, доказывающая, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата в случае различия химических форм активного вещества (солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества референтного препарата).

6.3. Модуль 3.

Следует представить модуль 3 регистрационного досье лекарственного препарата полностью.

6.4. Модуль 4 и модуль 5.

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

В отчете о проведении исследований биоэквивалентности необходимо указать сведения об исследователе (с указанием его рабочего места), организации, в которой проводились исследования, и сроке проведения исследований. К отчету необходимо приложить сертификаты аудитов (при наличии).

В отчете о проведении исследований биоэквивалентности или отдельном официальном письме должно указываться подтверждение выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией. Также указываются следующие сведения о референтном лекарственном препарате:

торговое наименование;

дозировка;

лекарственная форма;

держатель регистрационного удостоверения;

дата регистрации;

номер регистрационного удостоверения;

государство-член, на территории которого зарегистрирован референтный препарат;

номер серии;

наименование производителя;

срок годности;

страна приобретения.

Необходимо представить рекомендацию Экспертного комитета по лекарственным средствам по выбору референтного препарата (при наличии).

Необходимо указать наименование и состав тестируемого препарата, размер серии, дату производства и по возможности дату окончания срока годности.

В приложение к отчету об исследовании также включаются сертификаты анализа серии референтного и тестируемого препаратов, использованных в исследовании биоэквивалентности.

Следует представить официальное письмо, подписанное уполномоченным лицом по качеству производителя и подтверждающее, что количественный состав и производство исследуемого препарата идентичны количественному составу и производству лекарственного препарата, заявленного на регистрацию.

Следует представить дополнительную информацию (в соответствии со структурой общего технического документа регистрационного досье лекарственного препарата), доказывающую, что профили безопасности и

(или) эффективности заявленного лекарственного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата в случае различия химических форм активного вещества (солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных активного вещества референтного препарата).

Результаты доклинических, клинических исследований воспроизведенного лекарственного препарата, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включать в соответствующие разделы модуля 4 и модуля 5.

Исследования биодоступности не требуются в случае наличия данных о соответствии воспроизведенного лекарственного препарата критериям, указанным в правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

В случае если активное вещество воспроизведенного лекарственного препарата 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. При непредставлении таких доказательств данное вещество рассматривается в качестве нового активного вещества.

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 настоящего раздела.

7.1. Модуль 1.

В разделе 1.8.2 регистрационного досье воспроизведенного лекарственного препарата заявитель должен представить резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является гибридным препаратом по отношению к соответствующему оригинальному препарату. Резюме 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 разделе регистрационного досье лекарственного препарата соответствующего расположению данного элемента.

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 - возможные продукты разложения, образующиеся при хранении лекарственного препарата) в сериях лекарственного препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;

обновление литературных публикаций об активном веществе данного лекарственного препарата (данное требование может выполняться посредством указания ссылок на статьи в рецензируемых журналах);

ранее не известные или следующие из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы пункты в общей характеристике лекарственного препарата, которые следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах (резюме) и подкрепить доказательствами из научной литературы и (или) доказательствами, полученными в результате проведения дополнительных исследований;

дополнительная информация, доказывающая, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата в случае различия химических форм активного вещества (солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества референтного препарата).

7.3. Модуль 3.

Следует представить модуль 3 регистрационного досье лекарственного препарата полностью.

7.4. Модуль 4 и модуль 5.

Результаты доклинических и (или) клинических исследований гибридного лекарственного препарата

следует включать в соответствующие разделы модуля 4 и модуля 5.

Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями

Характеристика лекарственных препаратов или заявлений на регистрацию	Требуемые дополнительные данные
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 и (или) эффективности (иначе активное вещество следует рассматривать в качестве нового активного вещества)
Другой способ применения или другая лекарственная форма: новый путь введения (для парентерального введения, необходимо проводить различия между внутриартериальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным и другими методами введения) иная лекарственная форма (при том же способе введения)	клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость) (при наличии)
Другая дозировка при тех же пути введения (лекарственной форме) и показаниям к применению	данные сравнительной биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией
Сверхбиодоступные препараты при сохранении интервала дозирования, но со снижением дозы, предназначенные для достижения сходной концентрации в плазме (крови)	в отдельных случаях достаточно исследований сравнительной биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией

8. Требования к документам регистрационного досье лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением

К лекарственным препаратам с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности (к которым относятся, например, лекарственные препараты из сырья природного происхождения (деготь березовый, змеиный яд, продукты пчеловодства, медицинские пиявки, желчь, минералы и др.), активное вещество которых хорошо изучено в медицинском применении, 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 представлять модуль 1, модуль 2 и модуль 3 регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с требованиями части I настоящих Требований.

В модуле 4 и модуле 5 в подробной научной библиографии необходимо указывать доклинические и клинические характеристики лекарственных препаратов.

Для подтверждения хорошо изученного медицинского применения должны быть представлены следующие данные:

а) факторы, которые необходимо учитывать при определении хорошо изученного медицинского применения компонентов лекарственных препаратов:

срок, в течение которого активное вещество используется в медицинской практике;

количественные аспекты использования активного вещества;

частота научных публикаций и актуальность использования активного вещества в течение 5 лет до даты подачи заявления на регистрацию данного лекарственного препарата (со ссылкой на публикации в научных источниках);

согласованность научных оценок.

В целях определения хорошо изученного медицинского применения различных активных веществ может осуществляться 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 как минимум в 3 государствах-членах. 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;

б) материалы регистрационного досье, представленные заявителем, должны включать документы и данные по всем аспектам оценки безопасности и эффективности, содержащие или предоставляющие 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 с положительными результатами оценки, так и с отрицательными результатами оценки лекарственного препарата). Библиографическая ссылка на другие источники доказательств эффективности и безопасности лекарственного препарата (пострегистрационные исследования, эпидемиологические исследования и т.п.), за исключением 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;

в) в документах и данных регистрационного досье лекарственного препарата необходимо обосновать, почему может считаться доказанным приемлемый уровень безопасности и (или) эффективности несмотря на отсутствие некоторых исследований;

г) в доклинических и (или) клинических обзорах модуля 2 регистрационного досье лекарственного препарата необходимо пояснить значимость любых представленных данных для предлагаемого к регистрации лекарственного препарата, если они отличаются от данных уже зарегистрированного лекарственного препарата. Необходимо представить обоснование по поводу того, можно ли заявленный лекарственный препарат считать подобным уже зарегистрированному лекарственному препарату несмотря на существующие различия;

д) пострегистрационный опыт использования лекарственного препарата может быть представлен в виде информации об использовании других лекарственных препаратов, содержащих те же активные вещества;

е) в случае если лекарственный препарат имеет опыт применения на рынках третьих стран, следует представить периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за 5 лет до даты подачи заявления на регистрацию.

9. Требования к регистрационному досье комбинированных лекарственных препаратов

Для новых лекарственных препаратов, представляющих собой комбинацию 2 или более ранее известных активных веществ в одной лекарственной форме (то есть активных веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата, но ранее зарегистрированных в составе однокомпонентных препаратов), представляется полное регистрационное досье (модули 1 - 5) в соответствии с частью I настоящих Требований. Модуль 3 включает сведения о производстве, контроле качества и производителе каждого активного вещества, входящего в состав комбинированных лекарственных препаратов (при этом однокомпонентные лекарственные препараты, представленные в комбинированной упаковке, не могут рассматриваться в качестве комбинированных лекарственных препаратов). В модулях 4 и 5 представляются результаты доклинических и клинических исследований заявляемых на регистрацию комбинаций активных веществ.

10. Требования к регистрационному досье биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата

Для регистрации биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата представляются данные сравнительных исследований его с референтным биологическим лекарственным препаратом. Качество, безопасность, эффективность и иммуногенность биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата на производственной, доклинической и клинической фазах его разработки должны сравниваться с одним и тем же референтным биологическим лекарственным препаратом в соответствии с правилами исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией. Регистрационное досье биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата представляется в соответствии с требованиями настоящего раздела.

10.1. Модуль 1.

10.1.1. В разделе 1.8.2 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата заявитель должен представить резюме обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат, для регистрации которого подается заявление, является биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом оригинальному лекарственному препарату. Резюме должно содержать информацию о лекарственном препарате, активном веществе, лекарственной форме, дозировках, показаниях к применению и способе применения в сравнении с аналогичной информацией об оригинальном лекарственном препарате.

10.1.2. В разделе 1.10 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата вместе с краткой информацией о системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения представляется план управления рисками на заявляемый на регистрацию биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат.

10.1.3. При отсутствии определенных элементов регистрационного досье следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе данного модуля.

10.2. Модуль 2.

В обзоре данных по качеству, обзорах доклинических и клинических данных необходимо дополнительно представить сравнительную информацию о заявляемом лекарственном препарате и референтном лекарственном препарате, а также привести критерии выбора референтного препарата и их обоснование.

В отчете исследования или отдельном официальном письме должно быть подтверждение выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с правилами проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией. Также должны быть указаны следующие сведения о референтном препарате:

торговое наименование;

дозировка и лекарственная форма;

наименование держателя регистрационного удостоверения;

дата регистрации и номер (номера) регистрационного удостоверения;

государства-члены, в которых зарегистрирован референтный препарат;

номер серии референтного препарата, использованной для исследований и фармацевтической разработки;

наименование производителя;

срок годности;

страна приобретения.

При наличии необходимо представить рекомендацию Экспертного комитета по лекарственным средствам по вопросу выбора референтного препарата.

Необходимо указать наименование и состав исследуемого препарата (препаратов), размер серии, дату производства и, если возможно, дату окончания срока годности.

Необходимо представить обоснование объема проведенных сравнительных доклинических и (или) клинических исследований исходя из требований правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией. В приложении к отчету об исследовании необходимо представить копии сертификатов анализа серий референтного и исследуемого препаратов, использованных в исследовании.

10.3. Модуль 3.

В модуле 3 регистрационного досье лекарственного препарата необходимо дополнительно представить следующие данные с учетом требований правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией:

а) подтверждение сходства молекулярных и биологических характеристик активных веществ биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и референтного биологического лекарственного препарата (данные по первичной структуре и структурам более высокого порядка, посттрансляционным модификациям (включая в частности гликоформы) биологической активности, чистоте, примесям);

б) 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;

в) 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, приведенных в научной литературе), при наличии различий, клиническая значимость которых неизвестна, особенно в плане безопасности, требуется проведение дополнительных исследований в пред- и пострегистрационный период;

г) полное описание и данные по производственному процессу, (начиная с разработки экспрессирующих конструкций (систем), исходного штамма-продуцента и банков клеток, культуры (культивирования) клеток, сбора, очистки, дополнительных производственных процессов после выделения и очистки продукта, наполнения контейнеров для нерасфасованного продукта и готовой лекарственной формы и заканчивая хранением);

д) данные об исследованиях, проводимых в ходе фармацевтической разработки биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата для определения и обоснования его лекарственной формы, состава и системы упаковки (укупорки) (включая их целостность для предотвращения микробного загрязнения);

е) спецификация биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, которая должна содержать и регламентировать важные качественные показатели лекарственного препарата, установленные 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, такие примеси, как белок и ДНК клетки-хозяина, и др.);

ж) исследования стабильности.

10.4. Модуль 4.

В модуле 4 следует представить результаты доклинических (неклинических) исследований биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата в сравнении с референтным биологическим лекарственным препаратом в соответствии с требованиями правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

10.5. Модуль 5.

В модуле 5 представляются документы и данные в соответствии с требованиями правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией, которые содержат:

а) результаты клинических исследований биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата в сравнении с референтным лекарственным препаратом, которые включают:

результаты фармакокинетических исследований (фармакокинетических исследований при однократном введении, фармакокинетических исследований при многократном введении (при наличии зависимости фармакокинетики от дозы и времени) фармакокинетическое сравнение биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и референтного препарата должно включать изучение абсорбции, биодоступности, характеристик выведения, то есть клиренса и (или) периода полувыведения), фармакодинамических исследований (при этом фармакодинамические эффекты должны оцениваться на подходящей популяции и с применением доз из крутой части кривой зависимости доза - эффект полученной в доклинических исследованиях, а фармакодинамические маркеры должны выбираться в зависимости от их клинической значимости));

данные сравнительных клинических исследований, 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 биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и референтного препарата), иммуногенность должна быть исследована на популяции пациентов с самым высоким риском иммунного ответа и иммунных нежелательных реакций;

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 выбранной цели исследований, должен быть проведен предварительный анализ достаточной чувствительности метода, должно быть проведено определение нейтрализующих антител;

указание периода наблюдения при проведении исследований на иммуногенность (который должен

соответствовать планируемой длительности лечения и предполагаемому времени образования антител и не должен быть меньше 12 месяцев (при другой продолжительности исследования должно быть представлено обоснование));

клинически значимые случаи образования титров антител и сохранения их титра в течение определенного времени (при этом необходимо изучить потенциальные изменения характера иммунного ответа и клинические последствия в пред- и пострегистрационный период);

основные клинические данные должны быть получены при применении лекарственного препарата, произведенного путем окончательного производственного процесса, то есть лекарственного препарата, на который подается заявление на регистрацию, при любых отклонениях от этих требований заявитель должен представить обоснование и при необходимости данные проведенных дополнительных исследований сопоставимости согласно правилам проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемым Комиссией лекарственного препарата с окончательным и более ранним составом;

б) 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 по фармаконадзору для биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата в пострегистрационный период (с описанием планируемых пострегистрационных мероприятий и мер по минимизации риска, основанных на спецификации безопасности, плане управления рисками, в том числе представление информационных материалов для пациентов и (или) медицинских и фармацевтических работников).

11. Регистрационное досье для заявлений на регистрацию с установлением пострегистрационных мер (регистрация на условиях)

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата может выдаваться при условии выполнения определенных обязательств в случае, если заявитель может подтвердить (обосновать), что невозможно представить полные данные об эффективности и безопасности лекарственного препарата при обычных условиях его использования по одной из следующих причин:

показания к применению, по которым предполагается применять лекарственный препарат, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности лекарственного препарата;

при существующих научных методах исследований не может быть представлена полная информация об эффективности или безопасности лекарственного препарата;

получение информации об эффективности или безопасности лекарственного препарата будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

Регистрация на условиях может включать следующее:

заявитель должен завершить в срок, установленный уполномоченным органом государства-члена, определенную программу исследований по безопасности или эффективности, результаты которой должны позволяют провести повторную оценку соотношения польза - риск;

рассматриваемый лекарственный препарат может отпускаться только по рецепту и применяется в определенных случаях только под строгим медицинским наблюдением, возможно в больнице, а в случае с радиофармацевтическими средствами под наблюдением специально уполномоченного лица;

ИМП, ОХЛП, регистрационное удостоверение и любая медицинская информация должны содержать обращение, которое привлекает внимание медицинского работника к тому факту, что имеющиеся характеристики рассматриваемого лекарственного препарата являются недостаточными в части подтверждения определенных аспектов эффективности или безопасности лекарственного препарата.

III. Специальные требования к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов

12. Биологические лекарственные препараты

Модуль 3 регистрационного досье вакцин, препаратов крови формируется с учетом особенностей этих лекарственных препаратов, указанных в настоящем разделе.

12.1. Лекарственные препараты, полученные из плазмы

Для лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы крови человека, требования к исходным материалам и сырью, полученным из крови (плазмы) человека, могут заменяться мастер-файлом на плазму, соответствующим настоящей части, в порядке исключения из общих требований к модулю 3 регистрационного досье, представленных в части I настоящих Требований.

12.1.1. Общие принципы формирования регистрационного досье.

В рамках настоящих Требований:

мастер-файл на плазму крови является самостоятельным документом, отдельным от регистрационного досье лекарственного препарата и 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 подготовить и поддерживать обновленным состоянии 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 государства-члена. Если заявитель или держатель регистрационного удостоверения не является владельцем мастер-файла, мастер-файл должен быть доступен заявителю или держателю регистрационного удостоверения для его представления в уполномоченные органы государств-членов. В любом случае заявитель или держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата;

если регистрационное досье относится к компоненту, полученному из плазмы, то для использованной плазмы в качестве исходного материала (сырья) должна быть сделана ссылка на мастер-файл владельца.

12.1.2. Дополнительные требования к содержанию материалов регистрационного досье.

Мастер-файл владельца должен содержать следующую информацию о плазме, использованной как исходный материал (сырье):

происхождение плазмы:

информация о центрах или учреждениях, в которых проводится сбор крови (плазмы), включая данные об инспекции и представление специального разрешения на ведение данного вида деятельности, а также эпидемиологические данные об инфекциях, передающихся через кровь в регионе, где производится заготовка крови (плазмы);

информация о центрах или учреждениях, в которых проводится контроль донаций и пулов плазмы, включая инспекционный и регуляторный статус этих центров или учреждений;

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;

качество плазмы и ее безопасность:

соответствие качества статьям (монографиям) Фармакопеи Евразийского экономического союза либо при их отсутствии - статьям (монографиям) государственных фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза;

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, используемого для производства и (или) период карантина;

характеристика пула плазмы;

описание установленной системы взаимодействия между производителем лекарственного препарата,

полученного из плазмы, и (или) центром или учреждением, фракционирующим и (или) перерабатывающим плазму, и центром или учреждением по сбору и контролю крови (плазмы), а также согласованные ими спецификации на плазму.

Мастер-файл на плазму также должен содержать перечень лекарственных препаратов, на которые он распространяется, независимо от того, являются ли эти лекарственные препараты зарегистрированными, находятся в процессе регистрации или в стадии клинических исследований.

12.1.3. Экспертиза регистрационного досье и выдача заключения.

Для незарегистрированных лекарственных препаратов заявитель должен подать в уполномоченный орган государства-члена полное регистрационное досье лекарственного препарата, которое будет сопровождаться приложением отдельного мастер-файла на плазму, если таковой ранее им не составлялся и не представлялся.

Мастер-файл на плазму подлежит экспертизе в рамках регистрации и экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата. При положительных результатах экспертизы выдается заключение (сертификат, свидетельство) Союза на мастер-файл, которое должно сопровождаться приложением экспертного отчета. 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 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 в себя мастер-файл вакцинного антигена для каждого антигена, который является активным веществом этой вакцины.

12.2.1. Общие принципы.

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 2 различных вакцинных антигена, которые предназначены для профилактики одного или нескольких инфекционных заболеваний.

Моновалентная вакцина - это вакцина, которая содержит 1 вакцинный антиген, предназначенный для профилактики 1 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 настоящего приложения.

Активное вещество

1. Общая информация, включая сведения о соответствии статье (монографии) Фармакопеи Евразийского экономического союза, либо при отсутствии таких статей (монографий) - статьям (монографиям) фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов Союза.

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;

КонсультантПлюс: примечание.
Нумерация подпунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.

в) Экспертиза и выдача заключения.

Для новых вакцин, которые содержат новый вакцинный антиген, заявитель должен подать в уполномоченный орган 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.

Указанные требования 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.

При внесении изменений в мастер-файл на вакцинный антиген, мастер-файл подлежит экспертизе в соответствии с процедурой внесения изменений.

Выданное заключение (сертификат, свидетельство) Союза принимается уполномоченными органами при осуществлении процедур регистрации вакцин (подтверждения регистрации, внесения изменений в регистрационное досье).

12.3. Упрощенное регистрационное досье для вакцин с хорошо изученным медицинским применением, производство которых на территориях государств-членов осуществлялось до 2000 года

Для вакцин, вакцинный антиген которых хорошо изучен в медицинском применении, с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, производство которых на территориях государств-членов осуществлялось до 2000 года, применяются следующие правила.

Заявитель должен оформлять модуль 3 регистрационного досье в соответствии с положениями части I и раздела 12.2 части II настоящего приложения.

В модулях 4 и 5 регистрационного досье вместо отчетов о доклиническом и клиническом изучении представляется научная обзорная библиография, в которой необходимо указывать доклинические и клинические характеристики вакцины.

13. Радиофармацевтические препараты и прекурсоры

Регистрационное досье на регистрацию радиофармацевтических препаратов и их прекурсоров представляется в соответствии с требованиями настоящего раздела.

13.1. Радиофармацевтические препараты

13.1.1. Модуль 3.

В радиофармацевтическом наборе, который снабжается радиоактивной меткой после поставки производителем, "активное вещество" означает часть набора, предназначенную для переноса или связывания радионуклида. Описание метода производства радиофармацевтического набора должно включать в себя подробные данные по производству набора и данные рекомендуемой окончательной обработки для производства радиоактивного лекарственного препарата. Требуемые спецификации радионуклида должны

описываться в соответствии с общей или частной статьей (монографией) Фармакопеи Евразийского экономического союза (при наличии статьи (монографии)) либо при отсутствии таких статей (монографий) - в соответствии со статьями (монографиями) фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов Союза.

Следует описать все соединения, необходимые для введения радиоактивной метки, а также структуры соединений с радиоактивной меткой.

Необходимо проанализировать ядерные реакции радионуклидов.

Материнский и дочерний радионуклиды генератора считаются активными веществами.

Необходимо представить сведения о природе радионуклида, подлинности изотопа, возможных примесях, носителе, применении и специфической активности.

Исходные материалы включают в себя целевые материалы для облучения.

Необходимо рассмотреть химическую (радиохимическую) чистоту и ее связь с биораспределением.

Необходимо описывать радионуклидную чистоту, радиохимическую чистоту и специфическую активность.

Для генераторов требуются подробные данные испытаний материнских и дочерних радионуклидов. Для генераторов-элюатов необходимо представить результаты испытаний материнских радионуклидов и других компонентов системы генератора.

Содержание активных веществ должно выражаться на основании массы активной части молекулы только к радиофармацевтическим наборам. Для радионуклидов радиоактивность необходимо выражать в беккерелях с указанием даты и при необходимости времени и часового пояса. Необходимо указывать тип радиоактивности.

Спецификации лекарственного препарата, являющегося радиофармацевтическим набором, должны включать в себя результаты испытаний свойств препарата после введения радиоактивной метки. Необходимо включать соответствующий контроль на радиохимическую и радионуклидную чистоту соединения с радиоактивной меткой. Любой материал, необходимый для введения радиоактивной метки, подлежит установлению подлинности и количественному определению.

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 токсичность - 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) человека. Показатель поглощенной дозы излучения необходимо рассчитывать с указанием системы использованных международно признанных единиц измерения при определенном пути введения.

13.1.3. Модуль 5.

При необходимости представляются результаты клинических испытаний. Отсутствие результатов клинических испытаний обосновывается в клинических обзорах (модуль 2 регистрационного досье).

13.2. Радиофармацевтические прекурсоры, используемые для введения радиоактивных меток.

В случае радиофармацевтического прекурсора, предназначенного только для введения радиоактивных меток, прежде всего необходимо представить информацию о возможных последствиях недостаточной эффективности введения радиоактивных меток или диссоциации in vivo конъюгата с радиоактивной меткой, то есть вопросы, связанные с действием, которое оказывает на пациентов свободный радионуклид. В дополнение также необходимо представить соответствующую информацию относительно факторов риска, то есть о радиоактивном воздействии на персонал больницы и окружающую среду.

В частности необходимо представить следующую информацию:

13.2.1. Модуль 3.

Требования к содержанию модуля 3 регистрационного досье, указанные в разделе 3 части I настоящего

приложения, должны применяться при регистрации радиофармацевтических прекурсоров в части подпунктов "а" - "и" при необходимости.

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, утверждаемыми Комиссией. Исследования на мутагенность радионуклидов не считаются применимыми в указанном случае.

Необходимо представить информацию о химической токсичности и распределения "холодного" нуклида (не содержащего радиоактивных веществ).

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.

Терминология.

Научное название на латинском языке гомеопатической фармацевтической субстанции, описанной в регистрационном досье, должно соответствовать научному названию на латинском языке монографии Фармакопеи Евразийского экономического союза (при наличии), или гомеопатической фармакопеи государств-членов Союза, или гомеопатической фармакопеи Германии, фармакопеи Франции и Европейской фармакопеи.

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" ссылок на монографии или нормативную документацию. Для гомеопатической фармацевтической субстанции - это монографии Фармакопеи Евразийского экономического союза (при наличии) или фармакопей государств-членов, или монографии гомеопатической фармакопеи Германии, или монографии фармакопеи Франции, или Европейской фармакопеи; для вспомогательных компонентов - нормативная документация или монографии указанных фармакопей.

Основные требования по качеству должны применяться не только ко всем исходным материалам и сырью, но и к 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, 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 фармацевтической субстанции, их получают в соответствии с методами и способами, описанными в соответствующей монографии Фармакопеи Евразийского экономического союза (при наличии), или в монографии фармакопей государств-членов, или монографии гомеопатической фармакопеи Германии, монографии фармакопеи Франции или Европейской фармакопеи, и указывают шкалу и степень разведения.

Контрольные испытания лекарственного препарата.

К гомеопатическим лекарственным препаратам должны применяться основные требования по качеству. При наличии отклонений от основных требований по качеству заявителю необходимо их 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 (при необходимости).

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 (при необходимости).

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 указанных 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) и 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 препарата в заявляемой области применения.

В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата включается указание: "гомеопатический лекарственный препарат".

14.4. Упрощенное регистрационное досье для гомеопатических лекарственных препаратов.

Для регистрации гомеопатических лекарственных препаратов предоставляется упрощенное регистрационное досье при соблюдении следующих условий:

лекарственный препарат предназначен для приема внутрь или наружного, местного, ингаляционного применения;

на упаковке лекарственного препарата, ОХЛП или ИМП не приведено конкретное терапевтическое показание к применению;

степень разведения является достаточной для того, чтобы гарантировать безопасность лекарственного препарата, в частности лекарственный препарат содержит не более 1/10 000 частей гомеопатической субстанции (настойки матричной гомеопатической) или содержит не более 1/100 минимальной дозы, применяемой в аллопатии, в отношении действующих веществ, наличие которых в лекарственном препарате требует отпуска по рецепту.

Доказательства терапевтической эффективности для указанных гомеопатических лекарственных препаратов не требуются. 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:

указанное в фармакопее научное название на латинском языке гомеопатической фармацевтической субстанции 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 общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш) гомеопатических лекарственных препаратов, заявляемых на процедуру упрощенной регистрации;

досье с описанием способа получения и контроля гомеопатической фармацевтической субстанции, сырья или видов сырья, обоснование 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 правилам надлежащей производственной практики Союза;

копии свидетельств о регистрации лекарственного препарата по упрощенной процедуре, полученных в других странах;

данные о стабильности гомеопатического лекарственного препарата.

15. Лекарственный растительный препарат

Регистрационное досье для регистрации лекарственных растительных препаратов представляется в соответствии с требованиями данного раздела.

15.1. Модуль 3.

При регистрации лекарственных растительных препаратов должны применяться требования к модулю 3, указанные в разделе 3 части I настоящего приложения, включая необходимость соответствия фармакопейным статьям (монографиям) Фармакопеи Евразийского экономического союза или фармакопеям государств-членов. Необходимо учитывать имеющиеся научные сведения на дату подачи заявки.

15.1.1. Субстанции растительного происхождения.

В рамках настоящего приложения понятие "фармацевтическая субстанция растительного происхождения" является общим, объединяя понятия "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 в себя 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.) - указание агрегатного (физического) состояния (например, экстракт сухой, густой, жидкий), а также 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) и другие компоненты.

Раздел о производителе лекарственного растительного сырья должен содержать следующие сведения: наименование, 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 следующие сведения: наименование, 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 стандартизации (при необходимости).

В отношении разработки производственного процесса необходимо представить резюме, в котором описывается разработка растительной субстанции. 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 фитохимического анализа лекарственного растительного сырья и продукта из лекарственного растительного сырья с использованием библиографических данных (при необходимости).

При описании структуры и других характеристик растительного лекарственного сырья необходимо представить сведения о ботанической, макроскопической, микроскопической и фитохимической характеристиках и биологической активности (при необходимости).

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 (при необходимости).

Следует представить спецификации для растительного лекарственного сырья и продуктов из растительного лекарственного сырья (при необходимости).

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 такие данные для фармакопейных субстанций.

При необходимости следует представить обоснование спецификаций субстанции растительного происхождения.

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 стандартизации (при необходимости).

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 представляется для лекарственных растительных препаратов в лекарственных формах настойки, экстракты и др., а также для измельченных или порошкообразных, резано-прессованных частей растения и других препаратов при соблюдении следующих требований:

показания к применению соответствуют общеизвестным свойствам и составу лекарственного растения и предназначены для применения без контроля со стороны врача в целях профилактики или лечения;

при определенных общей характеристикой лекарственного препарата способах применения и дозах;

предназначены для приема внутрь, наружного, местного и (или) ингаляционного применения;

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 3-х государствах-членах);

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;

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 (листке-вкладыше).

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 и 2.5 модуля, о том, что рассматриваемый лекарственный растительный препарат или соответствующий препарат использовался не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения лекарственного растительного препарата во всех государствах-членах.

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 N 4 к правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Комиссией. Модули 4 и 5 регистрационного досье формируются из копий библиографических источников и данных, на которых основаны подготовленные специалистом обзоры в разделах 2.4 и 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 пользы и риска для рассматриваемых орфанных препаратов.

IV. Высокотехнологические лекарственные препараты

17.1. Введение.

Для регистрационных досье высокотехнологических лекарственных препаратов необходимо соблюдать требования к формату (модули 1 - 5 регистрационного досье), описанные в части I настоящего приложения.

Технические требования к модулям 3 - 5 необходимо применять к высокотехнологичным биологическим лекарственным препаратам, как описано в части I настоящего приложения. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам, описанные в разделах 17.3, 17.4 и 17.5 настоящей части, объясняют, как требования части I настоящего приложения 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.

Анализ рисков может включать в себя всю разработку. Факторы риска, которые могут рассматриваться, включают в себя: происхождение клеток (аутологичные, аллогенные, ксеногенные), способность к пролиферации и (или) дифференцировке, 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.

Неклинические и клинические данные или опыт с другими связанными высокотехнологическими лекарственными препаратами могут также рассматриваться при анализе рисков.

Любое отклонение от требований настоящего приложения должно быть научно обосновано в модуле 2 регистрационного досье. Если проводится анализ рисков, он должен описываться в модуле 2 регистрационного досье. 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 настоящего приложения, обусловленные результатами анализа рисков.

17.2. Определения.

17.2.1. Генотерапевтические лекарственные препараты.

Генотерапевтический лекарственный препарат - это биологический лекарственный препарат:

содержащий активное вещество, содержащее рекомбинантную нуклеиновую кислоту или состоящее из нее, используемую или вводимую человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности;

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 в себя вакцины против инфекционных заболеваний.

17.2.2. Лекарственные препараты на основе соматических клеток.

Лекарственный препарат на основе соматических клеток - это биологический лекарственный препарат:

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. Не рассматриваются в качестве существенных манипуляций: 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.

применяемый у человека с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия входящих в его состав клеток или тканей.

17.3. Специальные требования к модулю 3 регистрационного досье.

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 требования к системам прослеживаемости государств-членов относительно клеток и тканей человека и согласовываться с ними.

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 рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус.

Лекарственный препарат должен состоять из последовательности нуклеиновой кислоты, генетически модифицированного микроорганизма или вируса и быть упакован в первичную упаковку для медицинского использования. Лекарственный препарат может комбинироваться с медицинским изделием.

Активное вещество должно состоять из последовательности нуклеиновой кислоты или генетически модифицированного микроорганизма или вируса.

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, указанных 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, 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, то есть 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, указанным в разделах 3.2.1 и 3.2.2 части I настоящего 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 последующего культивирования и консервирования генетически модифицированных клеток (при необходимости), 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 регистрационного 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 по качеству для лекарственных препаратов на основе соматических клеток и препаратов тканевой инженерии в соответствии с разделом 17.3.3 настоящих Требований.

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 (тканей), подвергнутых инженерии.

Дополнительные вещества (например, каркасы, матрицы, изделия, биоматериалы, биомолекулы и др.), 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, указанным в разделах 3.2.1 и 3.2.2 части I настоящего приложения, применяются следующие требования:

17.3.3.2.1. Исходные материалы.

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).

Если популяции аллогенных клеток подверглись объединению, необходимо описать стратегию объединения и принять меры, обеспечивающие отслеживание.

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.

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.

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.

В отношении генетически модифицированных клеток необходимо также учитывать требования, указанные в разделе 17.3.2 настоящего приложения.

Необходимо описать и обосновать условия испытания всех дополнительных веществ (каркасы, матрицы, изделия, биоматериалы, биомолекулы и др.), которые комбинировались с клетками, подвергнутыми инженерии.

В отношении каркасов, матриц и изделий, подпадающих под определение медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия, необходимо представить сведения, указанные в разделе

17.3.4 настоящего приложения, требуемые для экспертизы комбинированных лекарственных препаратов для передовой терапии.

17.3.3.2.2. Производственный процесс

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.

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.

Необходимо представить соответствующие сведения об описании свойств популяции клеток или смеси клеток с точки зрения их подлинности, чистоты (например, наличие посторонних микробных агентов или клеточных контаминантов), жизнеспособности, активности, кариологии, туморогенности и пригодности для предлагаемого медицинского применения. Необходимо подтвердить генетическую стабильность клеток.

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.

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.

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.

Если трехмерная структура является частью предполагаемой функции, частью описания свойств таких клеточных лекарственных препаратов должны стать состояние дифференцировки, структурная и функциональная организация клеток и образующийся внеклеточный матрикс (при необходимости). При необходимости описания 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, указанным 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, а также описание методов его конструирования.

Необходимо описать взаимодействие и совместимость между генами, клетками (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 себя 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;

его клеточная или тканевая часть должна содержать жизнеспособные клетки или ткани;

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, указанные в разделе 17.3.3 настоящего приложения, если клетки подвергались генетической модификации, предъявляются специальные требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам, указанные в разделе 17.3.2 настоящих Требований.

Медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие может являться составной частью фармацевтической субстанции. Если медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие объединяется с клетками в ходе производства, применения или введения лекарственного препарата, оно признается 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:

сведения о выборе и предполагаемой функции медицинского изделия или имплантируемого медицинского изделия и подтверждение совместимости изделия с другими компонентами препарата;

подтверждение соответствия медицинского изделия ключевым требованиям, установленным законодательством Союза о медицинских изделиях, или соответствия активного имплантируемого изделия ключевым требованиям, установленным актами, входящими в право Союза в сфере обращения медицинских изделий;

подтверждение соответствия медицинского изделия или имплантируемого медицинского изделия требованиям о трансмиссивных губчатых энцефалопатиях (при необходимости);

результаты любой оценки медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия уполномоченным органом (организацией) в соответствии с актами, входящими в право Союза в сфере обращения медицинских изделий (при необходимости).

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 актами, входящими в право Союза в сфере обращения медицинских изделий. К ним могут относиться сведения и документы, содержащиеся в оценке соответствия рассматриваемого заявления, в целях изучения комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата как единого целого (при необходимости).

17.4. Специальные требования к модулю 4 регистрационного досье.

17.4.1. Специальные требования для высокотехнологических лекарственных препаратов.

Ввиду уникальных и разнообразных структурных и биологических свойств высокотехнологичных лекарственных препаратов, требования к модулю 4 регистрационного досье, указанные в разделе 4 части I настоящего приложения, не всегда применимы к фармакологическим и токсикологическим исследованиям лекарственных препаратов. Технические требования разделов 17.4.1 - 17.4.3 настоящего приложения разъясняют, как выполнить требования части I настоящего приложения в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов. В соответствующих случаях, принимая во внимание особенности высокотехнологичных лекарственных препаратов, устанавливаются 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, в частности при исследованиях иммуногенности и иммунотоксичности.

В дополнение к требованиям части I настоящего приложения 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.

Необходимо представить результаты исследований in vitro и in vivo эффектов, относящихся к заявленному показанию (то есть 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.

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.

В исследованиях биораспределения необходимо изучить персистенцию, клиренс и мобилизацию. Дополнительно в них необходимо прояснить риск генеративной передачи.

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.

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.

Допускается объединить исследования токсичности при однократном введении с исследованиями фармакологической безопасности и фармакокинетическими исследованиями, например, в целях изучения персистенции.

Если предполагается многократное введение лекарственного препарата человеку, необходимо представить результаты исследований токсичности при многократном введении. Способ и режим введения должны соответствовать способу и режиму введения 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.

Необходимо изучить генотоксичность. Однако стандартные исследования генотоксичности необходимо проводить только в случае испытания определенной примеси или компонента системы доставки.

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 или in vitro.

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 эмбриофетальной и перинатальной токсичности, генеративной передачи.

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.

В целях подтверждения механизма действия лекарственного препарата необходимо провести надлежащие исследования первичной фармакологии. Необходимо изучить взаимодействие клеточных лекарственных препаратов с окружающими тканями.

Следует определить количество лекарственного препарата, необходимого для достижения желаемого эффекта (эффективной дозы) и в зависимости от его вида - режим дозирования.

В целях оценки потенциальных физиологических эффектов, которые не связаны с терапевтическим эффектом соматотерапевтического лекарственного препарата, 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.

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.

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.

Необходимо изучить токсичность готового лекарственного препарата. Необходимо рассмотреть возможность отдельного изучения фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, дополнительных веществ и всех производственных примесей.

Продолжительность наблюдений может превышать продолжительность наблюдений в стандартных токсикологических исследованиях, поэтому необходимо учитывать предполагаемый жизненный цикл лекарственного препарата, а также его фармакодинамические и фармакокинетические свойства. Необходимо представить обоснование длительности исследований.

Стандартные исследования канцерогенности и генотоксичности не требуются, за исключением туморогенного потенциала готового лекарственного препарата.

Необходимо изучить иммуногенный и иммунотоксический потенциал.

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 регистрационного досье.

17.5.1. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам.

17.5.1.1. Специальные требования настоящего раздела являются дополнительными к требованиям, предъявляемым к модулю 5 регистрационного досье раздела 5 части I настоящего приложения.

17.5.1.2. Если для клинического применения высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимы 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 этого препарата, необходимо представить сведения о таких изделиях.

Необходимо предусмотреть отдельный анализ, направленный на оценку проведенного 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 ходе клинической разработки процесс производства высокотехнологичных лекарственных препаратов 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:

исследования распространения (shedding studies), направленные на изучение экскреции генотерапевтических лекарственных препаратов;

исследования биораспределения;

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:

возникновение векторов, способных к репликации;

возникновение новых штаммов;

реассортация существующих геномных последовательностей;

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 активной биомолекулы, необходимо по возможности описать фармакокинетические свойства (в

частности 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:

распределение и приживление после введения;

эктопическое приживление;

онкогенную трансформацию и соответствие свойствам соответствующей линии клеток (тканей).

17.5.4. Особые требования к препаратам тканевой инженерии.

17.5.4.1. Фармакокинетические исследования.

Если стандартные фармакокинетические исследования для препаратов тканевой инженерии не значимы, в ходе клинической разработки необходимо изучить биораспределение, персистенцию и деградацию их компонентов.

17.5.4.2. Фармакодинамические исследования.

Дизайн фармакодинамических исследований должен основываться на особенностях 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.

При исследовании безопасности препаратов тканевой инженерии следует руководствоваться требованиями, указанными в разделе 17.5.3.3 настоящего приложения.

Приложение N 2
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМЫ ЗАЯВЛЕНИЙ О РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ПРИВЕДЕНИИ В СООТВЕТСТВИЕ С ТРЕБОВАНИЯМИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА И ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

(форма)

I. ЗАЯВЛЕНИЕ
о регистрации лекарственного препарата
(приведении регистрационного досье лекарственного препарата
в соответствие с требованиями Евразийского
экономического союза)

Дата поступления заявления "__" _____ 20__ г.	N _____
Торговые наименования лекарственного препарата	
Активные фармацевтические субстанции	
Дозировки 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 в регистрационное досье.

Я согласен, что в случае непредставления в течение 90 дней документов и данных, необходимых для восполнения регистрационного досье, 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 права третьих лиц на интеллектуальную собственность (подпункты 4.3 и 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 прилагается (подпункт 4.1 приложения к настоящему заявлению).

От имени заявителя

_____

(подпись)

_____

(фамилия, имя, 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	
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	
иные государства - члены Евразийского экономического союза для подачи заявки (при наличии)	

торговые наименования в государствах признания (в случае отличия торгового наименования от наименования, зарегистрированного в референтном государстве и (или) государствах признания (если применимо))	

1.1.2. Заявление подано по децентрализованной процедуре:

идентификационный номер заявки	
референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
государства признания для подачи заявки	
торговые наименования в государствах признания (в случае отличия торгового наименования от наименования в референтном государстве и (или) государствах признания (если применимо))	

1.1.3. Заявление подано с целью приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза по процедуре взаимного признания:

референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
дата регистрации	
номер регистрационного удостоверения	
копия регистрационного удостоверения	
идентификационный номер заявления на приведение регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза	
государства - члены Евразийского экономического союза, в которых 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 представления 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 едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза или в соответствующих национальных реестрах государств - членов Евразийского экономического союза отсутствуют.

известное АФС

Примечание. Сведения об АФС в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза или в соответствующих национальных реестрах государств - членов Евразийского экономического союза 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, государства - члены Евразийского экономического 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, государства - члены Евразийского экономического союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
привести обоснования использования референтного препарата при его отличии от оригинального препарата	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам по выбору референтного лекарственного препарата	

Примечание. 1. Раздел необходимо заполнять для каждого лекарственного препарата, который использовался в исследованиях эквивалентности.

2. При заполнении заявления в поле "оригинальный препарат" указывается информация об оригинальном препарате, воспроизведенной копией которого является лекарственный препарат. В поле "референтный препарат" указывается информация о препарате, который использовался для подтверждения эквивалентности. В случае совпадения информации о референтном и оригинальном препарате соответствующая информация дублируется.

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, государства - члены Евразийского экономического союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

Референтный биологический лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государства - члены Евразийского экономического союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	

наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам по выбору референтного лекарственного препарата	
различия по сравнению с референтным биологическим лекарственным препаратом (если имеются):	различия в исходных материалах различия в производственном процессе другие показания к применению различия в лекарственной форме другие дозировки (количественные изменения АФС) другой способ введения другие отличия: _____ _____

Примечание. При заполнении заявления в поле "оригинальный биологический лекарственный препарат" указывается информация об оригинальном препарате, биоаналогом которого является подаваемый на регистрацию лекарственный препарат. В поле "референтный препарат" указывается информация о препарате (препаратах), использованном (использованных) для подтверждения биоаналогичности. В случае совпадения информации о референтном и оригинальном препарате соответствующая информация дублируется.

ГИБРИДНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Оригинальный лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государства - члены Евразийского экономического союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	
различия по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом:	изменения активной фармацевтической субстанции другая лекарственная форма другие дозировки (количественные изменения АФС) другой способ введения другая фармакокинетика (включая другую биодоступность); другое показание к применению другие отличия: _____ _____

Примечание. При заполнении заявления в данном поле указывается информация об оригинальном препарате, гибридной копией которого является лекарственный препарат. Указанное поле заполняется вне зависимости от наличия оригинального препарата на фармацевтическом рынке.

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, государства - члены Евразийского экономического 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, который зарегистрирован в референтном государстве _____ и в который вносятся
(наименование государства)
соответствующие изменения:

торговое наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации	
номер регистрационного удостоверения	

ОРФАННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Присвоен ли лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата в государствах - членах Евразийского экономического союза или за его пределами

нет	в процессе рассмотрения	да

дата	
номер регистрационного удостоверения орфанного лекарственного препарата	

государства - члены Евразийского экономического союза и/ или иные государства, присвоившие данному лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата	

Отказано в присвоении статуса орфанного лекарственного препарата:

дата	
номер решения	
заявление на присвоение статуса отозвано	
дата	

Копия документа, подтверждающего присвоение лекарственному препарату статуса орфанного препарата (при наличии) (подпункт 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	

Примечание. Только одно наименование должно быть приведено в таком порядке: международное непатентованное наименование (далее - МНН) <*>, наименование по Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеям государств-членов (или основным фармакопеям в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического 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, применяемой в Евразийском экономическом союзе)

лекарственная форма	
дозировки или концентрации	
2.2.2. Путь введения (используйте перечень стандартных терминов номенклатуры лекарственных форм)	
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)	

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

	по рецепту
2.3.1. Предлагаемая категория отпуска:	без рецепта
	в условиях стационара

2.4. Держатель регистрационного удостоверения

2.4.1. Держатель регистрационного удостоверения:

наименование юридического лица	
юридический адрес	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

2.4.2. Представитель держателя регистрационного удостоверения (лицо, выступающее от имени держателя регистрационного удостоверения, - заявитель):

наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица	
номер телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

При заполнении данного пункта приложите доверенность на совершение юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения (подпункт 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 подпункте 2.4.2 настоящего заявления:

фамилия, имя, отчество представителя заявителя или наименование юридического лица	
юридический адрес юридического лица	
страна	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

При заполнении данного пункта приложите доверенность (подпункт 4.1 приложения к настоящему заявлению).

2.4.4. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения, ответственное за фармаконадзор в государствах - членах Евразийского экономического союза:

фамилия, имя, отчество уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор	
наименование юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
юридический адрес юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	

государство	
номера круглосуточного телефона и факса	
адрес электронной почты	

_____

Укажите место регистрации и фактическое место жительства уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор.

реквизиты мастер-файла фармаконадзора: номер: адрес местонахождения:

2.4.5. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения в государстве - члене Евразийского экономического союза для осуществления фармаконадзора, если оно отличается от указанного в пункте 2.4.4 настоящего заявления:

фамилия, имя, отчество уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор	
наименование юридического лица (держателя регистрационного удостоверения)	
адрес юридического лица	
государство	
номера круглосуточного телефона и факса	
адрес электронной почты	

Укажите место регистрации и фактическое место жительства контактного лица по фармаконадзору в государстве - члене Евразийского экономического союза, номер его телефона.

2.5. Производитель лекарственного препарата

2.5.1. Производитель, который отвечает 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	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

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	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

2.5.3. Организация, ответственная за работу с рекламациями в рамках Евразийского экономического союза (для каждого государства (при наличии))

наименование юридического лица	
местонахождение юридического лица	
страна	
номера круглосуточного телефона и факса	
адрес электронной почты	

2.5.4. Производитель лекарственного препарата и производственные площадки

Все производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата (включая растворители) с указанием стадий производственного процесса:

наименование стадии производственного процесса <*>, наименование юридического лица <*>	
адрес места осуществления деятельности <*>	
государство <*>	
номер телефона и факса (при наличии) <*>	
адрес электронной почты <*>	

<*> 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 Евразийского экономического союза уполномоченным органом государства - члена Евразийского экономического союза:

нет	да

Если да, укажите:

дата последней инспекции	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
категория проверяемых лекарственных препаратов и АФС	
заключение	соответствует: нет да

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики уполномоченным органом другого государства:

нет	да

Если да, укажите:

дата последней инспекции	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
категория проверяемых лекарственных препаратов и АФС	
заключение	соответствует: нет да

2.5.5. Производитель 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	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

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 Евразийского экономического союза уполномоченным органом государства-члена Евразийского экономического 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 уполномоченным органом другого государства:

нет	да

Если да, укажите:	
дата последней инспекции	
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку	
вид инспекции	
номер документа о соответствии	
заключение	соответствует: 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 исследованию для определения биодоступности и (или) биоэквивалентности, или которые привлекались для валидации процессов производства препаратов крови

Для каждой контрактной исследовательской организации укажите, где проводились аналитические испытания и 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	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

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:

N	Наименование АФС	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Статья (монография)
N	Наименование вспомогательных веществ	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Статья (монография)

Примечание. Только одно наименование для каждого АФС необходимо указать в такой последовательности: МНН <*>, наименование по Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеям государств - членов Евразийского экономического союза (или основным фармакопеям в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза), общепринятое или группировочное наименование, научное (химическое) название.

<*> Наименование АФС необходимо указывать по его рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения МНН с указанием его солей или гидратной формы, если необходимо.

Сведения об избытке указывать в столбцах о составе не допускается, их необходимо изложить ниже:

активные фармацевтические субстанции	
вспомогательные вещества	

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	Номер сертификата соответствия Европейской фармакопеи относительно ТГЭ <3> (при наличии)
	АФС	ВВ <1>	Р <2>				
1							
2							
3							
...							

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 регистрационном 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:

нет	да

Сделайте необходимую ссылку.

3. Другие сведения

3.1. Охраняются ли интеллектуальные права на лекарственный препарат патентами, действующими на территории государства-члена Евразийского экономического 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 (приведения регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями актов, составляющих право Евразийского экономического союза), имеющих патент, выданный в соответствии с законодательством государства - члена Евразийского экономического союза, заявитель подает заверенную им копию такого патента или лицензионного соглашения, которое дает право на производство и продажу зарегистрированного лекарственного препарата. Заявители представляют 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 государствах - членах Евразийского экономического 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 Евразийского экономического союза свидетельства о регистрации товарного знака.

Если заявитель не является правообладателем, то приложить заверенную заявителем копию лицензионного договора или подтверждение 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 государствах - членах Евразийского экономического союза:

нет	да

Если да:	
государство-член	
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:

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.

нет	да

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. Копии действующих патентов на территории государств - членов Евразийского экономического союза в отношении регистрируемого лекарственного препарата.

4.4. Письменное подтверждение заявителя, что регистрация лекарственного препарата не нарушает прав третьих лиц на интеллектуальную собственность.

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 правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Комиссией 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).

II. ЗАЯВЛЕНИЕ
о перерегистрации лекарственного препарата

Дата поступления заявления "__" _____ 20__ г.	N _____
Торговые наименования лекарственного препарата	
Активные фармацевтические субстанции	
Дозировки или концентрации	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения	
Заявитель	
Представитель заявителя	
Данные регистрационного удостоверения	
номер регистрационного удостоверения	
дата регистрации	
номер нормативного документа по качеству	

Я гарантирую достоверность и несу ответственность за информацию, содержащуюся в представленных документах и данных, включенных в регистрационное досье.

Я согласен, что в случае непредставления в течение 30 дней документов и данных, необходимых для восполнения регистрационного досье, 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 права третьих лиц на интеллектуальную собственность (подпункты 5.3 и 5.4 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 прилагается (подпункт 5.1 приложения к настоящему заявлению).

От имени заявителя

_____

(подпись)

_____

(фамилия, имя, 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	
копия регистрационного удостоверения	
идентификационный номер заявки	
иные государства - члены Евразийского экономического союза для подачи заявки (при наличии)	
торговые наименования в государствах признания (в случае отличия торгового наименования от зарегистрированного в референтном государстве)	

1.1.2. Заявление подано по децентрализованной процедуре:

идентификационный номер заявки	
референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
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

N	Дата представления	Дата утверждения изменения	Тип изменения (вид процедуры), краткое описание изменения
...			

В случае представления 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 едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза или в соответствующих национальных реестрах государств - членов Евразийского экономического союза отсутствуют.	
известная АФС	
Примечание. Сведения об АФС в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза или в соответствующих национальных реестрах государств - членов Евразийского экономического союза 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, государства - члены Евразийского экономического 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, государства - члены Евразийского экономического союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
привести обоснования использования референтного препарата при его отличии от оригинального препарата	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам 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, государства - члены Евразийского экономического союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

Референтный биологический лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	

держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государства - члены Союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам по вопросу выбора референтного лекарственного препарата	
различия по сравнению с референтным биологическим лекарственным препаратом (при наличии):	различия в исходных материалах различия в производственном процессе другие показания к применению различия в лекарственной форме другие дозировки (количественные изменения АФС) другой способ 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 другие дозировки (количественные изменения АФС) другой способ 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, государства - члены Евразийского экономического 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 Евразийского экономического союза или за его пределами

нет	в процессе рассмотрения	да

дата	
номер регистрационного удостоверения орфанного лекарственного препарата	
государства - члены Евразийского экономического союза и (или) иные государства, присвоившие данному лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата	

Отказано в присвоении статуса орфанного лекарственного препарата:

дата	
номер решения	
заявление на присвоение статуса отозвано	
дата	
копия документа, подтверждающего присвоение лекарственному препарату статуса орфанного препарата (при наличии) (подпункт 5.2 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	

Примечание. Только одно наименование должно быть приведено в таком порядке: международное непатентованное наименование (далее - МНН) <*>, наименование по Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеи государств - членов (или основные фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза, утверждаемой Евразийской экономической комиссией), 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, применяемой в Евразийском экономическом союзе)

лекарственная форма	
дозировки или концентрации	
3.2.2. Путь введения (используйте перечень стандартных терминов номенклатуры лекарственных форм)	
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)	

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

	по рецепту
3.3.1. Предлагаемая категория отпуска:	без рецепта
	в условиях стационара

3.4. Держатель регистрационного удостоверения

3.4.1. Держатель регистрационного удостоверения:

наименование юридического лица,	
юридический адрес	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

3.4.2. Представитель держателя регистрационного удостоверения (лицо, выступающее от имени держателя регистрационного удостоверения, - заявитель):

наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

При заполнении данного пункта приложите доверенность на совершение юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения (подпункт 5.1 приложения к настоящему заявлению).

3.4.3. Представитель заявителя (лицо, выступающее от имени заявителя) после регистрации лекарственного препарата, если они отличаются от определенных в подпункте 3.4.2 настоящего заявления:

фамилия, имя, отчество представителя заявителя или наименование юридического лица	
юридический адрес юридического лица	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

При заполнении данного пункта приложите доверенность (подпункт 5.1 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)	
государство	
номера круглосуточных телефона и факса	
адрес электронной почты	

Укажите место регистрации и фактическое место жительства уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор

мастер-файл фармаконадзора: номер: адрес местонахождения:

3.4.5. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения в государстве - члене Евразийского экономического союза для осуществления фармаконадзора, если оно отличается от указанного в подпункте 3.4.4 настоящего заявления:

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 Евразийского экономического союза для осуществления фармаконадзора, номер его телефона.

3.5. Производитель лекарственного препарата

3.5.1. Производитель, который отвечает 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	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

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	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

3.5.3. Организация, ответственная за работу с рекламациями в рамках Евразийского экономического союза (для каждого государства-члена - при наличии)

наименование юридического лица	

местонахождение юридического лица	
государство	
номера круглосуточных телефона и факса	
адрес электронной почты	

3.5.4. Производитель лекарственного препарата и производственные площадки:

Все производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата (включая растворители) с указанием стадии производственного процесса

наименование стадии производственного процесса <*>, наименование юридического лица <*>	
адрес места осуществления деятельности <*>	
государство <*>	
номера телефона и факса (при наличии) <*>	
адрес электронной почты <*>	

<*> 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 Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, уполномоченным органом (организацией) государства - члена Евразийского экономического союза:		
нет	да	
Если да, укажите:		
дата последней инспекции		
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку		
вид инспекции		
категория проверяемых лекарственных препаратов и АФС		
заключение	соответствует: нет	да

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики уполномоченным органом (организацией) другого государства:		
нет	да	
Если да, укажите:		
дата последней инспекции		
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку		
вид инспекции		
категория проверяемых лекарственных препаратов и АФС		
заключение	соответствует: нет	да

3.5.5. Производитель 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	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	

адрес электронной почты	

Для каждой АФС приложите заявление уполномоченного лица производителя согласно подпункту 5.5 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 надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза уполномоченным органом государства - члена Евразийского экономического союза:		
нет	да	
Выдан ли сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи для АФС:		
нет	да	
Если да:		
наименование активной фармацевтической субстанции		
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 уполномоченным органом (организацией) другого государства:		
нет	да	
Если да, укажите:		
дата последней инспекции		
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку		
вид инспекции		
номер документа о соответствии		
заключение	соответствует: 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 регистрационном 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 исследованию для определения биодоступности и (или) биоэквивалентности, или которые привлекались для валидации процессов производства препаратов крови

Для каждой контрактной исследовательской организации укажите, где проводилась аналитические испытания и 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	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

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:

N	Наименование АФС <*>	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Статья (монография)
N	Наименование вспомогательных веществ	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Статья (монография)

Примечание. <*> Только одно наименование для каждого АФС необходимо указать в такой последовательности: МНН, наименование по Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеям государств - членов Евразийского экономического союза (или основные фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза), общепринятое или группировочное наименование, научное (химическое) название.

<**> Наименование АФС необходимо указывать по его рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения МНН с указанием его солей или гидратной формы, если необходимо.

Сведения об избытке указывать в столбцах о составе не допускается, их необходимо изложить ниже:

активные фармацевтические субстанции	
вспомогательное 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							
....							

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 (заявления)			
дата подачи заявления (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:

нет	да

Сделайте необходимую ссылку.

4. Другие сведения

4.1. Охраняются ли интеллектуальные права на лекарственный препарат патентами, действующими на территории государства - члена Евразийского экономического 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 Евразийского экономического союза выдан патент, заявитель подает заверенную им копию действующего патента на территории государства - члена Евразийского экономического союза или лицензионного соглашения, которое дает право на производство и продажу зарегистрированного лекарственного препарата. Заявители представляют 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 государствах - членах Евразийского экономического 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 Евразийского экономического союза свидетельства о регистрации товарного знака.

Если заявитель не является правообладателем, то приложить заверенную заявителем копию лицензионного договора или подтверждение 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

4.4. Была ли проведена предварительная научная консультация относительно данного лекарственного препарата в государствах - членах Евразийского экономического союза:

нет	да
Если да:	
государство - член Евразийского экономического 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:	
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 документа, подтверждающего орфанный статус лекарственного препарата.

5.3. Копии действующих патентов на территории государств - членов Евразийского экономического союза в отношении регистрируемого лекарственного препарата.

5.4. Письменное подтверждение заявителя, что регистрация лекарственного препарата не нарушает прав третьих лиц на интеллектуальную собственность.

5.5. Копия действующего на территории государства - члена Евразийского экономического союза свидетельства о регистрации товарного знака.

5.6. Заявление уполномоченного лица по контролю качества о соответствии производства правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического 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).

III. ЗАЯВЛЕНИЕ
о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата

Дата поступления заявления "__" _____ 20__ г.	N _____
Торговые наименования лекарственного препарата	
Активные фармацевтические субстанции	
Дозировки или концентрации	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения	
Заявитель	
Представитель заявителя	
Данные регистрационного удостоверения	
номер регистрационного удостоверения	
дата регистрации	
номер нормативного документа по качеству	

Я гарантирую достоверность и несу ответственность за информацию, содержащуюся в представленных документах и данных, включенных в регистрационное досье.

Я согласен, что в случае непредставления в течение 30 дней документов и данных, необходимых для восполнения регистрационного досье, 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 права третьих лиц на интеллектуальную собственность (подпункты 5.3 и 5.4 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 имени держателя регистрационного удостоверения (подпункт 5.1 приложения к настоящему заявлению).

От имени заявителя

_____

(подпись)

_____

(фамилия, имя, 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	
копия регистрационного удостоверения	
идентификационный номер заявки	
иные государства - члены Евразийского экономического союза для подачи заявки (при наличии)	
торговые наименования в государствах признания (в случае отличия торгового наименования от зарегистрированного в референтном государстве)	

1.1.2. Заявление подано по децентрализованной процедуре:

идентификационный номер заявки	
референтное государство	
торговое наименование в референтном государстве	
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. Вносимые изменения

N	Наименование изменения	Тип изменения	Краткое описание изменения
...			

В случае представления 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 едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза или в соответствующих национальных реестрах государств - членов Евразийского экономического союза отсутствуют.	
известная АФС	
Примечание. Сведения об АФС в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза или в соответствующих национальных реестрах государств - членов Евразийского экономического союза 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, государства - члены Евразийского экономического 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, государства - члены Евразийского экономического союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
привести обоснования использования референтного препарата при его отличии от оригинального препарата	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам 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, государства - члены Евразийского экономического союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

Референтный биологический лекарственный препарат:

наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государства - члены Евразийского экономического союза, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
наличие рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам по вопросу выбора референтного лекарственного препарата	
различия по сравнению с референтным биологическим лекарственным препаратом (при наличии):	- различия в исходных материалах - различия в производственном процессе - другие показания к применению - различия в лекарственной форме - другие дозировки (количественные изменения АФС) - другой способ введения - другие отличия: _____

ГИБРИДНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Оригинальный лекарственный препарат:	
наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государств - членов Евразийского экономического союза, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

Различия по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом:	- изменения активной фармацевтической субстанции - другая лекарственная форма - другие дозировки (количественные изменения АФС) - другой способ 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, государства - члены Евразийского экономического 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 Евразийского экономического союза или за его пределами

нет	в процессе рассмотрения	да
дата		
номер регистрационного удостоверения орфанного лекарственного препарата		
государства - члены Евразийского экономического союза и (или) иные государства, присвоившие данному лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата		

Отказано в присвоении статуса орфанного лекарственного препарата:

дата	
номер решения	
заявление на присвоение статуса отозвано	
дата	
копия документа, подтверждающего присвоение лекарственному препарату статуса орфанного препарата (при наличии) (подпункт 5.2 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	

Примечание. Только одно наименование должно быть приведено в таком порядке: международное непатентованное наименование (далее - МНН) <*>, наименование по Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеи государств - членов (или основные фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза, утверждаемой Евразийской экономической комиссией), 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, применяемой в Евразийском экономическом союзе)

лекарственная форма	
дозировки или концентрации	
3.2.2. Путь введения (используйте перечень стандартных терминов номенклатуры лекарственных форм)	
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)	

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

	по рецепту
3.3.1. Предлагаемая категория отпуска:	без рецепта
	в условиях стационара

3.4. Держатель регистрационного удостоверения

3.4.1. Держатель регистрационного удостоверения:

наименование юридического лица	
юридический адрес	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

3.4.2. Представитель держателя регистрационного удостоверения (лицо, выступающее от имени держателя регистрационного удостоверения - заявитель):

наименование юридического лица или фамилия, имя, отчество физического лица	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

При заполнении данного пункта приложите доверенность на совершение юридически значимых действий от имени держателя регистрационного удостоверения (подпункт 5.1 приложения к настоящему заявлению).

3.4.3. Представитель заявителя (лицо, выступающее от имени заявителя) после регистрации лекарственного препарата, если они отличаются от определенных в подпункте 3.4.2 настоящего заявления:

фамилия, имя, отчество представителя заявителя или наименование юридического лица	
юридический адрес юридического лица	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

При заполнении данного пункта приложите доверенность (подпункт 5.1 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)	
государство	
номера круглосуточных телефона и факса	
адрес электронной почты	

Укажите место регистрации и фактическое место жительства уполномоченного лица держателя регистрационного удостоверения, ответственного за фармаконадзор

мастер-файл фармаконадзора: номер: адрес местонахождения:

3.4.5. Уполномоченное лицо держателя регистрационного удостоверения в государстве - члене Евразийского экономического союза для осуществления фармаконадзора, если оно отличается от указанного в подпункте 3.4.4 настоящего заявления:

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 Евразийского экономического союза для осуществления фармаконадзора, номер его телефона.

3.5. Производитель лекарственного препарата

3.5.1. Производитель, который отвечает 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	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

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	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

3.5.3. Организация, ответственная за работу с рекламациями в рамках Евразийского экономического союза (для каждого государства - члена Евразийского экономического союза (при наличии)

наименование юридического лица	
местонахождение юридического лица	
государство	
номера круглосуточных телефона и факса	
адрес электронной почты	

3.5.4. Производитель лекарственного препарата и производственные площадки:

Все производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата (включая растворители) с указанием стадии производственного процесса

наименование стадии производственного процесса <*>, наименование юридического лица <*>	
адрес места осуществления деятельности <*>	
государство <*>	
номера телефона и факса (при наличии) <*>	
адрес электронной почты <*>	

<*> 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 Евразийского экономического союза уполномоченным органом государства - члена Евразийского экономического союза:		
	нет	да
Если да, укажите:		
дата последней инспекции		
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку		
вид инспекции		

категория проверяемых лекарственных препаратов и АФС		
заключение	соответствует: нет	да

Проводилась ли инспекция площадки на соблюдение требований надлежащей производственной практики уполномоченным органом другого государства:		
нет	да	
Если да, укажите:		
дата последней инспекции		
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку		
вид инспекции		
категория проверяемых лекарственных препаратов и АФС		
заключение	соответствует: нет	да

3.5.5. Производитель 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	
государство	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

Для каждой АФС приложите заявление уполномоченного лица производителя согласно подпункту 5.5 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 надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза уполномоченным органом государства - члена Евразийского экономического союза:	
нет	да
Выдан ли сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи для АФС:	
нет	да
Если да:	
наименование активной фармацевтической субстанции	
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 уполномоченным органом другого государства:		
нет	да	
Если да, укажите:		
дата последней инспекции		
наименование уполномоченного органа, проводившего проверку		
вид инспекции		
номер документа о соответствии		
заключение	соответствует: 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 регистрационном 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 исследованию для определения биодоступности и (или) биоэквивалентности, или которые привлекались для валидации процессов производства препаратов крови

Для каждой контрактной исследовательской организации укажите, где проводилось аналитические испытания и 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	
номера телефона и факса (при наличии)	
адрес электронной почты	

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:

N	Наименование АФС	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Статья (монография)
N	Наименование вспомогательных веществ	Количество (в единицах массы, объема, активности или концентрации и др.)	Единица измерения	Статья (монография)

Примечание. Только одно наименование для каждого АФС необходимо указать в такой последовательности: МНН <*>, наименование по Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеям государств - членов Евразийского экономического союза (или основные фармакопеи в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза), общепринятое или группировочное наименование, научное (химическое) название.

<*> Наименование АФС необходимо указывать по его рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения МНН с указанием его солей или гидратной формы, если необходимо.

Сведения об избытке указывать в столбцах о составе не допускается, их необходимо изложить ниже:

активные фармацевтические субстанции	
вспомогательное 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							
...							

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:	
нет	да

Сделайте необходимую ссылку.

4. Другие сведения

4.1. Охраняются ли интеллектуальные права на лекарственный препарат патентами, действующими на территории государства - члена Евразийского экономического 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 Евразийского экономического союза выдан патент, заявитель подает заверенную им копию действующего патента на территории государства - члена Евразийского экономического союза или лицензионного соглашения, которое дает право на производство и продажу зарегистрированного лекарственного препарата. Заявители представляют 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 государствах - членах Евразийского экономического 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 Евразийского экономического союза свидетельства о регистрации товарного знака.

Если заявитель не является правообладателем, то приложить заверенную заявителем копию лицензионного договора или подтверждение 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 государствах - членах Евразийского экономического союза:

нет	да
Если да:	
государство - член Евразийского экономического 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:	
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 документа, подтверждающего орфанный статус лекарственного препарата.

5.3. Копии действующих патентов на территории государств - членов Евразийского экономического союза в отношении регистрируемого лекарственного препарата.

5.4. Письменное подтверждение заявителя, что регистрация лекарственного препарата не нарушает прав третьих лиц на интеллектуальную собственность.

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 правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией, 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 N 3
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

УКАЗАНИЯ
ПО СОСТАВЛЕНИЮ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ,
СОПРОВОЖДАЮЩЕГО ЗАЯВЛЕНИЕ НА РЕГИСТРАЦИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Проект нормативной документации по контролю качества (далее - НД) должен включать 8 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 страны;

поле для указания номера НД (указывается в виде номера регистрационного удостоверения, выданного референтным государством и даты регистрации в формате ДД.ММ.ГГГГ, которая указывается через дефис);

гриф согласования.

2. Состав лекарственного препарата приводят в соответствии с разделом 3.2.P.5.1 модуля 3 регистрационного досье (без указания 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 3 столбцов:

перечень всех показателей качества;

нормы (допустимые пределы);

ссылки на методы испытаний.

Показатели качества следует устанавливать в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Фармакопеи Евразийского экономического союза (далее - Союз) на лекарственные формы с учетом особенностей конкретной лекарственной формы лекарственного препарата в зависимости от природы фармацевтической субстанции и в соответствии с настоящим документом.

Наименование показателей качества в спецификации указывается в соответствии с Фармакопеей Евразийского экономического союза.

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) осуществляется в соответствии с разделом 3.2.P.5.2 модуля 3 регистрационного досье.

5. В разделе НД "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 НД "Маркировка" дается ссылка на раздел 1.3.2 модуля 1 регистрационного досье.

7. Условия хранения.

8. Срок годности (хранения).

Приложение N 4
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ТРЕБОВАНИЯ К ФОРМАТУ И РАСПОЛОЖЕНИЮ ДОКУМЕНТОВ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В ФОРМАТЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА (ОТД)

I. Перечень документов в модулях регистрационного досье лекарственного препарата

N п/п	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) оплату сбора за регистрацию (пошлину) в случае и порядке, установленных в соответствии с законодательством государства - члена Евразийского экономического союза, осуществляющего регистрацию <*>

1.2.3.	копия сертификата на лекарственный препарат (заверенная в установленном порядке) согласно формату, рекомендованному ВОЗ, 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, выданного уполномоченным органом при регистрации лекарственного препарата в стране-производителе или в стране-держателе регистрационного удостоверения (при наличии)
1.2.5.	заключение (рекомендация) уполномоченного органа (уполномоченной организации) государства - члена Евразийского экономического союза по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата в государстве - члене Евразийского экономического 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, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка:
1.3.1.	проекты общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), составленные в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза на русском языке
1.3.2.	макеты первичной (внутренней) и вторичной (потребительской), промежуточной упаковок, составленные в соответствии с требованиями актов органов Евразийского экономического союза на русском языке. Макеты промежуточной упаковки, этикеток, стикеров представляются при наличии
1.3.3.	результаты пользовательского тестирования текста инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) (при наличии)
1.3.4.	заверенные держателем регистрационного удостоверения копии общей характеристики лекарственного препарата с датой последнего пересмотра, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), 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 его обращение на рынке этих стран было приостановлено, 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 Евразийского экономического союза или Европейской фармакопеи по губчатой энцефалопатии или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья в случае использования фармацевтических субстанций животного происхождения (если применимо)
1.5.2.	письмо держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции с обязательством сообщать о всех изменениях производителю лекарственного препарата и уполномоченному органу государства - члена Евразийского экономического союза, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены в мастер-файл фармацевтической субстанции (нотариально заверенная копия 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 Евразийского экономического 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 страны-производителя (при наличии)
1.5.6.	копия сертификата на мастер-файл вакцинного антигена, выданного уполномоченным органом страны-производителя (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 Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, выданного уполномоченным органом государства - члена Евразийского экономического союза заверенные в установленном порядке копии действующих документов, подтверждающих соответствие производителя требованиям надлежащей производственной практики, выданные уполномоченными органами страны (стран), в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства), и (или) иным уполномоченным органом, и при наличии представить адрес сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия требованиям надлежащей производственной практики (например, EudraGMP) в информационно-телекоммуникационной сети "Интернет" (если применимо)
1.6.2.	заверенные в установленном порядке копии действующего разрешения (лицензии) на производство (включая приложения к ним), выданного уполномоченным органом страны, в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства)
1.6.3.	заверенные в установленном порядке копии отчетов инспекции производственной площадки (производственных площадок на разные этапы производства) на соответствие надлежащей производственной практике, проведенной (проведенных) уполномоченным органом страны-производителя или иным уполномоченным органом в течение последних 3 лет с даты подачи заявления, 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 надлежащей производственной практики, если держатель регистрационного удостоверения не участвует в производстве лекарственного препарата (при наличии)
1.6.5.	заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между контрактной производственной площадкой и производителем по вопросам соблюдения требований надлежащей производственной практики, в случаях, когда весь процесс или один из этапов производства лекарственного препарата осуществляется на контрактной производственной площадке (если применимо)
1.6.6.	сведения о любых регуляторных мерах, принятых уполномоченным органом, осуществлявшим инспектирование в течение последних 3 лет по результатам инспекций (с даты подачи заявления) 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 Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, 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 осуществляются 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 3 года (если применимо)
1.6.9.	согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией
1.6.10.	заверенная заявителем копия основного досье (мастер-файла) 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 (краткое резюме) о специалисте, подготовившем резюме по качеству
1.7.2.	информация (краткое резюме) о специалисте, подготовившем резюме по доклиническим данным
1.7.3.	информация (краткое резюме) 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 (если применимо)
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 Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией
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 (если применимо)
1.10.	Информация относительно фармаконадзора заявителя в государстве - члене Евразийского экономического союза
1.10.1.	мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Евразийского экономического союза или краткая 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 Евразийского экономического союза
1.10.3.	план управления рисками на лекарственный препарат, заявляемый на регистрацию в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (если применимо)
1.10.4.	документы, заверенные надлежащим образом, подтверждающие наличие взаимодействия, обеспечивающего надлежащее выполнение несколькими юридическими лицами всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения (если применимо)
1.11.	Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака (при наличии)
МОДУЛЬ 2. РЕЗЮМЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА	
2.1.	Содержание модулей 2 - 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
3.2.	Основные сведения
3.2.S.	Активная фармацевтическая субстанция (АФС), для лекарственных препаратов, содержащих несколько активных (действующих) веществ, информация представляется 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 наименовании 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
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.	Производители
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.	Спецификации

3.2.P.5.2.	Аналитические методики. Проект нормативного документа по качеству, подготовленный в соответствии с рекомендациями, утверждаемыми Евразийской экономической 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 спецификаций
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 об 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
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, эмбриофетальное 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 и др.
4.3.	Копии использованных литературных источников
МОДУЛЬ 5. ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ	
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

<*> Документы представляются при отсутствии в законодательстве государства - члена Евразийского экономического союза запрета на истребование у заявителя документов, которые находятся в распоряжении или могут быть получены уполномоченным органом самостоятельно.

<**> Минимальный объем сведений, необходимый для представления в разделе 3.2.S. Если отдельные виды документов не включаются в досье, в соответствующем разделе необходимо представить обоснование. Для препаратов животного происхождения в разделе 3.2.S необходимо представить следующие дополнительные сведения: данные о виде, возрасте, рационе 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).

<***> До принятия рекомендаций Евразийской экономической комиссии проект нормативного документа по качеству лекарственного препарата подготавливается в соответствии с руководствами референтного государства, в которое подается заявление на регистрацию лекарственного препарата.

Примечание.

Если Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией, не установлено иное, представляются документы, заверенные заявителем. Документы регистрационного досье представляются на русском языке или с переводом на русский язык в соответствии с указаниями, приведенными в части II настоящего документа. Допускается представление документа раздела 1.6.3 модуля 1, а также документов модулей 3 - 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 об 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 об 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 представление мастер-файла по фармаконадзору на английском языке с обязательным переводом на русский язык краткой характеристики системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, плана управления рисками на английском языке с обязательным переводом резюме на русский язык.

II. Примерный перечень документов, представляемых в модулях регистрационного досье для разных видов лекарственных препаратов

Настоящий Перечень является вспомогательным по отношению к части I настоящего документа и приводит в табличном виде информацию о примерной комплектности регистрационного досье лекарственного препарата для отдельных видов лекарственных препаратов.

При формировании регистрационного досье и проведении оценки его комплектности следует в первую очередь руководствоваться указаниями, приведенными в части I настоящего документа и в приложении N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, а также необходимым объемом выполнения доклинических и клинических исследований при разработке лекарственного препарата, указанным в Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе и Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

Номер части модуля	Лекарственный препарат								
	оригинальный	воспроизведенный	гибридный	биоаналогичный	вакцины (сыворотки)	гомеопатический	гомеопатический (упрощенное досье)	растительный	растительный (упрощенное досье)
МОДУЛЬ 1. АДМИНИСТРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ									
1.0.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.2.									
1.2.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.2.2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.2.3.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-
1.2.4	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-
1.2.5.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-
1.2.6.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-
1.3.									
1.3.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.3.2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.3.3.	(+)		(+)						
1.3.4.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1.4.									
1.4.1	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1.5.									
1.5.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.5.2.	+	+	+	+	+	+	-	+	+
1.5.3.	+	+	+	+	+	_	-	-	-
1.5.4.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	-	(+)	(+)
1.5.5.	(+)	-	-	(+)	(+)	(+)	-	-	-
1.5.6.	(+)	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-
1.6.									
1.6.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.6.2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.6.3.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1.6.4.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+/)
1.6.5.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.6.6.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
1.6.7.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.6.8.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.6.9.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.6.10.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.6.11.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.7.									
1.7.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.7.2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.7.3.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.8.									
1.8.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.8.2.	+	+	+	+	+	+	-	+	-
1.8.3.	+	+	+	+	+	+	-	+	-
1.8.4.	+	+	+	+	+	+	-	+	-
1.9.									
1.9.1.	+	+	+	+	+	-	-	-	-
1.10.									
1.10.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.10.2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.10.3.	+	-	+	+	+	-	-	-	-
1.10.4.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.11.		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
МОДУЛЬ 2. РЕЗЮМЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА									
2.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+

2.2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.3.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.4.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.5.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.6.									
2.6.1.	+	-	-	+	+	-	-	+	-
2.6.2.	+	-	-	+	+	-	-	+	-
2.6.3.	+	-	-	+	-	-	-	-	-
2.6.4.	+	-	-	+	-	-	-	-	-
2.6.5.	+	-	-	+	+	+	-	+	-
2.6.6.	+	-	+	+	+	+	-	+	-
2.7.									
2.7.1.	+	+	+	+	-	-	-	+	-
2.7.2.	+	-	+	+	-	-	-	+	-
2.7.3.	+	-	-	+	+	+	-	+	-
2.7.4.	+	-	-	+	+	+	-	+	-
2.7.5.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.7.6.	+	-	+	+	+	+	-	+	-
МОДУЛЬ 3. КАЧЕСТВО									
3.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.S.									
3.2.S.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.S.2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.S.3.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.S.4.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.S.5.	+	+	+	+	+	+	-	+	+
3.2.S.6.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.S.7.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.P.									
3.2.P.1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.P.2.	+	+	+	+	+	-	-	-	-
3.2.P.3.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.P.4.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.P.5.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.P.6.									
3.2.P.7.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.P.8.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.2.A.	+	+	+	+	+	+	-	+	+
3.2.A.1.	+	+	+	+	+	+	-	+	+
3.2.A.2.	+	+	+	+	+	(+)	-	(+)	(+)
3.2.A.3.	+	+	+	+	+	(+)	-	(+)	(+)
3.2.R.	+	+	+	+	+	+	-	+	+
3.3.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
МОДУЛЬ 4. ОТЧЕТЫ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЯХ									
4.1.	+	+	+	+	+	+	-	+	-
4.2.									
4.2.1.	+	-	-	+	+	-	-	+	-
4.2.2.	+	-	-	+	-	-	-	-	-
4.2.3.	+	-	+	+	+	+	-	+	-
4.3.	+	+	+	+	+	+	-	+	+
МОДУЛЬ 5. ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ									
5.1.	+	+	+	+	+	+	-	+	-
5.2.	+	+	+	+	+	+	-	+	-
5.3.									
5.3.1.	+	+	+	+	-	-	-	+	-
5.3.2.	+	-	+	+	-	-	-	-	-
5.3.3.	+	-	+	+	-	-	-	-	-
5.3.4.	+	-	+	+	+	-	-	+	-
5.3.5.	+	-	-	+	+	+	-	+	-
5.3.6.	+	+	+	+	+	+	-	+	-

5.3.7.	+	+	+	+	+	+	-	+	-
5.4.	+	+	+	+	+	+	-	+	+

Примечание. Используемые обозначения:

"+" - документ предоставляется в соответствии с указаниями, приведенными в части I настоящего приложения в обязательном порядке или при необходимости;

"(+)" - документ представляется при наличии;

"-" - документ не предоставляется.

Приложение N 5
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

СТРУКТУРА
ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

I. Цель

Настоящий документ представляет собой согласованный государствами - членами Евразийского экономического союза (далее соответственно - государства-члены, Союз) общий формат представления должным образом структурированного общего технического документа (далее - ОТД) регистрационных досье, подаваемых уполномоченным органам государств-членов.

Общий формат технической документации существенно сокращает время и ресурсы, затрачиваемые на составление регистрационных досье на лекарственные препараты для медицинского применения, и облегчает электронное представление документов в формате общего технического документа (далее - эОТД).

При стандартизации общих элементов документации упрощаются регуляторная экспертиза и взаимодействие с заявителем. Кроме того, облегчается обмен регуляторной информацией между уполномоченными органами государств-членов.

II. Сфера применения

В настоящем документе рассматривается главным образом организация сведений, подлежащих подаче в составе регистрационных досье на новые лекарственные препараты (включая биотехнологические лекарственные препараты).

В настоящем документе отсутствуют разъяснения, результаты каких исследований необходимо представить. Настоящий документ лишь указывает на надлежащий формат представления полученных данных. Заявители не вправе изменять принципиальную организацию ОТД, описанную в настоящем документе. Однако в доклинических и клинических резюме заявители вправе изменить отдельные форматы, если этого требует оптимальное представление технических сведений в целях содействия пониманию и оценке результатов.

III. Общие принципы

В целях содействия эксперту при проведении экспертизы основных данных и помощи ему в быстрой ориентации в содержимом регистрационного досье на протяжении всего ОТД представление сведений должно быть недвусмысленным и прозрачным. Границы текста и таблиц должны позволять напечатать документ на бумаге формата А4. Левая граница должна быть достаточно большой, чтобы не повредить сведения при их прошивании (например, левая граница - 3 см, правая граница - 1,5 см, верхняя и нижняя границы - 2 см). Стиль и кегль шрифта текста и таблиц должны быть достаточно большими, чтобы обеспечивать читаемость, даже после ксерокопирования. Для повествовательного текста рекомендуется использовать шрифт Times New Roman, 12 шрифт. Каждая страница должна быть пронумерована в соответствии с разъяснительным документом (см. дополнение к настоящему документу). Сокращения и аббревиатуры следует расшифровывать при их первом упоминании в каждом модуле. Ссылки следует приводить в соответствии с действующей редакцией Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, Международного комитета редакторов медицинских журналов (далее - МКРМЖ) (Первая редакция Единых требований к рукописям, подаваемым в биомедицинские журналы, была утверждена Ванкуверской группой и опубликована в 1979 г.).

IV. Организация общего технического документа

ОТД состоит из 5 модулей. Модуль 1 специфичен для государств-членов. Модули 2 - 5 являются общими для всех регионов. Соответствие настоящему документу должно обеспечивать представление этих 4 модулей в приемлемом для уполномоченных органов государств-членов формате.

Модуль 1. Административные сведения и информация о назначении.

Данный модуль должен содержать документы, специфичные для государств-членов, например, формы заявлений или предлагаемую информацию о применении в государствах-членах. Содержание и формат этого модуля описаны в приложении N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее - Правила).

Модуль 2. Резюме ОТД.

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 следующих разделов в указанном порядке:

содержание ОТД;

введение к ОТД;

сводное резюме по качеству;

доклинический обзор;

клинический обзор;

доклинические повествовательные и табличные резюме;

клинический обзор.

Описание этих резюме приведено в приложении N 1 к Правилам.

Модуль 3. Качество.

Сведения о качестве необходимо представить в структурированном формате в соответствии с приложением N 1 к Правилам.

Модуль 4. Отчеты о доклинических исследованиях.

Отчеты о доклинических исследованиях необходимо представить в порядке, описанном в приложении N 1 к Правилам.

Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях.

Отчеты об исследованиях у человека и связанные сведения необходимо представить в порядке, описанном в приложении N 1 к Правилам.

Далее представлена общая организация ОТД (эОТД).

V. СХЕМАТИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ОТД

Рисунок (не приводится)

VI. ОРГАНИЗАЦИЯ ОТД 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 ОТД

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. Разъяснение по расположению документов регистрационного досье

1. Определение документа

При представлении документов на бумажном носителе под документом понимается множество страниц, последовательно пронумерованных и отделенных от других документов разделителем (см. раздел "Нумерация и разделение документов" в приложении N 4 к Правилам). Документ можно приравнять к файлу при представлении на электронном носителе. Детализация при представлении документов на бумажном и (или) электронном носителях должна быть одинаковой, однако при обновлении бумажного досье до электронного могут потребоваться определенные изменения в детализации в связи с непрерывным управлением жизненным циклом. При представлении документов на электронном носителе новый файл должен начинаться в том же месте, в

котором документы отделены разделителями в бумажном досье.

При определении уместности одного или нескольких документов либо 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 <1> #	2.3.S <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 <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 <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. #

<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.

<2> Для каждой фармацевтической субстанции необходимо представить отдельный документ.

<3> Если лекарственный препарат поставляется вместе с растворителями для восстановления, сведения о растворителях необходимо представить в отдельной части документа "P".

<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 <1> #	3.1			
	3.2 #	3.2.S <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 <3> #	3.2.P.1\\\\\\\\\\\\\\	
			3.2.P.2\\\\\\\\\\\\\\	3.2.P.2.1 <4>\\\\\
				3.2.P.2.2 <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.A1\\\\\\\\\\\\\\	

			3.2.A.2\\\\\\\\\\\\\\	
			3.2.A.3\\\\\\\\\\\\\\	
		3.2.R #	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
	3.3 #	По одному файлу на источник <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.\\\\\\\\\\\\\\\\					

<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.

<2> Если лекарственный препарат содержит несколько фармацевтических субстанций, то сведения, требуемые для раздела "S", следует представить в полном объеме для каждой фармацевтической субстанции.

<3> Если лекарственный препарат поставляется вместе с растворителем(ями) для восстановления, сведения о растворителях необходимо представлять в отдельном разделе "P" сообразно обстоятельствам.

<4> Маловероятно, чтобы нижний уровень заголовков, включенных в раздел ОТД по качеству в этом месте, будет представлен отдельными документами или файлами.

<6> Список литературы необходимо включить в содержание.

4. Модуль 4

| | | | | |

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.\\\\\\\\\\\\\\\\

<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 документами. 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.

<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 <1>\\\\\
			5.3.1.2 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.1.3 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.1.4 #	Исследования <1>\\\\\
		5.3.2 #	5.3.2.1 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.2.2 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.2.3 #	Исследования <1>\\\\\
		5.3.3 #	5.3.3.1 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.3.2 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.3.3 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.3.4 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.3.5 #	Исследования <1>\\\\\
		5.3.4 #	5.3.4.1 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.4.2 #	Исследования <1>\\\\\
		5.3.5 <2> #	5.3.5.1 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.5.2 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.5.3 #	Исследования <1>\\\\\
			5.3.5.4 #	Исследования <1>\\\\\
		5.3.6\\\\\		
		5.3.7 #	Исследования <1>\\\\\	
	5.4 #	По одному файлу на источник <3> \\ \\\\\		

Условные обозначения

Представлять документы на этом уровне не допускается. #
Оглавление требуется только для ОТД на бумажном носителе; для еОТД этот элемент не нужен.
На этом уровне допускается представить один документ. &
На этом уровне допускается представить один или несколько документов.\\\\\\\\\\\\\\\\

<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 N 1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, в котором описываются 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.

<2> Если в регистрационное досье включено несколько показаний к применению, данный раздел дублируют для каждого показания.

<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 наименования документа.

Если раздел содержит несколько документов, для такого раздела допускается предусмотреть отдельное содержание (с целью указания хронологии и наименований документов, которые в нем содержаться), например:

разделитель с "3.2.S.4.2. Аналитические методики";

содержание: наименование 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 наименование 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 3-го (например, 2.3.S) или 4-го (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 ОТД 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 N 1 к Правилам. Его следует детализировать лишь до 5-го уровня (например, 3.2.P.2.1). Следует отметить, что приложением N 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 обозначенных в приложении N 1 к 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

наименования подразделов, которые он содержит. Включать эти документы и подразделы в раздел 3.1. "Содержание" не следует.

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 наименования вхождений содержания должны соответствовать наименованиям заголовков и номерам разделов согласно приложению N 1 к Правилам или идентификаторам разделителей (только при подаче досье на бумажном носителе), предпочтительно по их полному наименованию, которые должны позволять с легкостью идентифицировать любые сокращенные наименования, 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 N 1 к 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 C крысам.

Исследование bb-bbb: 6-месячное исследование токсичности при многократном введении препарата C крысам.

Исследование cc-ccc: 30-дневное исследование токсичности при многократном введении препарата C собакам.

Исследование dd-ddd: 6-месячное исследование токсичности при многократном введении препарата C собакам.

4.2.3.3. Генотоксичность.

4.2.3.3.1. In vitro.

Исследование ee-eee: тест Эймса с препаратом C.

и т.д.

3.4. Модуль 5.

В целях идентификации важных компонентов досье (например, 5.3.5.1.1. "Плацебо-контролируемые исследования") содержание модуля 5 должно включать все числовые элементы, перечисленные в приложении N 1 к 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 N 1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического 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 N 6
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА
ПО ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ
(НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЙ

(форма)

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
по оценке результатов доклинических
(неклинических) исследований

_____
(наименование лекарственного препарата,
его лекарственная форма, дозировки)

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: Ф.И.О.: Телефон (факс): Адрес электронной почты:

Доклинический: Ф.И.О: Телефон (факс): Адрес электронной почты:
Клинический: Ф.И.О.: Телефон (факс): Адрес электронной почты:

Список сокращений.

ЭКСПЕРТИЗА ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) АСПЕКТОВ

1. Введение.

1.1. Тип заявки и аспекты разработки.

1.2. Аспекты надлежащей лабораторной практики.

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:

Идентификационный номер исследования	Виды	N	Доза (мг/кг)	Путь введения	Способ анализа	C_{max}	t_{max}	AUC
A								
B								

Идентификационный номер исследования	Виды	N	Доза (мг/кг)	Путь введения	Способ анализа	, el	V_d	Cl_t	F (%)
A									
B									
Примечания а)									
б)									

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)	Неизменное 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:

Идентификационный номер исследования	Виды/пол/количество/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:

Идентификационный номер исследования	Виды/пол/ количество/ группа	Доза/путь введения	Продолжительность	NOEL/NOAEL (мг/кг/день)	Основные результаты

Комментарий эксперта

Токсикокинетика.

Пример таблицы с данными токсикокинетических исследований:

Идентификационный номер исследования	Суточная доза (xx/xx)	AUC у животных (нг x ч/мл) <*>	Животные: Человек XXX Повторная экспозиция
		Рисунки (не приводятся)	Рисунки (не приводятся)

Примечание: <*> Для сравнения желательно использовать значения AUC для несвязываемой доли препарата.

Комментарий эксперта

Межвидовое сравнение.

Пример таблицы для сравнения экспозиции в исследованиях на животных с экспозицией в клинических исследованиях:

Идентификационный номер исследования	Суточная доза (xx/xx)	AUC у животных (нг x ч/мл) <*>	C_{max}	
		Рисунки (не приводятся)	Рисунки (не приводятся)	Рисунки (не приводятся)

Комментарий эксперта

4.3. Генотоксичность.

Пример таблицы обзора исследований генотоксичности:

Вид исследований/ идентификационный номер/соответствие надлежащей лабораторной практике	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:

Идентификационный номер/соответствие надлежащей лабораторной практике	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

4.4.3. Другие исследования.

Комментарий эксперта

4.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность.

Пример таблицы с данными о проведенных исследованиях:

Вид исследования/ Идентификационный номер/соответствие надлежащей лабораторной практике	Виды; количество самок/группа	Путь введения и доза	Период введения и доза	Основные результаты	NOAEL (мг/кг) и AUC
Фертильность самцов					
Фертильность самок					
Эмбриофетальное развитие					F_0 F_1
Перинатальное и постнатальное					

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 N 7
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ОТЧЕТА ЭКСПЕРТА ПО ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

(форма)

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 экспертов:	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 на территориях государств - членов Евразийского экономического союза (нет данных).

2. Клиническая фармакология

2.1. Фамакокинетика.

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 года (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 о деталях исследования

Идентификационный номер исследования	Номера исследовательских центров (места их расположения)	Дизайн	Исследуемая дозировка	Цель исследования	Пациенты по группам (включенные (завершившие исследование))	Длительность	Пол (м или ж), медиана возраста	Диагноз, критерии включения	Первичные, конечные 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

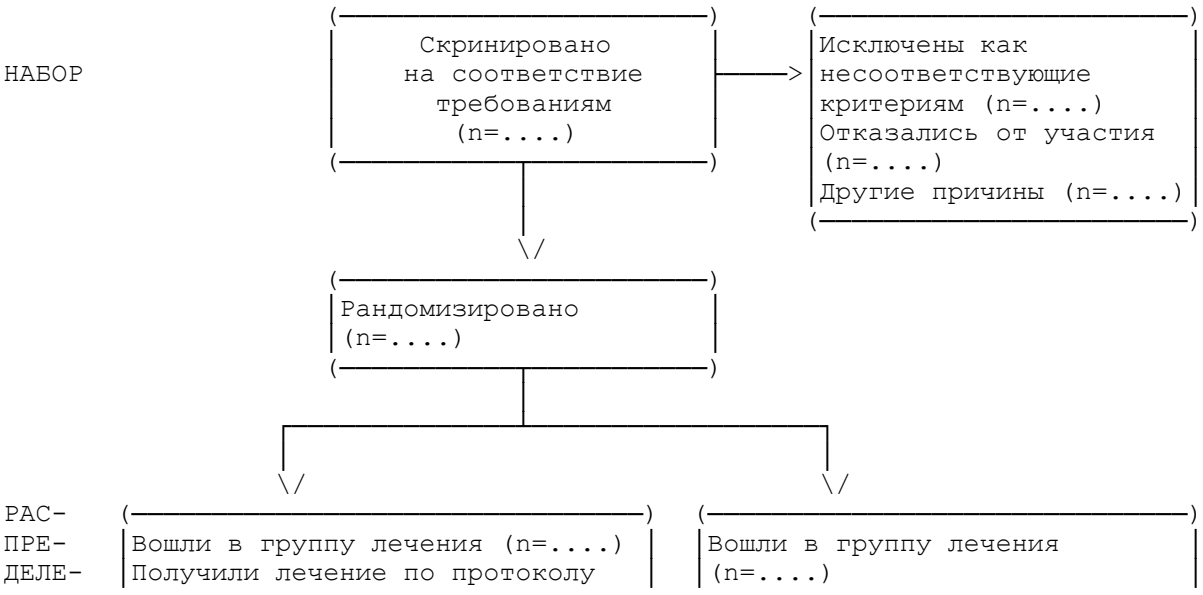
Слепой метод (маскирование)

Комментарий эксперта

Статистические методы

Результаты

Схема распределения участников (следует использовать данный формат, по мере необходимости допускается внесение в него изменений)



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 обзором соотношения риск-польза (см. следующие разделы).

Краткая информация об основных результатах исследования
(исследование эффективности)

Наименование (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:	время
	продолжительность подготовительной фазы:	время не применимо
	продолжительность фазы дополнительного лечения:	время не применимо
Гипотеза	наличие преимуществ	

аналогичность
неменьшая 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 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	условное обозначение	произвольный текст (приведите краткое описание)
	прочее: укажите точку клинического исследования		
	Второстепенная прочее: укажите точку 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 (например, среднее, медианное значение выборки, etc)	точечное оценивание	точечное оценивание	точечное оценивание
	статистика вариаций (например, 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	группы сравнения	кодированное обозначение группы (согласно приведенной выше терминологии)	
	первичная точка клинического исследования			
		критерий значимости (например, разница между группами)	точечное оценивание	
		статистика вариаций (например, доверительный интервал и т.д.)	вариативность	
		значение P (укажите использованный статистический метод, например, ANOVA)	значение P	
	комбинированная	группы сравнения	кодированное обозначение группы	
	первичная			
	второстепенная	критерий значимости	точечное оценивание	
	прочее:	статистика вариаций	вариативность	
	укажите точку клинического исследования			
	укажите точку клинического исследования, пользуясь терминологией, указанной выше в разделе "Точки клинического исследования и определения"	значение P	значение P	
	комбинированная	группы сравнения	кодированное обозначение группы	
	первичная			
	второстепенная	критерий значимости	критерий значимости	
	прочее:	статистика вариаций	статистика вариаций	
	укажите точку клинического исследования	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

Комментарий эксперта

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 лечение	Пациенты с воздействием предлагаемого диапазона доз	Пациенты с долгосрочными <*> данными о безопасности
Плацебо-контролируемые исследования				
Исследования с активным контролем				
Открытые исследования				
Постмаркетинговые исследования				
Применение из соображений сострадания				

<*> 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 нежелательных явлений				
Серьезные нежелательные явления (общее количество)				
смертельные				
госпитализация (продление имеющейся госпитализации)				
угроза жизни				
инвалидность (нетрудоспособность)				
другое (важное с медицинской точки зрения)				
Нежелательное явление, 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 нежелательные явления, 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 подписано 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 плана управления рисками:

_____
_____

6. Список литературы:

_____
_____
_____
_____

7. Перечень вопросов, которые выдвигаются экспертом

Клинические аспекты:

а) основные замечания:

фармакокинетика;

фармакодинамика;

эффективность;

безопасность;

система фармаконадзора;

план по управлению риском;

б) прочие замечания:

фармакокинетика;

фармакодинамика;

эффективность;

безопасность;

система фармаконадзора;

план по управлению риском;

в) рекомендации:

_____
_____
_____

8. Рекомендованные экспертом условия, выполнение которых необходимо после получения заявителем регистрационного удостоверения и утверждения общей характеристики лекарственного препарата

Консультирование заявителя:

_____
_____
_____

Приложение N 8
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА
ПО КРИТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ АСПЕКТОВ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КонсультантПлюс: примечание.
Текст, указанный курсивом, в электронной версии документа обозначен знаком #.

Указания по заполнению: при использовании готовых шаблонов текста они выделены в настоящей форме знаками < > и курсивом; фрагменты шаблонов текста, заполнение которых производится путем ввода определенных вариантов текста по указанному свойству (параметру), приведены в фигурных скобках { } с указанием свойства (параметра), который необходимо внести курсивом.

(форма)

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
по критической оценке аспектов качества
лекарственного препарата

_____
(название лекарственного препарата, его лекарственная форма, дозировки)

Эксперт:	
Начало процедуры:	
Дата настоящего отчета:	
Окончательный срок для комментариев:	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

I. 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: 1. 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.

2. 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.

3. При наличии в досье сведений по нескольким МФАФС по каждому МФАФС представляется отдельный отчет.

4. В отношении рассматриваемого лекарственного препарата необходимо привести сведения о разрешении на доступ к конфиденциальной информации.

5. 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.

6. Вопросы по закрытой части отчетов МФАФС направляются не заявителю, а исключительно соответствующему производителю активной фармацевтической субстанции (владельцу МФАФС).

7. При использовании CEP и МФАФС следует уточнить источник (заявитель, владелец МФАФС или держатель CEP) и уровень детализации сведений для составления отчета о критической оценке.

8. 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)

3.2.1. Производители (раздел S.2.1).

_____
_____
_____

3.2.2. Соответствие правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (далее - Комиссия) (GMP).

_____
_____
_____

3.2.3. Описание производственного процесса и его контроля (раздел S.2.2).

_____
_____
_____

3.2.4. Контроль качества исходных материалов (раздел S.2.3).

_____
_____
_____

3.2.5. Контроль критических стадий и промежуточной продукции (раздел S.2.4).

_____
_____
_____

3.2.6. Валидация производственного процесса и (или) его оценка (раздел S.2.5).

_____
_____
_____
_____

3.2.7. Разработка производственного процесса (раздел S.2.6).

_____
_____
_____

Комментарий эксперта _____
_____

3.3. Описание характеристик АФС (модуль 3.2.S.3)

3.3.1. Подтверждение структуры и других характеристик (раздел S.3.1).

_____
_____
_____

3.3.2. Примеси (раздел S.3.2).

_____
_____
_____

Комментарий эксперта _____
_____

3.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции
(модуль 3.2.S.4)

3.4.1. Спецификация (раздел S.4.1).

Таблица S.4-1

Спецификация

Показатели качества	Метод испытания	Допустимые нормы

3.4.2. Аналитические методики (раздел S.4.2).

_____
_____
_____

3.4.3. 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				
Нижний предел количественного определения				
Линейность				
Диапазон определяемых содержаний				
Устойчивость (робастность)				
Стабильность раствора				

Примечание. Знак "+" показывает, что определение параметра проведено в соответствии с требованиями, знак "минус" - определение параметра не проведено, знак "?" - наличие вопросов до оценки приемлемости параметра.

3.4.4. Анализы серий (результаты анализа серий) (раздел S.4.4).

_____
_____
_____

3.4.5. 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)

3.7.1. 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 или опытно-промышленный масштаб	предназначена для реализации или нет
40 °C/ОВ 75%			

3.7.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно стабильности (раздел S.7.2).

_____
_____
_____

3.7.3. 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 в таблице P.1-1.

Таблица P.1-1

Полный состав <название лекарственного препарата>

Компонент	Ссылка на НД	<Название> Количество (<название>)	<Название> Количество (<название>)	Функция
				активное вещество

Примечание. При регистрации линейки дозировок количество столбцов "<Название> Количество (<название>)" соответствует числу заявляемых на регистрацию дозировок.

Комментарий эксперта _____
_____

4.2. Фармацевтическая разработка (модуль 3.2.P.2)

4.2.1. Компоненты лекарственного препарата (раздел P.2.1).

_____
_____
_____

4.2.2. Активная фармацевтическая субстанция (раздел P.2.1.1).

_____
_____
_____

4.2.3. Вспомогательные вещества (раздел P.2.1.2).

_____
_____
_____

4.2.4. Лекарственный препарат (раздел P.2.2).

_____
_____
_____

4.2.5. Разработка лекарственной формы (раздел P.2.2.1).

_____
_____
_____

Исследование биоэквивалентности и референтный препарат или клиническая разработка лекарственной формы

_____
_____
_____

4.2.6. Производственные избытки (раздел P.2.2.2).

_____
_____
_____

4.2.7. Физико-химические и биологические свойства (раздел P.2.2.3).

_____
_____
_____

4.2.8. Разработка производственного процесса (раздел P.2.3).

_____
_____
_____

4.2.9. Система упаковки (укупорки) (раздел P.2.4).

_____
_____
_____

4.2.10. Микробиологические характеристики (раздел P.2.5).

_____
_____
_____

4.2.11. Совместимость (раздел P.2.6).

_____
_____
_____

Комментарий эксперта _____
_____

4.3. Процесс производства лекарственного препарата
(модуль 3.2.P.3)

4.3.1. Производители (раздел P.3.1).

_____
_____
_____

4.3.2. Состав на серию (производственная рецептура) (раздел P.3.2).

_____
_____
_____

4.3.3. Описание производственного процесса и его контроля (раздел P.3.3).

_____
_____
_____

4.3.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции (раздел P.3.4).

_____
_____
_____

4.3.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка (раздел P.3.5).

_____
_____
_____

Комментарий эксперта _____
_____

4.4. Контроль качества вспомогательных веществ
(модуль 3.2.P.4)

4.4.1. Спецификация (раздел P.4.1).

_____
_____
_____

4.4.2. Аналитические методики (раздел P.4.2).

_____
_____
_____

4.4.3. Валидация аналитических методик (раздел P.4.3).

_____
_____
_____

4.4.4. Обоснование спецификаций (раздел P.4.4).

_____
_____
_____

4.4.5. Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения (раздел P.4.5).

_____
_____

_____

4.4.6. Новые вспомогательные вещества (раздел Р.4.6).

_____
_____
_____

Комментарий эксперта _____
_____

4.5. Контроль качества лекарственного препарата
(модуль 3.2.Р.5)

4.5.1. Спецификации (раздел Р.5.1).

Таблица Р.5-1

Спецификации на выпуск и окончание срока хранения

Показатель качества	Метод испытания	Допустимые нормы

4.5.2. Аналитические методики (раздел Р.5.2).

_____
_____
_____

4.5.3. Валидация аналитических методик (раздел Р.5.3).

_____
_____
_____

Таблица Р.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 "минус" - определение параметра не проведено, знак "?" - наличие вопросов до оценки приемлемости параметра.

4.5.4. Результаты анализа серий (раздел Р.5.4).

_____
_____
_____

4.5.5. Характеристика примесей (раздел P.5.5).

_____
_____
_____

4.5.6. Обоснование спецификаций (раздел P.5.6).

_____
_____
_____

Комментарий эксперта _____
_____

4.6. Стандартные образцы и материалы (модуль 3.2.P.6)

_____
_____
_____

Комментарий эксперта _____
_____

4.7. Система упаковки (укупорки) (модуль 3.2.P.7)

_____
_____
_____

Комментарий эксперта _____
_____

4.8. Стабильность (модуль 3.2.P.8)

4.8.1. Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности (раздел P.8.1).

_____
_____

Таблица P.8-1

Основные испытания стабильности

Температура, °C; относительная влажность (ОВ), %	n серий x месяцев	Размер серии	Упаковка
25 °C/ОВ 60%		промышленный масштаб или опытно-промышленный масштаб	предназначена для реализации или нет
40 °C/ОВ 75%			

4.8.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности (раздел P.8.2).

_____
_____
_____

4.8.3. Данные испытаний стабильности (раздел P.8.3).

_____
_____
_____

Данные испытаний стабильности, на которых основываются краткий обзор и заключение в P.8.1,

включаются в досье.

4.8.4. Резюме о подтверждении заявленного срока годности и условий хранения лекарственного препарата.

_____
_____
_____

Комментарий эксперта _____
_____

5. Дополнения (модуль 3.2.A)

5.1. Производственные помещения и оборудование

_____
_____
_____

5.2. Оценка безопасности относительно посторонних агентов

_____
_____
_____

5.3. Новые вспомогательные вещества

_____
_____
_____

6. Региональная информация

_____
_____
_____

6.1. Схема валидации процесса производства лекарственного продукта

_____
_____
_____

6.2. Вопросы, затрагивающие медицинские изделия

_____
_____
_____

6.3. Вопросы риска передачи ТГЭ

_____
_____
_____

7. Замечания эксперта 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

_____
_____
_____

9.1. Аспекты качества

_____
_____
_____

9.2. Критические замечания

9.2.1. Активная фармацевтическая субстанция (относится к дополнительным данным, предоставляемым только заявителем).

_____
_____
_____

9.2.2. 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>. #

9.2.3. Лекарственный препарат.

_____
_____
_____

9.3. Прочие замечания

9.3.1. 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> #

9.3.2. Лекарственный препарат.

_____
_____
_____

9.4. Рекомендации

_____
_____
_____
_____
_____
_____

_____
_____
_____
_____
_____
_____

10. Дополнение 1 (при необходимости)

(форма)

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
по критической оценке мастер-файла на активную
фармацевтическую субстанцию

{Активная фармацевтическая субстанция} #

{Производитель активной фармацевтической субстанции} #

{Регистрационный номер} # (при наличии)

{(Номер версии части заявителя, дата, номер версии служебной части) дата} #

10.1. Административная информация

Идентификационный номер:	
Международное непатентованное наименование (МНН) (общепринятое наименование) активной фармацевтической субстанции (активных фармацевтических субстанций):	
Внутренний код производителя активной фармацевтической субстанции (если применяется):	
Наименования и адреса производственных площадок производителя активной фармацевтической субстанции	наименование: адрес: контактное лицо: номер телефона: номер факса: адрес электронной почты:
Дата экспертного отчета по оценке мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию	регистрационная процедура (регистрация, внесение изменений):

Максимальная суточная доза	(например, < 1 г, < 10 г, др.)
Пути введения	
Целевые группы	<новорожденные, младенцы, дети, взрослые> #

Примечания: 1. Структура отчета должна отражать соответствующие части Модуля 3.2.S.

2. Для каждого мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) составляется отдельный экспертный отчет.

3. Данный отчет не направляется держателю регистрационного удостоверения, а только соответствующему производителю АФС/держателю МФАФС.

4. Разрешения на доступ в отношении конкретных лекарственных препаратов, описываются в экспертном отчете по критической оценке аспектов качества рассматриваемого лекарственного препарата.

10.2. 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 общего технического документа 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

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

10.3. Экспертный отчет и вопросы по части МФАФС, закрытой для заявителя

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

НАСТОЯЩИЙ РАЗДЕЛ ЗАКЛЮЧЕНИЯ НЕ ДОПУСКАЕТСЯ ПЕРЕДАВАТЬ ЗАЯВИТЕЛЮ

{Регистрационный номер} # (при наличии)

{(Номер версии части заявителя, дата, номер версии служебной части) дата} #

10.4. Административная информация

Идентификационный номер:	
Международное непатентованное наименование (МНН) (общепринятое наименование) активной фармацевтической субстанции (активных фармацевтических субстанций):	
Внутренний код производителя активной фармацевтической субстанции (если применяется):	
Наименования и адреса производственных площадок производителя активной фармацевтической субстанции	наименование: адрес: контактное лицо: номер телефона: номер факса: адрес электронной почты:
Дата экспертного отчета по оценке мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию	Регистрационная процедура (регистрация, внесение изменений):

Примечание. 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 (в соответствии с приложением N 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (если применимо)).

_____
_____
_____

S.4. Контроль АФИ

_____
_____
_____

S.4.5. Обоснование спецификации (в соответствии с приложением N 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (если применимо)).

_____
_____
_____

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)

В данном разделе отчета следует кратко обобщить все аспекты разработки и проектирования лекарственной формы данного лекарственного препарата, его качества, безопасности и эффективности, согласованные в регистрационном досье и необходимые для обеспечения гибкого управления ими на пострегистрационном этапе. Дополнение в последующем может использоваться экспертами и фармацевтическими инспекторами в качестве основы для оценки пострегистрационных заявлений на внесение изменений.

1. Активная фармацевтическая субстанция

1.1. Сфера дизайна для АФС.

Следует представить сферу дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменений) в табличном формате.

1.2. Протоколы управления изменениями для АФС.

Следует описать изменения, включенные в согласованный протокол, а также категории согласованных пределов отклонений для отчетности по внедрению изменений.

2. Лекарственный препарат

2.1. Сфера дизайна для лекарственного препарата.

Представление сферы дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменений) 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 N 9
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА
ПО ПРИСВОЕНИЮ СТАТУСА НОВОЙ АКТИВНОЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

Указания по заполнению: при использовании готовых шаблонов текста они выделены в настоящей форме знаками < > и курсивом; фрагменты шаблонов текста, заполнение которых производится путем ввода определенных вариантов текста по указанному свойству (параметру) приведены в фигурных скобках { } с указанием свойства (параметра) который необходимо внести курсивом, если в форме предлагается выбор нескольких вариантов готовых фрагментов текста, условия выбора приведены в квадратных скобках [ ] обычным шрифтом.

(форма)

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ

по присвоению _____,
(наименование активной фармацевтической субстанции)
входящей в состав _____
(наименование лекарственного препарата)
статуса новой активной фармацевтической субстанции (НАФС)

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 дозировки	
Данные экспертов (внутренний эксперт и независимый эксперт)	эксперт по модулю 3: Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
	эксперт по модулю 4: Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
	эксперт по модулю 5: Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:

1. Рекомендация

На основании обзора данных эксперт считает, 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 субстанции 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 принято 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> к 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. Экспертная научная оценка

3.1. Аспекты качества

_____
_____
_____

Анализ по аспектам качества

_____
_____
_____

Заключения по аспектам качества

_____
_____
_____

Доклинические аспекты

_____
_____
_____

Анализ по доклиническим аспектам

_____
_____
_____

Заключение по доклиническим аспектам

_____
_____
_____

3.2. Клинические аспекты

_____
_____
_____

Анализ по клиническим аспектам

_____
_____
_____

Заключения по клиническим аспектам

_____
_____
_____

4. Общее заключение

[Если сделано заключение, что заявитель должен представить дополнительные сведения, указать следующее]

<На основании обзора данных по качеству, доклинических и клинических свойств активной фармацевтической субстанции эксперт считает, 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, указать следующее]

<На основании обзора данных по качеству, доклинических и клинических свойств активной фармацевтической субстанции эксперт считает, 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 Евразийском экономическом союзе лекарственного препарата, указать следующее]

<На основании обзора данных по качеству, доклинических и клинических свойств активной фармацевтической субстанции эксперт считает, 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

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Приложение N 10
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ПРОЦЕДУРА 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 Евразийского экономического союза (далее соответственно - государство-член, Союз) 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 (таблица 1).

Научные сведения в МФАФС необходимо физически разделить на две части, а именно: часть заявителя (далее - ЧЗ) и закрытую часть (далее - ЗЧ). ЧЗ содержит сведения, которые держатель МФАФС не считает конфиденциальными для заявителя (держателя РУ), тогда как ЗЧ содержит сведения, которые держатель МФАФС считает конфиденциальными (дополнение N 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 вправе не согласиться с тем, что определенные сведения МФАФС не были переданы заявителю (держателю РУ). В таких случаях уполномоченные органы государства-члена вправе потребовать исправления ЧЗ.

В дополнение к ЧЗ и ЗЧ МФАФС должен иметь содержание, отдельные общие резюме по качеству для ЧЗ 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 используется в отношении следующих активных фармацевтических субстанций, включая лекарственное растительное сырье (растительные фармацевтические субстанции):

новые активные фармацевтические субстанции;

известные активные фармацевтические субстанции, не включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена;

фармакопейные активные фармацевтические субстанции, включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена.

Процедуру МФАФС не допускается использовать в отношении биологических активных фармацевтических субстанций (дополнение N 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 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 на экспертизу данных МФАФС во взаимосвязи с конкретным регистрационным досье (досье на изменение) в форме "Разрешения на доступ" (дополнение N 2 к настоящему приложению).

Держатель МФАФС должен предоставить заявителю (держателю РУ) следующие документы:

копию последней версии ЧЗ (и, если применимо, уведомление уполномоченного органа государства-члена 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, вовлеченные в процедуру регистрации (внесения изменений в регистрационное досье):

МФАФС (и, если применимо, ответы на уведомления уполномоченного органа государства-члена о

недостаточности данных, если они еще не были включены в МФАФС) вместе с направительным письмом и административными данными, (дополнение N 3 к настоящему приложению). Это требование также распространяется на ответы держателя МФАФС на уведомления уполномоченного органа государства-члена 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 однократно. Держатель МФАФС должен синхронизировать подачу соответствующей документации уполномоченному органу государства-члена с подачей регистрационного досье (досье на изменение): документы должны прийти не ранее и не позднее, чем через 1 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, держатель МФАФС должен представить идентичную документацию каждому уполномоченному органу государства-члена. Впоследствии уполномоченные органы государств-членов 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 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 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 CEP, спецификация на активную фармацевтическую субстанцию, включаемая заявителем (держателем РУ) в регистрационное досье, должна, в принципе, быть идентичной таковой держателя МФАФС или CEP. 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. Это обязательство имеет силу, пока Разрешение на доступ не отозвано держателем МФАФС

(дополнение N 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 о любом изменении МФАФС посредством соответствующей процедуры внесения изменений. Необходимо представить Направительное письмо (дополнение N 3 к настоящему приложению).

Если содержимое МФАФС невозможно изменить в течение определенного периода времени вследствие процессуальных причин (т.е. главным образом вследствие протекающих процедур взаимного признания), держатель МФАФС все же должен представить вышеупомянутые данные держателю РУ и уполномоченным органам государств-членов, 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, 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 не уведомлены об изменениях, необходимо без промедления начать соответствующую процедуру внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата.

Дополнение N 1

ОБЗОР СОДЕРЖАНИЯ МФАФС

Таблица 1

Часть модуля досье	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	Производители (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)	x	
3.2.S.2.2	Описание процесса производства и контролей процесса	1	2
3.2.S.2.3	Контроль материалов		x
3.2.S.2.4	Контроль критических этапов и промежуточных продуктов	3	4
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	5
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	6
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	

1. 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).

2. Подробные сведения.

3. В той мере, насколько эти сведения также требуются заявителю (держателю РУ).

4. В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, и в той мере, насколько эти сведения не требуются заявителю (держателю РУ).

5. 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.

6. В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, контролю качества материалов и валидации процесса производства.

Таблица 2

Часть модуля досье	Формат ОТД растительное сырье (растительные фармацевтические субстанции)	Часть заявителя	Закрытая часть
3.2.C.1	Общие сведения	x	
3.2.C.1.1	Номенклатура	x	
	А) Фармацевтическая субстанция растительного происхождения, полученная измельчением лекарственного растительного сырья: биноминальное научное 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		
	экстракционные растворители		
	прочие названия (синонимы, описанные в прочих фармакопеях)		
	источник происхождения (дикорастущие или культивируемые)		
3.2.C.1.2	Структура	x	
	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		
3.2.С.1.3	Общие свойства	x	
3.2.С.2	Производители:	x	x
	растительное сырье (необходимо представить название, адрес и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, 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:	блок-схема	подробные сведения
	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		
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		x
	необходимо проанализировать результаты сравнения фитохимической композиции использованных растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций, учитывая библиографические данные и описания растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций, представленные в разделе С.1		
3.2.С.3	Описание свойств	x	
3.2.С.3.1	Описание структуры и прочих свойств	x	
	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))		
3.2.C.3.2	Примеси	x	
3.2.C.4	Контроль качества фармацевтической субстанции	x	
3.2.C.4.1	Спецификация	x	
3.2.C.4.2	Аналитические методики	x	
3.2.C.4.3	Валидация аналитических методик	x	
3.2.C.4.4	Анализ серий	x	
3.2.C.4.5	Обоснование спецификации	x	x
3.2.C.5	Стандартные образцы и материалы	x	
3.2.C.6	Упаковочно-укупорочная система	x	
3.2.C.7	Стабильность	x	
3.2.C.7.1	Резюме и заключение о стабильности	x	
3.2.C.7.2	Пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности	x	
3.2.C.7.3	Данные по стабильности	x	

Дополнение N 2

ФОРМА РАЗРЕШЕНИЯ
НА ДОСТУП К ЗАКРЫТОЙ ЧАСТИ МАСТЕР-ФАЙЛА АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

(форма)

ФИРМЕННЫЙ БЛАНК
держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

{Адрес уполномоченного органа государства-члена}

{Дата}

Номер мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

{Кодовый номер МФАФС}

Указывается в следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXX или УУ/МФАФС/XXXXX, где XXXXX - цифровое обозначение, YY - латинский 2-значный буквенный код государства-члена.

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} ссылаться на вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции и проводить его экспертизу в обоснование следующих регистрационных досье или досье на внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного в Союзе лекарственного препарата (включить новый МФАФС от нового ПАФС), поданное {наименование держателя регистрационного удостоверения (заявителя)} {планируемая дата подачи}:

{наименование лекарственного препарата (если на момент подачи торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать "МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения") и номер регистрационного удостоверения (если известен)}

{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 о любых изменениях мастер-файла активной фармацевтической субстанции.

Настоящим вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции уведомлен и принимает, что уполномоченные органы государств-членов 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 N 3

ФОРМА ПИСЬМА
О НАПРАВЛЕНИИ АДМИНИСТРАТИВНЫХ ДАННЫХ НА ДОКУМЕНТЫ
ПО МАСТЕР-ФАЙЛУ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
СУБСТАНЦИИ (МФАФС)

Подлежит одновременной подаче вместе с МФАФС с каждым регистрационном досье (досье на изменение) в качестве единого документа.

(форма)

ФИРМЕННЫЙ БЛАНК
держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

От: {название держателя МФАФС}
{адрес держателя МФАФС}
{страна держателя МФАФС}

Кому: {название и адрес уполномоченного
органа государства-члена}
{дата}
{исходящий номер}

Предмет: подача документов по МФАФС
для {наименование активной фармацевтической субстанции}
- {кодовый номер МФАФС}
Указывается в следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXX или YY/МФАФС/XXXXX, где: XXXXX - цифровое обозначение, YY - латинский 2-значный буквенный код государства-члена.

Уважаемый(-ая) ...:

Настоящий мастер-файл активной фармацевтической субстанции подается для следующего лекарственного препарата:

Лекарственный препарат	{наименование лекарственного препарата} (Если на момент подачи торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать "МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения")
Присвоенный номер процедуры (если применимо)	
(Предполагаемая) дата подачи регистрационного досье или досье на изменение (если известна)	
	{код процедуры}
	{Дата}

Административные данные по документам на мастер-файл
активной фармацевтической субстанции (МФАФС)

Настоящее направительное письмо следует использовать в отношении мастер-файла активной фармацевтической субстанции, подлежащего экспертизе совместно с регистрационным досье или досье на

изменение лекарственного препарата. Необходимо заполнить все информационные поля.

Настоящие документы также будут направлены:	всем государствам-членам, участвующим в процедуре исключительно {референтному государству}
Кодовый номер МФАФС	{кодовый номер МФАФС} В следующем формате: EAЭС/МФАФС/XXXXX или YY/МФАФС/XXXXX, где XXXXX - цифровое обозначение, YY - латинский 2-значный буквенный код государства-члена
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) (Применимо, если держатель МФАФС располагает несколькими МФАФС в отношении одной и той же активной фармацевтической субстанции)	

Держатель МФАФС	{наименование держателя МФАФС} {полный юридический адрес держателя МФАФС} {страна}
	Ф.И.О. контактного лица: номер телефона: адрес электронной почты:
Производитель активной фармацевтической субстанции Производственные площадки (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.)	{адреса производственных площадок} {страна} {номер УСНД} 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 Союза
	{GPS (WGS 84) координаты площадки} Широта (Ю или С) и долгота (В или З) выражаются 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.
	Ф.И.О. контактного лица: номер телефона: адрес электронной почты:

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 (бумажные версии не принимаются в случае подачи электронного формата)
Количество томов бумажного варианта	количество томов бумажного варианта
{Номер}	{Номер}

Поданные документы	разрешение на доступ (согласно дополнению N 2 к настоящему Приложению)	
	копия резюме эксперта	
		общее резюме по качеству
		таблица изменений (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 (лишь при подаче ответных документов)	

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, держатель МФАФС должен аннотировать таблицу номером процедуры.

Примерный формат таблицы изменений

ТАБЛИЦА ИЗМЕНЕНИЙ		
	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 (независимо от их статуса), ссылающиеся на тот же МФАФС

МФАФС был ранее подан в уполномоченный орган государства-члена	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.

Кодовый номер регистрационной процедуры	Номер МФАФС	Номер версии держателя МФАФС (ЗЧ и ЧЗ)/Дата

Держатель МФАФС вправе представить больше сведений. Уполномоченные органы государств-членов вправе затребовать сведения о других затронутых данным МФАФС лекарственных препаратах.

{Подпись уполномоченного контактного лица}

{Имя, адрес и должность в компании}

Дополнение N 4

ФОРМА ОТЗЫВА
РАЗРЕШЕНИЯ НА ДОСТУП К ЗАКРЫТОЙ ЧАСТИ МАСТЕР-ФАЙЛА
АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

(форма)

ФИРМЕННЫЙ БЛАНК
держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

{Адрес уполномоченного органа государства-члена}

{Дата}

Номер мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

{Кодовый номер МФАФС}

Указывается в следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXX или УУ/МФАФС/XXXXX, где XXXXX - цифровое обозначение, YY - латинский 2-значный буквенный код государства-члена.

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 уведомляет {название уполномоченного органа государства-члена}, что он более не желает, чтобы вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции использовался в обоснование следующего регистрационного досье, принадлежащего {название держателя регистрационного удостоверения (заявителя)} (при этом, для различных владельцев регистрационных удостоверения (заявителей) необходимо представить отдельные отзывы разрешения):

Лекарственный препарат	{наименование лекарственного препарата}
Присвоенный номер процедуры (если применимо)	если на момент подачи лекарственный препарат не зарегистрирован или торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать "МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения"
	{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.

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, [N CEP]. Копия сертификата соответствия приобщена к настоящему письму

Подпись держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

{Имя и должность}

{Подпись}

Дополнение N 5

НЕПРИМЕНИМОСТЬ
КОНЦЕПЦИИ МАСТЕР-ФАЙЛА АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
СУБСТАНЦИИ (МФАФС)

1. 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.

2. 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.

Дополнение N 6

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В целях настоящего приложения используются следующие понятия и их определения:

"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 (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 N 11
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО СВОДНОГО ОТЧЕТА

КонсультантПлюс: примечание.
Текст, указанный курсивом, в электронной версии документа обозначен знаком #.

Указания по заполнению: при использовании готовых шаблонов текста они выделены в настоящей форме знаками < > и курсивом; фрагменты шаблонов текста, заполнение которых производится путем ввода определенных вариантов текста по указанному свойству (параметру) приведены в фигурных скобках { } с указанием свойства (параметра) который необходимо внести курсивом.

(форма)

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ СВОДНЫЙ ОТЧЕТ
по критической оценке лекарственного препарата

<Торговое наименование> #

<(Действующее вещество (вещества))> #

Заявитель:

Начало процедуры:	
Дата подготовки настоящего отчета:	
Окончательный срок для комментариев:	

I. 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):	эксперт по модулю 3: Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
	эксперт по модулю 4: Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
	эксперт по модулю 5: Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
<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

_____
_____

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 V)> # <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 V)>. #

<Критические замечания, не дающие возможности о рекомендации выдачи регистрационного удостоверения, касаются следующих основных недостатков: <перечислить кратко недостатки из раздела VI заключения>>. #

Вопросы для рассмотрения дополнительными экспертами

Привести перечень вопросов # _____
_____

Запросы на проведение инспекции

Инспекция (инспекции) соответствия требованиям Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (GMP).

[для плановых инспекций GMP] #

<Запрос инспекции GMP был сделан для следующих производственных площадок для того, чтобы подтвердить их статус соответствия GMP в связи с истечением срока действия очередного сертификата соответствия площадки. Результат этих инспекций требуется для того, чтобы завершить рассмотрение заявки и потребуется к Дню 181.> #

[для инициируемых инспекций GMP] #

<Запрос инспекции GMP был сделан для следующих производственных площадок для того, чтобы подтвердить их статус соответствия GMP в соответствии с критериями назначения инспекции, изложенными в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемых Евразийской экономической комиссией. Результат этих инспекций требуется для того, чтобы завершить рассмотрение заявки и потребуется к Дню 181.> #

Инспекция (инспекции) соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией (GCP).

<Запрос по инспекции GCP был сделан для следующих клинических исследований <указать номера исследований> в соответствии с критериями назначения инспекции, изложенными в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемых Евразийской экономической комиссией. Результат настоящей инспекции и удовлетворительные ответы на полученные им данные являются частью ответов на перечень замечаний и будет представлен 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. Общие вопросы качества.

1.4. Активная фармацевтическая субстанция (АФС).

1.4.1. Общая информация.

1.4.2. Производство, описание свойств и процесс контроля.

1.4.3. Спецификация.

1.4.4. Стабильность.

1.4.5. Исследования сопоставимости для АФС.

1.5. Лекарственный препарат.

1.5.1. Описание лекарственного препарата и фармацевтическая разработка.

1.5.2. Производство лекарственного препарата и процесс контроля.

1.5.3. Спецификация лекарственного препарата.

1.5.4. Подтверждение срока годности и условий хранения лекарственного препарата данными по исследованию стабильности.

1.5.5. Исследования сопоставимости для лекарственного препарата.

1.5.6. Занесенные агенты.

1.5.7. 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 {номер}

Краткая информация об основных результатах исследования
<исследование> эффективности лекарственного препарата

<table>
<tr><td colspan="4">Название {как указано в отчете о проведении исследования}</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Идентификационный номер исследования</td><td colspan="3"><код></td></tr>
<tr><td colspan="3">{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} #</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Дизайн исследования</td><td colspan="3"><произвольный текст></td></tr>
<tr><td colspan="3">{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.} #</td></tr>
<tr><td colspan="2">Продолжительность основного этапа:</td><td><время> #</td></tr>
<tr><td colspan="2">Продолжительность подготовительной фазы:</td><td><время> <не применимо> #</td></tr>
<tr><td colspan="2">Продолжительность фазы дополнительного лечения:</td><td><время> <не применимо> #</td></tr>
<tr><td>Гипотеза</td><td colspan="3"><Наличие преимуществ> <Аналогичность> <Не меньшая эффективность> <Обзорная: указать> #</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Группы лечения {добавьте строки в количестве, необходимом для описания групп лечения #}</td><td colspan="2"><кодированное обозначение группы> {укажите аббревиатуру для дальнейшего использования в таблице раздела с описанием результатов} #</td><td><лечение>, <продолжительность>, <количество рандомизированных субъектов> #</td></tr>
<tr><td colspan="2"><кодированное обозначение</td><td><лечение>, <продолжительность>, #</td></tr>
<tr><td colspan="2">группы> #</td><td><количество рандомизированных субъектов> #</td></tr>
<tr><td colspan="2"><кодированное обозначение группы> #</td><td><лечение>, <продолжительность>, <количество рандомизированных субъектов> #</td></tr>
</table>

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 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, и т.д.} #	<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 P {укажите использованное статистический метод, напр., ANOVA} #	<значение P> #	
	<<Комбинированная> Первичная> <Второстепенная>	Группы сравнения	<кодированное обозначение группы> #
		<критерий значимости> #	<точечное оценивание> #
	< прочее: укажите> # точка клинического исследования	<статистика вариаций> #	<вариативность> #
	{укажите точку клинического исследования, пользуясь терминологией, указанной выше в разделе "Точки клинического исследования и определения"} #	<Значение P> #	<Значение P> #
	<<Комбинированная> Первичная> <Второстепенная>	Группы сравнения	<кодированное обозначение группы> #
		<критерий значимости> #	<критерий значимости> #
	< прочее: укажите> # точка клинического исследования	<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} #			

Клинические исследования у особых групп населения.

Анализ, выполненный по всем исследованиям (обобщенные анализы и мета-анализ).

Поддерживающее исследование.

1.20. Анализ клинической эффективности.

Дизайн и проведение клинических исследований.

Данные эффективности и дополнительные анализы.

1.21. Заключение 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 серьезных нежелательных явлений.

1.23. Дискуссия по клинической безопасности.

1.24. Заключения по клинической безопасности.

IV. 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. 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.

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 10 000 человек в <указать наименование государства Союза>> #

<нет данных (Н/Д)>.

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.

Соотношение польза - риск.

Обсуждение оценки польза - риск.

4. Заключения.

Общее соотношение польза - риск для <указать наименование лекарственного средства #> является

<положительным>, <положительным, при условии <указать условие сохранения положительности соотношения>>; <отрицательным>. #

V. Перечень замечаний эксперта

1. Модуль 3 (Аспекты качества).

Критические замечания:

активная фармацевтическая субстанция;

лекарственный препарат.

Прочие замечания:

активная фармацевтическая субстанция;

лекарственный препарат.

Рекомендации.

2. Модуль 4 (Доклинические аспекты).

Критические замечания:

фармакология;

фармакокинетика;

токсикология.

Прочие замечания:

фармакология;

фармакокинетика;

токсикология.

Рекомендации.

3. Модуль 5 (Клинические аспекты).

Критические замечания:

фармакокинетика;

фармакодинамика;

эффективность;

безопасность;

система фармаконадзора.

Прочие замечания:

фармакокинетика;

фармакодинамика;

эффективность;

безопасность;

система фармаконадзора;

Рекомендации.

4. Статус нового активного вещества.

VI. Предлагаемые дополнительные условия для выдачи регистрационного удостоверения и одобрения ОХЛП, ИМП (ЛВ)

1. Дополнительные условия для выдачи регистрационного удостоверения.

2. Возможность одобрения редакции общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП).

3. Маркировка.

4. Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) лекарственного средства (ИМП (ЛВ)).

5. Оценка пользовательского тестирования (см. раздел VII настоящего отчета.).

VII. 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 отчет пользовательского тестирования предоставлен	да нет
Сводный отчет 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? (Если полный отчет пользовательского тестирования или сводный отчет не предоставлен, то необходимо привести обоснование)	да нет
Обоснование непредставления отчета приемлемо? (например, введение только в больничных условиях, введение только медицинским специалистом, соответствие шаблонам документов по проверке качества, изученное применение препарата в течение длительного времени)	да нет

Причины [мнения экспертов относительно приемлемости или неприемлемости обоснования (сводного) отчета - оценка обоснования (сводного) отчета #]

_____
_____
_____
_____
_____

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 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения?	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 приложения к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения 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 N 12
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ПРОТОКОЛА ИСПЫТАНИЙ

(форма)

_____
(наименование уполномоченного органа государства - члена Евразийского экономического союза)

_____
(наименование экспертной организации или испытательной лаборатории)
Аттестат аккредитации испытательной лаборатории _____
(номер, срок действия)

_____
(адрес, телефон экспертной организации (испытательной лаборатории))

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ N _____ от ДД.ММ.ГГГГ

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 на материал:	

Результаты испытаний

Наименование показателя и код аналитической методики	Требования нормативной документации	Фактически полученные результаты	Вывод о соответствии (соответствует или не соответствует)

Заключение

Представленные образцы соответствуют (не соответствуют) требованиям нормативной документации.

Результаты испытаний не соответствуют требованиям нормативной документации по следующим показателям:

1. ...
2. ...

Директор испытательного центра (заведующий испытательной лабораторией) _____ (подпись) _____ (Ф.И.О)

Специалист испытательной лаборатории _____ (подпись) _____ (Ф.И.О)

_____ (подпись) _____ (Ф.И.О)

_____ (подпись) _____ (Ф.И.О)

Результаты испытаний распространяются только на испытанные образцы.

Полное или частичное воспроизведение протокола без разрешения испытательной лаборатории (центра) запрещено.

Приложение N 13
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

УКАЗАНИЯ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА ПО ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЙ

I. Общие положения

Экспертный отчет по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований (далее - отчет) должен быть в достаточной степени детализирован для возможности проведения его повторной оценки другими экспертами уполномоченных органов и организаций государств - членов Евразийского экономического союза.

В отчете должны быть описаны наиболее характерные результаты исследований, в частности касающиеся недостатков, а также даны 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 используемую литературу и другие источники.

Критическая оценка (например, комментарии к достоверности и интерпретации данных, заключения) должна быть указана в подразделе "Комментарий эксперта", которым заканчивается каждый из разделов отчета. При необходимости можно использовать следующую 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 отмечены те данные, которые необходимо включить в общую характеристику лекарственного препарата (далее - ОХЛП).

Ссылки на информацию, являющуюся конфиденциальной и не предназначенную для заявителя (например, ссылки на отчет об оценке другого лекарственного препарата), должны быть 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 приведены в приложении N 6 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее - Правила регистрации) и должны использоваться при необходимости. В таблицах с данными по фармакокинетике и токсикокинетике должны быть указаны 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, предусмотренного приложением N 6 к Правилам регистрации, добавлено несколько страниц, предназначенных для списка сокращений и списка литературы, которые следует заполнить при необходимости.

Основной текст отчета рекомендуется печатать шрифтом Times New Roman размера N 11. В случае если объем отчета превышает 7 листов, следует сделать оглавление.

При подготовке отчета эксперт также может использовать акты органов Союза по составлению регистрационного досье в формате общего технического документа.

В настоящих указаниях рассматриваются только те разделы отчета, которые требуют пояснений и комментариев.

II. Экспертиза доклинических (неклинических) аспектов

1. Введение.

1.1. Тип заявки и вопросы разработки.

Тип заявки.

Указываются 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 др., а также 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 (модули 4 и 5) должен содержать данные, представленные в соответствии с требованиями приложения N 1 к Правилам регистрации. Типы исследований, описываемых в каждом разделе, должны быть указаны со ссылками на номера параграфов (пунктов, разделов), как это указано в приложении N 1 к 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 подлежат 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 количество 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 таблице приведены примеры обоснований и их экспертных оценок.

Обоснование	Оценка
Приложением N 1 к Правилам регистрации предусмотрены специальные исключения для невыполнения исследований	укажите данные исключения и подтвердите причины, по которым заявка удовлетворяет изложенным в этих исключениях условиям
Предусмотрены специальные особенности исследований рекомендациями Союза или методическими руководствами государства-члена	укажите соответствующие методические документы и предполагаемые особенности, а также подтвердите причины, по которым заявка удовлетворяет изложенным в этих особенностях условиям
Учитывая уровень научных знаний, проведение определенных клинических исследований считается не соответствующим этическим нормам (в соответствии с правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией, законодательством государств-членов в отношении гуманного обращения с животными) 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) (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 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 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 отметить необходимость ежегодного одобрения заявки. Условная регистрация, как правило, не обязывает к включению в заявку доклинической информации, за исключением случаев регистрации, обусловленных чрезвычайными ситуациями

Вопросы разработки.

Описывается программа разработки по доклиническим исследованиям с точки зрения предлагаемых показаний к применению и режима дозирования (указывается, существуют ли показания по применению у детей). Указывается, соответствует ли объем проведенных исследований рекомендациям Союза и методическим руководствам и требованиям, установленным законодательством государства-члена.

Указывается, запрашивает ли заявитель проведение оценки и выполнение необходимых критериев экспертизы в ускоренном порядке.

Для 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 акты, составляющие право Союза. Необходимо провести тщательный сравнительный анализ для того, чтобы показать, что биоаналогичный и референтный препараты, которые уже зарегистрированы в Союзе, имеют схожие профили в отношении качества, безопасности и эффективности. В части отчета, касающейся оценки 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 (номера серий, страна производства), которые использовались при сравнении показателей качества, доклинических и клинических данных.

Указывается, был ли согласован с уполномоченными органами и организациями, осуществляющими экспертизу лекарственных препаратов, план исследования препарата у детей (с отсрочкой и без нее) или отказ от такого плана для конкретного препарата (либо этот отказ распространяется на весь класс лекарственных препаратов). Кратко описываются условия и основные требования к плану исследования препарата у детей в отношении доклинических аспектов (по возможности) и приводится соответствующая информацию о текущем статусе доклинических исследований (завершенные исследования, продолжающиеся исследования и др.).

Указываются, получал ли заявитель научное консультирование или содействие в составлении протокола (если да, то когда), проблемные вопросы с описанием, использовал ли заявитель полученные рекомендации.

Указывается, был ли присвоен лекарственному препарату статус орфанного препарата (если да, то когда). При необходимости сообщается 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).

1.2. Аспекты надлежащей лабораторной практики.

В настоящем разделе, а также в сводном экспертном отчете "Оценка безопасности, качества, эффективности" должно быть указано наличие декларации о соответствии требованиям правил надлежащей лабораторной практики Союза, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией (далее - правила надлежащей лабораторной практики).

Настоящий раздел, в частности, посвящен описанию:

любых проблем, связанных с соответствием требованиям правил 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 необходимо:

обратиться в фармацевтический инспекторат государства-члена;

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 этих государств и включается в план инспекций (90 или 120 календарный день общего срока процедуры регистрации).

2. Фармакология (модули 2.6.2 и 4.2.1).

Краткое описание

В настоящем разделе необходимо описать действующее вещество, механизм действия и краткое обоснование разработки лекарственного препарата в соответствии с предлагаемым показанием к применению.

Для биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов в настоящем 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 приложением N 8 к Правилам регистрации. При невозможности заполнения отдельных полей таблицы следует сделать об этом отметку и оценить критичность отсутствующей информации.

2.1. Первичная фармакодинамика.

В настоящем 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 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 данных), постантибиотических эффектов и механизма резистентности. В качестве примера следует привести данные об эффективности in vivo на животных в отношении разных видов бактерий.

В настоящем 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 указывается информацию о скрининге результатов взаимодействия с рецепторами.

Для моноклональных антител дается подробная информация 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. Информация о таких исследованиях должна содержаться в этом разделе.

2.3. Фармакологическая безопасность.

В данном разделе рассматриваются следующие вопросы:

а) батарея основных тестов (в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики):

сердечно-сосудистая система (включая удлинение интервала QT в исследованиях in vitro или in vivo);

центральная нервная система;

дыхательная система;

б) прочие тесты (например, почки, желудочно-кишечный тракт и др.).

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов, как правило, не требуется проведение других рутинных токсикологических исследований, например, исследования фармакологической безопасности, кроме случаев, при которых проведение таких тестов обусловлено результатами исследований токсичности многократного введения.

2.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия.

Потенциальные фармакодинамические лекарственные взаимодействия могут включать в себя:

взаимодействие 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 настоящего раздела может быть перенесено в раздел сводного экспертного отчета "Оценка безопасности, качества, эффективности".

Для того чтобы у лиц, работающих с отчетом имелась возможность полностью оценить все значимые результаты, необходимо максимально подробно составить настоящий раздел.

Кратко следует описать основные результаты фармакологических исследований и проанализировать пригодность моделей, использованных для предполагаемых терапевтических показаний.

Также следует кратко указать результаты исследований фармакологической безопасности, отметив данные, которые могут указывать на возможные нежелательные реакции у человека.

В качестве альтернативного варианта в настоящем разделе могут содержаться только основные выводы, при этом требуется отдельная разработка 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 отчета 5.3 "Данные доклинических исследований безопасности", а также в разделах отчета 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 настоящем разделе приводится краткий обзор исследований. Описание токсикокинетических исследований приводится в разделе, посвященном токсичности при многократном введении.

3.1. Методы исследований.

Отчет должен содержать краткое рассмотрение биоаналитических методик и их валидации. При токсикокинетических исследованиях методики должны соответствовать требованиям правил 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 указанной информации и любых несоответствиях между исследованиями.

3.2. Абсорбция.

Перечень рассматриваемых вопросов в настоящем разделе может включать в себя в том числе:

если применимо, описание места абсорбции для лекарственных форм для приема внутрь (как правило, неизвестно, в каких именно отделах желудочно-кишечного тракта происходит всасывание);

кинетику при однократном и многократном применении;

пропорциональность кинетики доз;

половые различия (при наличии);

межвидовое сравнение (необходимо включить данные о видах животных, используемых в токсикологических исследованиях, и информацию по применению у человека);

абсолютную 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, $t_{1/2}$, V_d, Cl_t и f% (как это указано в примере таблицы данного раздела приложения N 6 к Правилам регистрации). Если фармакокинетика является линейной, достаточным будет описать данные по одной из групп (доз).

3.3. Распределение.

В настоящем 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;

распределение в форменных элементах крови (не является постоянным обязательным видом исследований), если применимо;

исследования проникновения через плаценту;

связывание с меланином (специальное исследование на пигментированных крысах);

данные по выведению препарата с грудным молоком (следует оценить отдельно).

Следует привести сведения о степени распределения в возможных органах-мишенях в контексте токсичности и кумуляции препарата в тканях (по возможности) (в частности при наличии тканеспецифичных нежелательных реакций 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), возможность связывания с ДНК.

При необходимости в настоящем разделе следует описать характер распределения исходного препарата в сравнении с распределением его метаболитов.

3.4. Метаболизм.

В настоящем разделе рассматривается 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, в первую очередь исследования цитохрома P_{450} (микросомального): сродство, специфичность субстрата к изоформам, исследования ингибирующей активности (при положительном результате тип ингибирования: обратимое, суицидное), лекарственные взаимодействия (клинически значимые взаимосвязи). При необходимости описываются реакции немикросомального окисления, восстановления, гидролиза;

индукция ферментов;

вторая стадия (конъюгация) метаболизма (в первую очередь, 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.

Указанная информация является важной частью оценки пригодности используемых моделей животных.

3.5. Выведение.

В настоящем разделе следует по возможности использовать табличное представление данных. Описываются пути выведения 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 настоящем 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.

При необходимости следует использовать в настоящем разделе следующие 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 настоящего раздела может быть перенесено в модуль сводного экспертного отчета "Оценка безопасности, качества, эффективности".

Для того чтобы у лиц, работающих с отчетом, имелась возможность полностью оценить профиль соотношения "польза - риск", необходимо особенно тщательно подойти к работе над настоящем 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 $t_{1/2}$) и др.

Затем следует описать иные 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.

Также в настоящем разделе могут содержаться только основные выводы, и в таком случае текст раздела сводного экспертного отчета "Оценка безопасности, качества, эффективности" должен прорабатываться отдельно.

Следует проверить соответствие текста в досье и ОХЛП (в частности в разделе отчета 5.3 "Данные доклинических исследований безопасности", а также в разделах отчета 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 настоящем раздел необходимо включить информацию с продолжительностью наблюдения от 14 календарных дней для стандартного исследования, проводимого в соответствии с требованиями правил надлежащей лабораторной практики 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 нелетальной 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 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 (при наличии), токсикокинетические исследования - в случае их проведения).

Необходимо подробно описать основные результаты исследований, в том числе: 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 настоящий 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 указанных тестах, рекомендуется использовать таблицы или рисунки.

Следует отметить главные результаты исследований, кратко описать механизм действия препарата и предел экспозиции для клинического применения лекарственного препарата.

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов, как правило, проводится, только 1 исследование токсичности при многократном введении, включая изучение токсикокинетических параметров. Токсикокинетические данные включают в себя определение титров антител, перекрестной реактивности и нейтрализующей способности. Указанные 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, при которых этого требуют результаты исследований токсичности при многократном введении.

Токсикокинетика

В настоящем разделе должны быть указаны также данные по кинетике, полученные на основе анализа образцов плазмы у животных контрольной группы.

4.3. Генотоксичность.

Следует кратко описать все проведенные исследования.

Необходимо выполнить группировку проведенных тестов согласно уровню генотоксичности, то есть 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 настоящего раздела приложения N 6 к Правилам регистрации) с добавлением комментариев в виде текста (при необходимости).

Если испытания in vitro не дали значимых результатов, достаточно привести только табличные данные.

В настоящем разделе необходимо рассмотреть вопрос пригодности видов животных, использованных в тестах in vivo, и 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.

Вопросы, которые следует отразить при оценке испытаний на генотоксичность, включают в себя:

а) 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;

б) 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 и 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 др. - как это указано в примере таблицы настоящего раздела приложения N 6 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 при необходимости 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 настоящего раздела приложения N 6 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 N 6 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения), включая исследования с подбором дозы.

Следует привести комментарий по соответствию правилам надлежащей лабораторной практики 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 ее в разделе 4.7.1 отчета).

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 др.).

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.

В отчет включаются также следующие исследования (при необходимости):

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 токсикологи:

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 др.);

данные исследований в области протеомики, геномики и др. разделов молекулярной биологии.

4.8. Общее заключение по токсикологии эксперта по оценке.

Содержание настоящего 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 соответствующих 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 др.

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 об одобрении заявки на регистрацию лекарственного препарата. Теоретически одно критическое замечание может включать в себя более 1 вопроса, поэтому следует использовать параграфы и подзаголовки. Важно, чтобы критическое замечание было понятным и логичным. Для этого могут понадобиться подробные комментарии со ссылками на соответствующие акты и рекомендации (руководства).

В идеальном случае, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа (мер), ожидаемого 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.

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 N 14
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

УКАЗАНИЯ
ПО СОСТАВЛЕНИЮ ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА О КРИТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ АСПЕКТОВ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

I. Общие указания

В настоящих Указаниях рассматриваются только те разделы отчета, которые требуют пояснений и комментариев.

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).

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 N 8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Евразийской экономической комиссией, и должны использоваться при необходимости. В отчет 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 N 8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Евразийской экономической комиссией, 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.

II. Критическая оценка и экспертиза качества

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:

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".

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 (листка-вкладыша)).

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 N 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Евразийской экономической комиссией, 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. 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

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 Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией. 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 Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией, эксперт определяет тип исследуемых образцов (активная фармацевтическая субстанция, нерасфасованный лекарственный препарат, лекарственный препарат), перечисляет испытания, необходимые для выполнения, количество образцов; количество серий, выбирает лабораторию (лаборатории) для проведения указанных испытаний.

2. Введение

Общие сведения о лекарственном препарате.

Общие сведения о лекарственном препарате включают в себя следующее:

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 N 8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Евразийской экономической комиссией). 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 разделах, которые приведены ниже.

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. 1. Следует отметить, представлены ли Сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи (CEP), или МФАФС, или полная информация об активной фармацевтической субстанции.

2. 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.

3. При наличии в досье сведений по нескольким МФАФС по каждому МФАФС представляется отдельный отчет.

4. В отношении рассматриваемого лекарственного препарата необходимо привести сведения о разрешении на доступ к конфиденциальной информации.

5. 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.

6. Вопросы по закрытой части отчетов МФАФС направляются не заявителю, а только соответствующему производителю активной фармацевтической субстанции/держателю МФАФС.

7. 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.

8. 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 (производители).

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. Производители.

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 предпочтительно 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) (то есть 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), установлена ли многофакторная зависимость между входными данными процесса (свойствами материалов и параметрами процесса) и критическими показателями качества активной субстанции. Если предлагается сфера дизайна (дополнение N 3 к настоящему документу).

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 замечаний (со ссылкой на номер, при необходимости). Необходимо выделить критические замечания.

Биотехнологические препараты

S.2.1. Производители.

Приводят перечень производителей. Следует выделить из данного перечня производителей, у которых обнаруживаются проблемы с сопоставимостью показателей качества или другие проблемы с качеством. Следует выделить потенциальные проблемы, связанные с соответствием правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (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: указывают 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 A2 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.

Охарактеризовать представленное в досье 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 A2 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" регистрационного досье лекарственного препарата 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.

При характеристики активности (выраженной 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 пункте S.3.2 (примеси) проводят анализ регистрационного досье исходя из следующих предпосылок.

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.

Оценка сопоставимости.

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 N 3 экспертного отчета об оценке аспектов качества.

Биотехнологические препараты

В пункт S.4.1 входят приведенные ниже 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 приведенные ниже сведения.

Экспертная оценка адекватности валидации аналитических методик.

В пункт S.4.4 входят приведенные ниже 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 приведенные ниже 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 Евразийского экономического союза, утверждаемой Евразийской экономической комиссией.

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.P.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 (раздел 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, совпадают 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 N 3 к настоящему документу.

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 (дополнение N 3 к настоящему документу).

Также следует учитывать сведения, содержащиеся в разделе 4 настоящего отчета (приложение N 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Евразийской экономической комиссией, 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, 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 полиморфизма 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 (производители).

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), 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 N 3 к настоящему документу.

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.

В применимых случаях может потребоваться оценка безопасности препарата с позиции передачи посторонних агентов, которую следует включить в Дополнение A.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:

P.4.1. Спецификация.

P.4.2. Аналитические методики.

P.4.3. Валидация аналитических методик.

P.4.4. Обоснование спецификаций.

P.4.5. Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения.

P.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 A2 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 вспомогательные 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. Спецификации.

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 спецификаций.

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 N 3 к настоящему документу.

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)

Раздел заполняется если это применимо, с учетом информации в модуле S.5 регистрационного досье.

Новые или известные химические соединения

Указать, доступны ли стандартные образцы основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопейных стандартов государств - членов Евразийского экономического союза, утверждаемой Евразийской экономической комиссией.

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 (раздел 3.2.P.8 регистрационного досье).

4.8. Стабильность (модуль 3.2.P.8)

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

P.8.1. Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности.

P.8.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности.

P.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 P.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.

A.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 A), 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.

A.2.2. Посторонние вирусы.

2.1. При установлении наличия материалов биологического происхождения следует сделать анализ по следующим аспектам.

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.

А.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.

А.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 отношение 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)

Примечания:

1. 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".

2. 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).

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). Указать следующее: "Информация о прочих замечаниях к закрытой части МФАФС приведена в отдельном экспертом отчете по критической оценке МФАФС".

Лекарственный препарат.

Рекомендации

Раздел содержит 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 N 1 (если применимо)

МФАФС

Экспертный отчет по критической оценке - в отдельном документе.

11. Дополнение N 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.

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 если это трудно отразить, могут быть использованы результаты оценки риска. Влияние всех важных факторов риска должно быть проверено, и они должны быть 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 разработке 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.

12. Дополнение 3. Сфера дизайна и протоколы управления изменениями (если применимо)

Настоящее дополнение представляет собой выдержку из основного раздела отчета, 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 изменений) 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 изменений) 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 N 15
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

УКАЗАНИЯ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА ОБ ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I. Общие указания

При работе над отчетом эксперта об оценке клинических исследований (далее - отчет) 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, которых можно использовать в случае необходимости, приведены по форме согласно приложению N 7 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (далее - Правила). В отчет 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 отчета добавлена отдельная страница для включения списка аббревиатур и ссылок, которая заполняется по мере необходимости;

рекомендуемый шрифт для составления основного текста - Times New Roman, шрифт 11.

при составлении отчета следует руководствоваться иными применимыми документами по оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

II. Критическая оценка клинических аспектов

В каждом разделе отчета должны быть кратко изложены данные, представленные в модуле 5 регистрационного досье, с учетом взаимосвязанных вопросов модуля 4 регистрационного досье.

Каждый основной раздел отчета должен содержать данные, представленные в соответствии с приложением N 1 к Правилам. Типы исследований, описываемых в каждом разделе, должны быть указаны со всеми номерами параграфов (пунктов, разделов), как это указано в приложении N 1 к 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 отчета, необходимо указать 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. Смотри дальнейшие указания в методическом документе (шаблоне) "Оценка безопасности, качества, эффективности".

1. Введение.

1.1. Тип заявления и аспекты разработки.

1.1.1. Тип заявления.

Укажите тип заявления на регистрацию (ссылка на юридическое основание заявки), например, заявление на оригинальный лекарственный препарат, заявление на основе компиляции собственных и сторонних данных, заявление на основе общепринятого применения, заявление на биологический препарат и др., 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 заявления 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. Следует обратить внимание на следующее: применение лекарственного препарата для лечения серьезного (угрожающего) жизни заболевания, применение его в случаях заболеваний, представляющих угрозу жизни и требующих неотложной помощи, лекарственный препарат обладает выраженным эффектом при редких угрожающих жизни (инвалидизирующих) заболеваниях и имеет положительное соотношение польза - риск. При этом следует учесть медицинскую необходимость и факт того, перевесит ли факт широкого применения данного лекарственного препарата имеющиеся риски. Условная регистрация допускается при условии положительной оценки соотношения польза - риск 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 данного заявления (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 средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

В отношении экспертизы регистрационных досье на биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты следует руководствоваться приложением N 1 к Правилам и Правилами исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

Необходимо принимать во внимание аспекты качества лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции (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, лекарственной формы, держателя регистрационного удостоверения, даты 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 требованиям законодательства 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 др.).

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 отчета.

1.2. Соблюдение Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

В данном разделе и разделе 3.1, а также в модуле "Общее описание" отчета необходимо отразить вопросы соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

В данном разделе необходимо рассмотреть:

все сомнения, возникшие в ходе проведения экспертизы относительно соблюдения Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, 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 Евразийского экономического союза, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией, или их эквивалента;

целесообразность проведения инспекции на соответствие Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, исходя указаний, представленных в Правилах.

Принятие решения о необходимости проведения инспекции осуществляется на основе комбинации критических факторов, приведенных в Правилах с учетом оценки всего регистрационного досье. Перечень критических факторов не является исчерпывающим, значимость каждого фактора в отношении принятия решения о необходимости проведения внеплановой инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, может существенно различаться в зависимости от многих факторов.

Для запроса о проведении инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, 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 Правилах и Правилах проведения фармацевтических инспекций Евразийского экономического 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 10 000 человек".

Эксперту следует уделить особое внимание анализу заявления 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 Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, фармакокинетических исследований лекарственного препарата.

В частности, следует указать наличие результатов исследования фармакокинетики препарата у детей (а также особых групп населения).

Каждый раздел и подраздел отчета должен содержать 2 пункта:

а) экспериментальные результаты исследования (данные в соответствующих подразделах 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 1 общую сводную таблицу в данном разделе. Комментарии в отношении различных параметров фармакокинетики препарата могут содержать перекрестные ссылки на данную таблицу.

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 N 1 к Правилам и Правилами исследования биологических лекарственных средств, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

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) достаточно будет представить данные исследования по 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 регистрационного досье 5.3.1 - 5.3.3 (в случае необходимости, где применимо) следует 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 регистрационного досье 5.3.1.1 отражают 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 Союза.

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 ФК 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 регистрационного досье 5.3.3.3 отчет об исследовании внутреннего фактора ФК, а также модуля регистрационного досье 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 заявления или при разных возрастных границах, сообщенных заявителем, рекомендуется добавить таблицу в виде вопроса в перечень вопросов отчета, представляемого на 120-й день.

Если болезнь (заболевание) распространена 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 общую характеристику лекарственного препарата для медицинского применения 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 1 общую сводную таблицу).

2.1.10.1. В лабораторных условиях.

Данные из модуля регистрационного удостоверения 5.3.2 исследования в лабораторных условиях с использованием биоматериалов человеческого происхождения.

2.1.10.2. В естественных условиях.

Данные из модуля регистрационного удостоверения 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 др.).

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 1 дозы. Если исследования ФК/ФД используются для доказательства сходства биологических лекарственных препаратов, необходимо в обязательном порядке исследовать допустимый диапазон доз, чтобы продемонстрировать чувствительность анализа. 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. Целями являются 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).

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 др.

2.2.5. Взаимосвязь между концентрацией в плазме и эффектом.

Данные из модуля регистрационного досье 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 ФК/ФД препарата.

Необходимо провести критическую оценку выбора используемых биомаркеров.

КонсультантПлюс: примечание.
Нумерация подразделов дана в соответствии с официальным текстом документа.

2.2.8. Общее заключение эксперта по фармакодинамике.

Содержание этого пункта может быть перенесено в "Обзорный модуль" отчета.

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 общей характеристики лекарственного средства для медицинского применения.

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 регистрационном досье недопустимо.

Таким образом, необходимо придерживаться краткого описания отдельных исследований (для сбалансированного представления положительных и отрицательных выводов).

Необходимо провести границу (также в комментариях) между базовыми клиническими исследованиями и дополнительными испытаниями, исходя из заключения о значимости каждого отдельного исследования (следует перечислить все исследования, по возможности ссылаясь на таблицы сводных данных).

Предпочтительным является использование таблиц (графиков, изображений) (но не объемных текстовых описаний).

Необходимо обеспечить четкое разделение представленных данных и комментарии эксперта по оценке.

Критическая оценка (например, комментарии в отношении применимости результатов и интерпретации данных, выводы) должна быть приведена в конце каждого подраздела раздела "Комментарии эксперта по оценке". Словосочетание "Серьезное замечание" (см. предложенный Перечень вопросов) может быть использовано 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 введении должен быть включен табличный обзор соответствующих клинических исследований, номер исследования, дизайн исследования и количество пациентов в группах лечения, исходные характеристики групп лечения (например, возраст, пол и тяжесть заболевания), параметры эффективности и результаты эффективности. Данная таблица должна быть составлена в соответствии с таблицей регистрационного досье

2.7.3.1, по мере применимости.

В части показаний по применению, должен быть описан опыт исследования у особых групп населения в дополнение к тому, что указано в разделе 3.3.

Если применимо, должны быть приведены сведения о научных рекомендациях по клинической эффективности (пункт с подробными данными по заявленным и представленным рекомендациям).

В введении должна быть включена заключительная оценка соблюдения правил надлежащей клинической практики Союза (подлежит переносу в содержание пункта 1.2 "Аспекты надлежащей клинической практики" и "Обзорный модуль").

3.3. Исследования зависимости "доза-эффект" и основные клинические исследования.

Должна быть дана оценка основания 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.

Должно быть дано 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 исследования, идентифицируемого в тексте (например, 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, он служит источником упорядоченного списка предполагаемых вопросов для включения в отчет. Актуальность каждого вопроса и (при необходимости) требуемый уровень детализации сведений следует рассматривать в индивидуальном порядке.

По мере необходимости следует включать в содержание критические замечания.

Идентификация и описание исследования.

Следует указать номер и название исследования. Здесь же должен быть указан порядок распределения участников по группам лечения (например, случайное распределение, рандомизация, или рандомизированное разделение).

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.

Необходимо придерживаться наиболее важных пунктов (см. маркированный список) 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.

В разделе должна быть дана 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. Указывается статистическая гипотеза (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.

В разделе должны быть 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.

Необходимо прокомментировать обоснованность любых суррогатных точек клинической эффективности.

Необходимо привести краткие комментарии по клинической значимости вышеупомянутых точек клинической эффективности.

3.4.1.5. Размер выборки.

Необходимо привести 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. 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, анализ подгрупп и корректированные анализы).

Приемлемость плана статистического анализа.

Необходимо прокомментировать какие-либо отклонения от предварительно заданного плана статистического анализа.

3.4.2. Результаты.

Необходимо придерживаться наиболее важных пунктов (см. маркированный список) для каждого конкретного случая.

3.4.2.1. Схема распределения участников в исследовании

Необходимо описать порядок прохождения участниками всех этапов исследования (по возможности, использовать диаграмму, указанную ниже (или в качестве альтернативы использовать таблицу)).

В частности, для каждой группы необходимо указывать число участников, распределенных по группам в рандомизированном порядке, получивших назначенное лечение, выполнивших требования протокола исследования и прошедших анализы на определение первичного исхода, например:

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);

распределение (по группам воздействия, количество рандомизированных субъектов, количество субъектов, начавших назначенное лечение, количество субъектов, не начавших назначенное лечение с указанием причин);

наблюдение после проведения лечения (по группам воздействия, количество субъектов, не прошедших

наблюдение после проведения лечения, с указанием причин, количество эпизодов прерывания лечения по протоколу, период наблюдения);

анализ (количество субъектов, вошедших в группу анализа на определение первичных точек клинической эффективности, количество исключенных субъектов с указанием причин).

Необходимо приведение сведений об отклонениях от протокола запланированных исследований с указанием причин.

Необходимо описание критериев 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.

Необходимо указать, были ли внесены значительные изменения в протокол (если это не описано в разделе статистического анализа). По мере применимости необходимо привести сведения, касающиеся результатов проверки на предмет соблюдения протокола и Правил надлежащей клинической практики Союза.

3.4.2.4. Исходные данные.

Исходные демографические и клинические характеристики каждой группы.

В частности, необходимо привести сведения, свидетельствующие об асимметрии в характеристиках по всем группам воздействия.

Необходимо прокомментировать, как характеристики исследуемой группы населения отражают предполагаемое показание к применению препарата (либо отложить комментарии до их включения в общие выводы).

Необходимо прокомментировать сходства и расхождения между группами воздействия (если применимо).

В случае необходимости, приводятся комментарии о приверженности участников к лечению.

3.4.2.5. Проанализированная выборка.

Необходимо указание количества участников (знаменатель) в каждой группе, включенных в каждый анализ, а также было ли участие в анализе обусловлено "приверженностью к лечению". По возможности, приводятся результаты в абсолютных цифрах (например, 10/20, но не 50%).

3.4.2.6. Исходы и оценка.

Необходимо представление краткой сводки 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.

Необходимо прокомментировать 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. Краткий обзор основных результатов эффективности.

Следует обобщить (в табличной форме) 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, важно отразить результаты анализа, считающегося наиболее значимым (предпочтителен анализ общей выборки и группы пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом, но возможен также клинически определенный подгрупповой анализ (заранее оговоренный анализ или анализ 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 польза - риск. 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.

В данном разделе следует описать специальные исследования (например, у детей, пожилых людей и субъектов, страдающих от почечной или печеночной недостаточности). Необходимо описать 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).

В данном разделе 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.

Необходимо 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:

наиболее важные выводы и недостатки, описанные выше (повторное изложение результатов не допускается), обзор согласованности результатов, обобщение имеющихся аргументов каждого заключения;

соответствие (несоответствие) представленных данных предусмотренным требованиям (юридическое основание, руководящие принципы, научные рекомендации);

основные возникшие вопросы, в каком объеме они должны быть решены;

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). Далее 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 (невлючения))?

Применим ли препарат равнения? В случае использования активного препарата сравнения необходимо прокомментировать актуальность в связи с утвержденными в Союзе вариантами лечения.

Какова критическая оценка целесообразности выбора точек клинической эффективности, а также продолжительность исследования с учетом регулирующего руководства (научных рекомендаций)? Достаточна ли информативность суррогатных маркеров для замены фиксированных точек клинической эффективности? Какова приемлемость комбинированной конечной точки и областей ее применения?

В зависимости от обстоятельств, применимость методов, целесообразность их применения, анализа и представления результатов основных исследований. Необходимо прокомментировать особые проблемы в отношении дизайна исследования.

Соответствует ли дизайн требованиям законодательства, действующим руководящим принципам, научным рекомендациям?

Каковы последствия любой инспекции на предмет соблюдения Правил надлежащей клинической практики Союза?

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).

Необходимо прокомментировать какие-либо обоснования отказа от проведения определенных исследований или замены оригинальных исследований сведениями из научных источников.

Необходимо указать недостаточность информации по определенным группам пациентов (детей, пожилых людей, женщин, имеющих способность к деторождению и т.д.) для подтверждения заявления в разделе 4.4 общей характеристики лекарственного препарата для медицинского применения, и также отметить данные сведения общем заключении, в случае предложения уполномоченной экспертной организацией о проведении последующего исследования.

Какие данные подтверждают возможность применения у детей?

В отношении биоаналогов-биосимиляров необходимо указать сравнительный характер полученных результатов исследования с выбранным эталонным лекарственным препаратом.

Какие выводы (или сведения об отсутствии информации) отражены в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения? Необходимо удостовериться в соответствии данных сведениям, указанным в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения (особенно, данные в разделе 5.1) и в том, что вся информация в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения прошла надлежащую экспертизу и научный анализ.

Необходимо указать наличие каких-либо неподтвержденных данных, подлежащих подтверждению после выдачи регистрационного удостоверения, и отражено ли это в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

3.8.4. Выводы по клинической эффективности.

В данном разделе должны быть представлены краткие выводы, 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.

Необходимо указать проблемные вопросы, выявленные в доклинических исследованиях, которые могут негативно повлиять на применение препарата человеком (например, токсичность, метаболиты, не образующиеся организмом животных, но производимые организмом человека), 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 значимые 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 исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Евразийской экономической комиссией).

4.2. Влияние лекарственного вещества на пациента.

Необходимо перечислить 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 и 12-й месяц, если речь идет о длительном лечении.

В частности, по мере использования и в случае необходимости необходимо указать базу данных по безопасности при применении у больных детей по возрастным группам.

В целом это относится к данным, полученным на 6-й 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 регистрационное досье (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.

Такими переменными могут быть следующие:

продолжительность лечения;

режим и периоды дозирования;

совокупная токсичность и токсичность, обусловленная введенной дозой;

по мере необходимости, сопутствующие лекарственные препараты.

Комментарии об обратимости явления и о подтверждении доклинических данных приводятся в случае необходимости.

Необходимо указать возможную связь с актуальными аспектами производства (качества) (например, в отношении антигенных соединений).

В случае экспертизы регистрационного досье 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 регистрационном досье (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:

Такими переменными могут быть следующие:

продолжительность лечения;

режим и периоды дозирования;

общая токсичность и токсичность, обусловленная введенной дозой;

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 польза - риск, 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 польза - риск 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 N 7 к настоящим Правилам. 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.

Необходимо ввести (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 стандартное отклонение, 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 общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения (например, гендерные различия, риск применения у беременных женщин, ожидаемое или наблюдаемое действие у детей (в соответствующих возрастных группах), пожилых людей и т.п.).

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. Необходимо прокомментировать 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 регистрационного досье (2.7.4.5).

4.10. Исследования после выхода препарата на рынок.

Должна быть выделена новая информация в отношении 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.

Необходимо 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:

наиболее важные выводы и недостатки, изложенные выше (повторное изложение результатов не допускается). Необходимо представить обзор согласованности результатов и обобщить имеющиеся выводы каждого заключения;

соответствие (несоответствие) представленных данных имеющимся требованиям;

основные возникшие вопросы, и в каком объеме они должны быть решены;

важные вопросы, подлежащие рассмотрению расширенным составом экспертов уполномоченной экспертной организации государства-члена для обсуждения;

какая информация должна быть отражена в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и в заключении;

какие ключевые выводы (или неопределенности) должны входить в обзор соотношения польза - риск.

4.11.1.1. Конкретные вопросы для обсуждения.

Влияние лекарственного препарата на пациента: описание каких-либо ограничений в базе данных по безопасности в отношении предлагаемой целевой группы населения.

Какие выводы (или сведения об отсутствии информации) отражены в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения. Необходимо убедиться в соответствии данных сведениям, указанным в краткой характеристике лекарственного препарата для медицинского применения (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, в том числе, что вся информация в краткой характеристике лекарственного препарата для медицинского применения была подвергнута надлежащей экспертизе и научному анализу.

Описание профиля безопасности лекарственного препарата и изученной степени безопасности.

Соответствие профиля безопасности прогнозированному профилю безопасности на этапе доклинических исследований и известным классам эффектов.

В применимых случаях необходимо описать соответствующие аспекты безопасности, специфичные для применения препарата у детей по возрастным группам с указанием взаимосвязи этих данных с рекомендациями, приведенными в краткой характеристике лекарственного препарата. Имеются ли какие-либо конкретные (серьезные) нежелательные побочные реакции и (или) требования к мониторингу.

Достаточны ли данные долгосрочного исследования. Имеются ли каких-либо неподтвержденные данные, подлежащие подтверждению после выдачи регистрационного удостоверения, и отражено ли это в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения. Существует ли необходимость в проведении дополнительных исследований (контрольных мероприятий) после выдачи регистрационного удостоверения.

В отношении биоаналогов-биосимиляров в однозначной форме необходимо отразить сравнительный характер полученных результатов исследования с выбранным эталонным лекарственным препаратом.

4.11.2. Выводы по клинической безопасности.

В данном разделе должны быть представлены краткие выводы, 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.

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 представляет документы, в которых приведено подробное описание системы фармаконадзора и 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 обнаружены либо в государствах-членах, либо в третьих странах.

5.1.1. Ключевые вопросы для рассмотрения экспертом по оценке.

Представлены ли различные элементы системы, указанные в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Союза, 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, свидетельствующие 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 польза - риск в сравнении с предыдущими препаратами владельца регистрационного удостоверения.

Включает ли в себя организация деятельности компании сложный комплекс субподрядчиков и партнеров по лицензированию и т.п., 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 да, то есть 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, программного обеспечения и т.п.).

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, подписанное 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 государствах-членах, 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 государствах-членах, либо в третьей стране. Если 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 фармаконадзора или при отсутствии квалифицированного специалиста и средств сообщения о побочных реакциях, в зависимости от серьезности недостатков в отчет должен быть включен один из следующих пунктов:

эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, имеет следующие недостатки: далее 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-му дню эксперт должен выполнить первую общую оценку заявления для выявления каких-либо

серьезных проблемных вопросов в плане управления рисками. Для оказания помощи и предоставления рекомендаций эксперту может быть выделен специалист в 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.п. 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 будут отражены в плане управления рисками.

Полученные рекомендации включаются в проект перечня вопросов, представляемых после подачи заявления на регистрацию. Важно отметить, что данные рекомендации могут содержать предлагаемые вопросы по плану управления рисками, подлежащие добавлению в перечень вопросов.

Необходимо перечислить вопросы и проблемы, выявленные в процессе общей оценки заявления, 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). По возможности, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа (мер), ожидаемого от заявителя;

"прочие замечания" - замечания, которые могут повлиять на предложенные заявителем условия регистрации и информацию о лекарственном препарате (общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения, листок-вкладыш, маркировка). Прочие замечания необходимо устранить на предрегистрационном этапе, в противном случае в регистрации может быть отказано.

В целях компиляции возражений и рекомендаций заинтересованных групп при составлении перечня необходимо, в целом, использовать подзаголовки.

Перечень замечаний необходимо продублировать в "Обзорном модуле" экспертного отчета;

"рекомендации" - рекомендации, которые содержат замечания эксперта (условия), не препятствующие регистрации лекарственного препарата и могут быть учтены после регистрации препарата, включены (изменены) в рамках процедуры внесения изменений.

8. Рекомендованные экспертом условия, выполнение которых необходимо после получения заявителем регистрационного удостоверения и утверждения общей характеристики лекарственного препарата для медицинского применения:

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 представить результаты оценки читаемости инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, проведенной с участием целевых групп пациентов (см. "Консультации с пользователями"), или обосновать отказ от проведения таких консультаций (для получения дополнительной информации относительно требований, представления и оценки результатов "консультации с пользователями" см. соответствующие акты органов 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 заявление эксперты должны

включить оценку результатов "консультации с пользователями" в свои отчеты о проведении оценки, а также в заключение об общей читаемости инструкции по медицинскому применению.

Любые возможные несоответствия или замечания (вопросы) должны быть включены в перечень вопросов.

Приложение N 16
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА
ОБ ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И КАЧЕСТВА

(форма)

Экспертный отчет
об оценке безопасности, эффективности и качества

ОБЗОР

[Торговое наименование]
_____
(Активное вещество)

Заявка N _____ дата _____

Заявитель _____

Дата отчета _____

ТИТУЛЬНАЯ СТРАНИЦА

Наименование препарата в референтном государстве	
МНН (или общеизвестное наименование) активного вещества	
Фармакотерапевтическая группа (код АТХ)	
Форма(-ы) выпуска и дозировка(-и)	
Регистрационный номер	
Референтное государство	
Государства признания	
Наименование владельца (держателя) регистрационного удостоверения и адрес в государствах признания	
Наименование и адрес производителя(-ей) дозированной формы выпуска	
Наименование и адрес производителя(-ей), ответственного(ых) за выпуск серии в обращение на территории Евразийского экономического союза	
Дата первого регистрационного удостоверения	
Номер(-а) регистрационного удостоверения в государстве признания	
Контактное лицо в государстве признания	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 государство признания сочло 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 дженерики.

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.п.)

II.3. Общие замечания по представленному досье

Укажите вид заявки на получение регистрационного удостоверения, включая ссылку на правовое основание заявки. Если это целесообразно, конкретизируйте ключевые аспекты досье.
Укажите, считается активное вещество новым или нет.
Для заявок, подаваемых на основании разделов 14.4 и 15.2 приложения N 1 к Правилам регистрации и экспертизы на территории Евразийского экономического 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 четкое 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, представил ли заявитель план управления рисками (если применимо).
Представьте программу клинической разработки препарата и дайте соответствующие комментарии с точки зрения предложенных показаний к применению и дозировки (если применимо).
Укажите, проводилось ли научное консультирование (если да, то когда), а также выполнил ли заявитель данные ему рекомендации.
Укажите, соблюдены ли заявителем требования актов органов Евразийского экономического союза (далее - 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

<Государством признания 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... государств признания 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 отчетов, писем об устранении несоответствий по результатам корректирующих действий или об обмене информацией, направленных инспекционными компетентными органами (или теми странами, с которыми Союзом 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 (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 отчетах 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...", предусмотренных приложениями N 6 - 8. Соответствующие параграфы приведены в конце соответствующих частей приложений N 6 - 8. Эксперт по оценке может по своему усмотрению скопировать и вставить или вписать эти параграфы под соответствующими заголовками далее.
В любом случае необходимо четко выделить все важные обнаружения по каждой части предварительной оценки, рассмотреть основания оценки соотношения пользы и риска, рекомендации государства признания, а также вопросы, поставленные перед заявителем.
Необходимо достаточно подробно изложить данную главу, чтобы в последующем использовать ее для подготовки открытого отчета по оценке лекарственного препарата.
Для заявок на воспроизведенные лекарственные средства: Если используется референтный препарат, то референтному государству необходимо четко указать, основано обоснование на применение данного препарата на собственных материалах или данных, предоставленных по запросу другим государством - членом Союза (далее - государство-член). Если общая характеристика воспроизведенного лекарственного препарата отличается от краткой характеристики оригинального препарата, то отчет об оценке должен содержать данные, обосновывающие соответствующие изменения. Если общая характеристика референтного лекарственного препарата утверждена в Союзе, то эту общую характеристику лекарственного препарата необходимо использовать для лекарственных средств с одним и тем же активным веществом и формой выпуска, если не указано иное.

III.1. Аспекты 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. Проведен 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.2. Доклинические аспекты

В заявлении на воспроизведенные препараты речь, как правило, идет 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 референтном государстве, так и в государстве признания, 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.п.), способных повлиять на ОХЛП, должна быть проведена новая доклиническая оценка.
"Библиографические" заявления - заявки "не полного досье". Здесь необходимо рассмотреть данные доклинических исследований. В отчете об оценке необходимо указать, имеют ли значение представленные исследования (литературные публикации) для лекарственного препарата. Если некоторые исследования не проводились, то необходимо привести четкое научное обоснование отказа от таких исследований, исходя из критериев "хорошо изученного медицинского применения" предусмотренных Приложением N 1.

Фармакология

Фармакокинетика

Токсикология

III.3. Клинические 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 смогли провести сравнение с данными по препаратам, разрешенным к реализации на их территории. Здесь необходимо привести обоснование использования референтного препарата.
Если ОХЛП отличается от оригинального препарата, используемого для сравнения, то отчет 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>). Референтное государство считает пояснительную записку приемлемой, при условии полного соответствия досье по системе фармаконадзора требованиям, предусмотренным в модуле по надлежащей практике фармаконадзора.>

План управления рисками

Вставьте итоговую таблицу(-ы) предлагаемых мероприятий в области фармаконадзора и минимизации рисков в отношении опасных факторов.

<План управления рисками утвержден>

Если план управления рисками представлен в ранее использовавшемся формате, то он должен быть представлен в новом формате вместе с данными по нежелательным лекарственным реакциям на 60-й день процедуры.

Периодически обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства

<Владелец регистрационного удостоверения должен представить первый периодически обновляемый отчет по безопасности для данного препарата в течение {xx} месяцев после его регистрации.

В последующем Владелец регистрационного удостоверения должен представлять периодически обновляемые отчеты 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 определенных популяций.
Включите данные по доклинической и клинической безопасности, обязательствам в пострегистрационный 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 комиссии. 2. Диапазон оптимальной дозировки и режим дозирования. 3. Эффективность и безопасность в субпопуляциях (например, для пациентов определенного 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 серьезна. 7. Проверка рассмотрения всех вопросов по безопасности в плане фармаконадзора (если он представлен). 8. Безопасное и (или) эффективное применение препарата предполагает потенциальные трудности при выборе подходов к управлению, предусматривающих специальную врачебную экспертизу или обучение пациентов. 9. Проверка учета рисков и неопределенностей 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 референтного государства о предлагаемом порядке отпуска лекарственного препарата.

Меры последующего контроля

Специальные обязательства

В настоящем разделе необходимо указать условия выдачи регистрационного удостоверения (если 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

В референтном государстве необходимо включить оценку пользовательского тестирования (если таковая имеется) с применением соответствующего приложения к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения 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 <Обязательство заявителя провести тест на удобочитаемость инструкции по медицинскому применению во время периода приостановления действия регистрационного удостоверения может быть одобрено.

V.4. Маркировка

VI. Приложение. Руководство по проверке качества документации и чек-лист для анализа результатов пользовательского тестирования.

Настоящее руководство разработано в целях представления практической информации о порядке оценки отчетов пользовательского тестирования, основанных на методе тестирования читаемости. Это не исключает представления и оценки отчетов 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 отчет пользовательского тестирования представлен	да нет
Сводный отчет предоставлен	да нет

В случае сводного отчета многократные вспомогательные исследования в принципе являются неприемлемыми.

Однако для одного препарата допускаются 3 процедуры вспомогательных исследований (например, первая - по научному содержанию, вторая - по изделию и последняя - по макету компоновки 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? (Если полный отчет пользовательского тестирования или сводный отчет не представлен, то необходимо привести обоснование.)	да нет
Обоснование непредставления отчета приемлемо? (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	да нет

Причины [мнения экспертов относительно приемлемости или неприемлемости обоснования сводного отчета - оценка обоснования/сводного отчета]

_____
_____
_____
_____
_____
_____

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 определен? Очевидно ли, что при формировании тестовой группы был проявлен серьезный подход (например, с точки зрения таких параметров, как пол, возраст, образование, опыт в отношении лекарственных препаратов, существующая информация о жалобах и т.п.)? каким образом проводился набор тестовой группы? "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 (инструкцию по медицинскому применению (листок вкладыш) (далее - ИМП (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) лекарственного вещества?	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 ИМП (ЛВ) (то есть вопросы, направленные на проверку способности участников быстро и легко найти конкретную информацию в каждом разделе ИМП (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, то есть должно быть обеспечено рассмотрение ключевых вопросов по безопасности); - Дизайн и макет ИМП (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 развернутый или предопределенный 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 ИМП (ЛВ). Следует избегать вопросов, предполагающих элемент самооценки (например: "по вашему мнению", "понятен ли параграф X?"). Необходимо использовать вопросы, требующие развернутых 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 в ИМП (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 ИМП (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 структурированным (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 четкие указания (например, относительно того, как получить больше информации от тестирования потребителей, допустимо или не допустимо оказывать им помощь и т.п.)? лица, проводящие интервью, позволяют респондентам показать, где в листке-вкладыше можно найти необходимую информацию о медицинском препарате? просят ли они 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, охватывающем 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 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 ведется понятно; способ записи данных является удовлетворительным; данные обработаны удовлетворительно (например, понятно, каким образом устные оценки трансформированы в различные категории ответов?) эксперту представлены листки-вкладыши, использованные во время тестирования (различныхраундов тестирования) пациентов; изменения в ИМП (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 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения?	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, указанные в приложении к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, 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: полный ли отчет; в отчете четко ли разграничены количественные и качественные результаты; четко ли указаны название лекарственного препарата и соответствующей компании; исходя из правил Союза, по "диагностическим" вопросам (см. пункт 1.2) набрано ли удовлетворительное количество баллов; считают ли респонденты 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 уместно) информации, приведенной в ИМП (ЛВ)?

5. Качество диагностики/оценки

Какие-либо слабые стороны в ИМП (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:

соотносятся ли результаты (насколько возможно) с фактическими частями текста;

сделана ли 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 ли пересмотр;

слабые стороны по результатам первого раунда четко ли определены и надлежащим образом устранены (например, вопросы, по которым получены низкие баллы, обусловили изменение ИМП (ЛВ) и внесение стилистических изменений для улучшения читаемости или исключение избыточной и вводящей в замешательство информации);

- понятно ли, какие отрывки были пересмотрены, каким образом это сделано и на основании каких наблюдений по результатам первого раунда;

понятно ли, какие наблюдения и почему были проигнорированы при осуществлении пересмотра;

действительно ли улучшили читаемость протестированные изменения.

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) _____

_____

_____

_____

Правила в отношении заключения по результатам тестирования

В данном разделе необходимо изложить общее мнение относительно проведенного пользовательского тестирования и читаемости (качества) ИМП (ЛВ) [для использования в итоговом отчете полный текст отчета об оценке результатов пользовательского тестирования может быть приложен в справочных целях]

При подготовке заключения необходимо учитывать следующие моменты:

Задачи:

отразить в окончательном варианте ИМП (ЛВ) результаты тестирования пациентов и учесть их потребности с целью безопасного и эффективного использования ими лекарственного препарата;

провести оценку читаемости ИМП (ЛВ);

выявить проблемы, связанные с изложением и содержанием информации;

описать возможные изменения в листке-вкладыше для улучшения его читаемости.

Из отчета 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 структурированно изложены заключения?

Следует отметить, были ли учтены рекомендации и заключения пациентов при пересмотре текста листка-вкладыша.

Приложение N 17
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(форма)

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
лекарственного препарата для медицинского применения

ЛП-N (XXXXXX)-(YY-ZZ)

(номер регистрационного удостоверения)

В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, 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 (МНН), 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)

N	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 N _____
к регистрационному удостоверению
лекарственного препарата
для медицинского применения
N _____

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.

ПРАВИЛА
заполнения регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения

1. Регистрационное удостоверение - документ, подтверждающий факт регистрации лекарственного препарата для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза (далее соответственно - регистрационное удостоверение, Союз), заполняется уполномоченным органом государства - члена Союза, осуществившего регистрацию лекарственного препарата для медицинского применения в рамках Союза, в соответствии с настоящими Правилами (далее соответственно - уполномоченный орган, государство-член) по единой форме.

2. Регистрационное удостоверение заполняется на русском языке с использованием электронных печатающих устройств и в случае наличия соответствующего требования в законодательстве государств-членов - на государственном языке этого государства-члена, в котором находится уполномоченный орган, оформивший такой документ. В случае составления указанных документов на русском языке и государственном языке одного из государств-членов такие документы заполняются на двусторонних бланках, каждая сторона 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.

При необходимости название производителя, его места нахождения (юридический адрес), название и юридический адрес держателя регистрационного удостоверения могут быть указаны (продублированы) с использованием букв латинского алфавита.

3. Номер регистрационного удостоверения формируется в следующем порядке:

ЛП-N (XXXXXX)-(YY-ZZ) где:

позиция "ЛП" - лекарственный препарат;

позиция "N (XXXXXX)" - единый шестизначный порядковый номер регистрационного удостоверения, присвоенный референтным государством-членом (присваивается автоматически из единого реестра лекарственных средств, зарегистрированных в рамках Союза);

позиция "YY" - статус государства-члена в процессе экспертизы и регистрации лекарственного препарата ("РГ" - референтное государство; "ГП" - государство признания);

позиция "ZZ" - двухбуквенный код государства-члена (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 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, на территории которого разрешено медицинское применение данного лекарственного препарата.

12. В поле 8 указывается торговое наименование лекарственного препарата в соответствии с требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

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 использует соответствующее общепринятое (группировочное наименование), 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 обусловливает 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 указывается наименование лекарственной формы, руководствуясь номенклатурой лекарственных форм Союза, для наборов (комплектов) указывается наименование лекарственной формы каждого из компонентов набора (комплекта).

15. В поле 11 указывается дозировка каждой единицы лекарственной формы. Для комбинированных лекарственных препаратов дозировка каждого компонента лекарственной формы указывается через знак "+" в порядке, соответствующем общепринятому (группировочному) наименованию. Указание дозировки (дозировок) должно совпадать со сведениями, приведенными в нормативном документе по качеству лекарственного препарата.

16. В поле 12 указывается форма 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 приводятся состав лекарственного препарата с указанием количественного содержания активных фармацевтических субстанций и перечисление качественного состава вспомогательных веществ. Указание должно совпадать со сведениями, приведенными в нормативном документе по качеству лекарственного препарата.

18. В поле 14 указывается срок 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.P.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, каждый лист заверяется печатью уполномоченного органа.

21. Поле "Руководитель уполномоченного органа, подпись, печать" заполняется собственноручно, использование факсимиле вместо подписи не допускается.

Приложение N 18
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ЗАМЕЧАНИЙ ОТ ГОСУДАРСТВА ПРИЗНАНИЯ

(форма)

Замечания от государства признания

Вид процедуры Процедура взаимного признания
децентрализованная процедура

1. День	
2. Замечания от	
Заявление N	
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
<заявляемый на
государства и готово выдать регистрационное удостоверение на ----------
регистрацию лекарственный препарат>.

или:

<Государство - член Союза>
---------- считает, что применение данного препарата
связано с серьезным потенциальным риском для здоровья населения (см.
далее), и в настоящее время не готово выдать регистрационное удостоверение.

2. Серьезный 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. Информация для заявителя

Внимание! Любые ответы, направляемые по электронной почте, необходимо посылать на наш общий электронный адрес @, а не на какие-либо личные адреса. Максимальный 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	рисунок (не приводится)
	рисунок (не приводится) рисунок (не приводится)

Ф.И.О. экспертов по оценке (если применимо):

Качество (Модуль 3): рисунок (не приводится) рисунок (не приводится) рисунок (не приводится)	Клинические исследования (Модуль 5): Фармакокинетика рисунок (не приводится) рисунок (не приводится) рисунок (не приводится)

Доклинич. исследования (Модуль 4):	Эффективность и безопасность
рисунок (не приводится) рисунок (не приводится) рисунок (не приводится)	рисунок (не приводится) рисунок (не приводится) рисунок (не приводится)

<1> Пожалуйста, примите во внимание, что для заявок, подаваемых для генерических и биоаналоговых лекарственных средств, когда в качестве референтного препарата выступает разрешенный к реализации препарат на рынке Союза, важно направить замечания в отношении наименования препарата на как можно более раннем этапе.

<2> Будет вписан в соответствии с требованиями каждого государства-члена Союза.

Приложение N 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 порядок внесения изменений в регистрационное досье (далее - внесение изменений) лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в Евразийском экономическом союзе (далее - Союз), в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее - Правила регистрации лекарственных средств) или подвергающихся процедуре приведения в соответствие с требованиями актов, входящих в право 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 настоящего Приложения применяется к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов (далее - условия регистрации), осуществленной в соответствии с разделами V.II и VI Правил регистрации лекарственных средств в рамках процедуры взаимного признания и децентрализованной процедуры регистрации, а также к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов, зарегистрированных в нескольких государствах - членах Союза (далее - государства-члены) и прошедших (проходящих) процедуру приведения в соответствие согласно разделу XIII Правил регистрации лекарственных средств.

1.1.4. Раздел III настоящего Приложения применяется исключительно к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов, зарегистрированных в одном государстве-члене (референтном государстве) в соответствии с разделом V.I Правил регистрации лекарственных средств, а также к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов, зарегистрированных в одном государстве-члене и прошедших (проходящих) процедуру приведения в соответствие согласно разделу XIII Правил регистрации лекарственных средств.

1.1.5. Раздел IV настоящего Приложения применяется к изменениям условий регистрации, указанным в подпунктах 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 N 20 к Правилам регистрации лекарственных средств.

1.2. Определения

Для целей настоящего Приложения используются понятия, которые означают следующее:

"заинтересованное государство-член" - государство-член, уполномоченный орган которого зарегистрировал рассматриваемый лекарственный препарат;

"значимое изменение II типа" - изменение, которое, не являясь изменением, требующим новой регистрации, может оказать значительное влияние на качество, безопасность или эффективность зарегистрированного лекарственного препарата;

"изменение, требующее новой регистрации" или "расширение регистрации" - изменения, перечисленные в дополнении I и удовлетворяющие условиям, описанным в нем;

"изменение условий регистрации" лекарственного препарата или "изменение регистрационного досье" означает любое изменение:

документов и данных, указанных в приложении N 1 к правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств;

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;

"незначимое изменение IA типа" - изменение, которое оказывает минимальное влияние на качество, безопасность и эффективность зарегистрированного лекарственного препарата или не оказывает его вовсе;

"незначимое изменение IB типа" - изменение, не подпадающее под определения изменений IA, II типов и расширения регистрации;

"неотложное ограничение в целях безопасности" - промежуточное изменение условий регистрации в силу появления новых сведений, относящихся к безопасному применению лекарственного препарата;

"соответствующий орган" - уполномоченный орган (экспертная организация) каждого заинтересованного государства-члена.

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 положения настоящего Приложения с учетом рекомендаций, составленных согласно пункту 1.5, является по умолчанию изменением IB типа.

1.3.3. В порядке исключения из подпункта 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:

по запросу заявителя при подаче заявления на внесение изменения;

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 после оценки уведомления в соответствии с подпунктами 2.2.2 или 3.2.2 соответственно и с учетом положений пункта 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. Внесение изменений

1.4.1. Евразийская экономическая комиссия (далее - Комиссия) обязана регулярно вносить изменения в 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 подпункте 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 и Экспертному комитету по лекарственным средствам при Комиссии (далее - Экспертный комитет) в электронном и (или) бумажном виде. Указанный срок 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 вправе запросить у Экспертного комитета рекомендацию относительно классификации такого изменения.

1.5.4. Рекомендация, упомянутая в подпункте 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.

1.5.5. В целях обеспечения согласованности рекомендаций, подготовленных уполномоченными органами (экспертными организациями) и Экспертным комитетом в соответствии с подпунктами 1.5.1 и 1.5.3, Комиссия должна публиковать такие рекомендации на официальном сайте в информационно-телекоммуникационной 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 о нескольких изменениях или подаче нескольких заявлений о внесении изменений в отношении каждого изменения в соответствии с разделом II настоящего Приложения или подпунктом 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 подпункта 1.7.1 настоящего Приложения применяются следующие правила:

при единовременном уведомлении об одинаковых незначимых изменениях 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 пункте 2.1 или пункте 3.1 настоящего Приложения;

при единовременном уведомлении о нескольких изменениях условий регистрации одного и того же лекарственного препарата все такие изменения допускается включить в 1 уведомление на внесение изменений (с приложением соответствующих документов), если все рассматриваемые изменения подпадают под одно из условий, перечисленных в дополнении III;

при единовременном уведомлении о нескольких изменениях 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 1 уведомление (с приложением соответствующих документов), если уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства после консультации с уполномоченными органами (экспертными организациями) заинтересованных государств признания (при необходимости) дает согласие на такое уведомление.

1.7.3. Уведомление (с приложением соответствующих документов), указанное в абзацах третьем и четвертом подпункта 1.7.2 настоящего Приложения, должно производиться следующим образом:

единое уведомление о внесении изменений в соответствии с пунктом 2.2 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является незначимым изменением IB типа и все изменения являются незначимыми;

единое заявление на внесение изменений в соответствии с пунктом 2.3 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является значимым изменением II типа и ни одно из изменений не является расширением регистрации;

единое заявление на внесение изменений в соответствии с подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является расширением регистрации.

II. Внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов, зарегистрированных более чем в одном государстве-члене

2.1. Процедура уведомления о внесении незначимых изменений IA типа

2.1.1. При внесении незначимого изменения IA типа заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет 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 в соответствии с пунктом 1.6 настоящего Приложения, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо представить до реализации изменения.

2.1.2. В отношении незначимых изменений, требующих немедленного уведомления, в целях непрерывного надзора за рассматриваемым лекарственным препаратом уведомление необходимо представить немедленно после реализации изменения.

2.1.3. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений 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 пункте 2.4 настоящего Приложения.

В случае если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате в соответствии с пунктом 1.6 настоящего Приложения, соответствующие уполномоченные органы в течение не более 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 2.1.3, размещают сведения о внесении изменений в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Союза (далее - единый реестр) с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, 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 первом, втором и третьем настоящего пункта, до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно подпунктам 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 уполномоченным органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений в соответствии с приложением N 2 к Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет 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 не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений после оценки полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на внесение изменений (уведомлению) с использованием средств Интегрированной информационной системы внешней и взаимной торговли Союза (далее - интегрированная система).

Если уведомление удовлетворяет требованиям, установленным в подпункте 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 пункте 2.4 настоящего Приложения.

В случае если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего Приложения соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) в течение не более 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 2.2.3, размещают сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, 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 подпунктах 2.2.3 - 2.2.4 до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно подпунктам 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 подпункту 2.2.3 настоящего Приложения, 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 подпункте 2.2.5 настоящего Приложения.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 5 рабочих дней с даты представления дополненного уведомления в референтное государство после оценки комплектности и полноты представленных материалов представляет дополненное досье на внесение изменений (уведомление) соответствующим органам государств признания с использованием средств интегрированной системы.

2.2.7. Если заявитель не представляет дополненное уведомление в соответствии с подпунктом 2.2.6 настоящего Приложения, уведомление признается отклоненным всеми уполномоченными органами (экспертными организациями), и принимаются меры, указанные в пункте 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 течение не более 30 календарных дней со дня получения, после чего принимаются меры, указанные в подпункте 2.2.4 настоящего Приложения.

В случае если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате в соответствии с пунктом 1.6 настоящего Приложения соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) в течение не более 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 2.2.8, размещают сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, 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 первом и втором настоящего пункта до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения в соответствии с подпунктами 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

2.2.9. Положения подпунктов 2.2.1 - 2.2.8 настоящего Приложения не применяются, если запрос на изменение IB типа представлен в составе группы изменений, включающей изменение II типа и не содержащей расширения регистрации. В этом случае применяется процедура экспертизы изменений, предусмотренная пунктом 2.3 настоящего Приложения.

2.2.10. Положения подпунктов 2.2.1 - 2.2.8 настоящего Приложения не применяются, если запрос на изменение IB типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации. В этом случае применяется процедура, предусмотренная подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения.

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 N 2 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет 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 представляет 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 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 подпунктом 2.3.1 настоящего Приложения обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на изменение с использованием средств интегрированной системы.

При необходимости письменные консультации между уполномоченными органами (экспертными организациями) референтного государства и государств признания осуществляются в электронном виде с использованием средств интегрированной системы.

2.3.3. В течение 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 подпункте 2.3.3 настоящего Приложения, 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 пунктом "в" подпункта 1.7.2 настоящего Приложения.

2.3.5. В течение срока, упомянутого в подпунктах 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 представленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в общую характеристику лекарственного препарата, 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 N 6 - 8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней.

Время представления 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 пункта 2.6 настоящего Приложения и в течение 30 календарных дней со дня получения проекта экспертного отчета по оценке и проекта решения, указанных в подпунктах 2.3.3 и 2.3.4 настоящего Приложения, уполномоченные органы (экспертные организации) 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 календарных дней 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 N 18 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Заявитель направляет ответ на запрос в уполномоченный орган (экспертную организацию) государств 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 первом подпункта 2.3.6, уполномоченный орган (экспертная организация) 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 уполномоченным органом (экспертной организацией).

2.3.8. Если в соответствии с подпунктами 2.3.6 и 2.3.7 настоящего Приложения решение, упомянутое в подпункте 2.3.7 настоящего Приложения, признается всеми уполномоченными органами, принимаются меры, указанные в пункте 2.4 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего Приложения, уполномоченные органы в течение 10 рабочих дней от принятия решения об одобрении изменения размещают сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченные органы вправе продлить срок, указанный в абзаце первом 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 подпунктом 4.1.1.

2.4. Меры, необходимые для завершения процедур, предусмотренных пунктами 2.3 - 2.5 настоящего Приложения

2.4.1. При ссылке на настоящий пункт уполномоченный орган (экспертная организация) референтного

государства должен принять следующие меры:

уведомить заявителя и соответствующие органы государств признания об одобрении или отклонении изменения;

при отклонении изменения уведомить заявителя и соответствующие органы государств признания об основаниях такого решения;

уведомить заявителя и соответствующие органы государств признания о необходимости изменения условий принятия решения о регистрации лекарственного препарата, 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, в связи с внесением изменения.

2.4.2. При ссылке на настоящий пункт каждый уполномоченный орган при необходимости и в течение предельного срока, установленного подпунктом 4.2.1 настоящего Приложения (за исключением изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате в соответствии с пунктом 1.6 настоящего Приложения), должен изменить решение о регистрации 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 подпунктом 4.1.2.9 и подпунктами 2.3.6 - 2.3.7 настоящего Приложения, Экспертным комитетом в срок, не превышающий 60 календарных дней с даты направления уполномоченными органами государств признания такого заключения, осуществляется 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 представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) заявление на внесение изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов, 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 пункту 1.6 настоящего Приложения, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо представить до реализации изменения.

3.1.2. 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, уполномоченный орган референтного государства в течение 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 3.1.3, размещает сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдает измененные общую характеристику лекарственного препарата, 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 первом и втором настоящего подпункта, 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 представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) заявление на внесение изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государства-члена, а также досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в дополнении IV.

3.2.2. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений проводит оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с подпунктом 3.2.1 настоящего Приложения.

Если уведомление удовлетворяет требованиям, установленным в пункте 3.2.1 настоящего Приложения, 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 заключение 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 пункте 3.5 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего Приложения, уполномоченный орган референтного государства в течение 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 3.2.3 настоящего Приложения размещает сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдает измененные общую характеристику лекарственного препарата, 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 подпунктах 3.2.3 и 3.2.4 настоящего Приложения до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно подпунктам 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 подпункту 3.2.3 настоящего Приложения, 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 подпункте 3.2.5 настоящего Приложения.

3.2.7. Если заявитель не представляет 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 не более 30 календарных дней со дня его получения, после чего принимаются меры, указанные в пункте 3.5 настоящего Приложения.

3.2.9. Настоящий пункт 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 пунктом 3.3 настоящего Приложения.

3.2.10. Настоящий пункт не применяется, если запрос на изменение IB типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации. В этом случае применяется процедура, предусмотренная подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения.

3.3. Процедура экспертизы значимых изменений II типа

3.3.1. Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление на внесение изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государства-члена, а также досье на изменение, содержащее элементы, указанные в дополнении IV.

При необходимости и по согласованию с экспертной организацией заявитель представляет 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 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 подпунктом 3.3.1 настоящего Приложения.

Если заявление удовлетворяет требованиям, установленным в подпункте 3.3.1 настоящего Приложения, 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, указанного в подпункте 3.3.1 настоящего Приложения, 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 подпункте 3.3.3 настоящего Приложения, 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 абзацем третьим подпункта 3.4.2 настоящего Приложения.

3.3.5. В отношении изменений, перечисленных в разделе 2 дополнения I, срок экспертизы, указанный в подпункте 3.3.3 настоящего Приложения, составляет не более 90 календарных дней.

3.3.6. В течение срока, указанного в подпунктах 3.3.3 - 3.3.5 настоящего Приложения, уполномоченный орган (экспертная организация) вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях представленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в общую характеристику лекарственного препарата, 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 представления 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 пункте 3.5 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего Приложения уполномоченный орган референтного государства в течение 10 рабочих дней со дня завершения экспертизы размещает сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому

применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдает измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченный орган вправе продлить срок, указанный в абзаце втором настоящего подпункта, до 30 календарных дней в случае, если заявителем представлены групповые изменения согласно подпунктам 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 подпунктом 4.1.1.

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 пунктами 3.1, 3.2, 3.3 настоящего Приложения или подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения необходимо подать отдельное уведомление или досье на изменение.

3.4.2. В порядке исключения из пункта 3.4.1 настоящего Приложения применяется следующее:

при единовременном уведомлении одного и того же уполномоченного органа (экспертной организации) об одинаковых незначимых изменениях 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, указанное в пункте 3.1 настоящего Приложения;

при единовременном уведомлении одного и того же уполномоченного органа (экспертной организации) о 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;

при единовременном уведомлении одного и того же уполномоченного органа (экспертной организации) об изменениях условий регистрации одного и того же лекарственного препарата, держателем которых является одна организация, не удовлетворяющем перечисленным в настоящем подпункте условиям, все такие изменения с согласия уполномоченного органа (экспертной организации) допускается включить в одно досье на изменение.

3.4.3. Предоставление документов в соответствии с абзацами вторым и третьим подпункта 3.4.2 настоящего Приложения осуществляется следующим образом:

единое уведомление (досье на изменение) в соответствии с пунктом 3.2 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является незначимым изменением IB типа и все изменения являются незначимыми;

единое заявление на внесение изменений в соответствии с пунктом 3.3 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является значимым изменением II типа и ни одно из изменений не является расширением регистрации;

единое заявление на внесение изменений в соответствии с подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является расширением регистрации.

3.5. Меры, необходимые для завершения процедур, предусмотренных пунктами 3.1 - 3.3 настоящего Приложения

3.5.1. При ссылке на настоящий раздел уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен принять следующие меры:

уведомить заявителя о принятии (одобрении) или отказе в одобрении изменения;

при отказе в одобрении изменения - уведомить заявителя об основаниях такого решения;

при необходимости, в предельные сроки, установленные подпунктом 4.2.1 настоящего Приложения, уполномоченный орган референтного государства должен внести изменения в решение о регистрации, указанное в пункте "б" подпункта 1.2.1, в соответствии с принятым изменением.

IV. Прочие аспекты

4.1. Специальные процедуры

4.1.1. Расширение регистрации.

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 лекарственных средств.

Расширение регистрации должно осуществляться в соответствии с той 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.

В порядке исключения из подпункта 1.7.1 и пунктов 2.2 и 2.3 настоящего Приложения, если незначимое изменение IB типа, значимое изменение II типа или группа изменений в случаях, предусмотренных абзацем третьим подпункта 1.7.2 настоящего Приложения, не предусматривающие расширения регистрации, затрагивают несколько регистрационных досье лекарственных препаратов, принадлежащих одному держателю, держатель таких регистрационных удостоверений вправе придерживаться процедуры, установленной настоящим подпунктом.

В целях настоящего подпункта под "референтным органом" понимается уполномоченный орган заинтересованного государства-члена, назначенный Экспертным комитетом с учетом рекомендации держателя.

Заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам заявление на внесение изменений, содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV, с указанием рекомендуемого референтного органа.

Если заявление на внесение изменений удовлетворяет указанным требованиям, Экспертный комитет назначает референтный орган, и такой орган должен признать получение валидного заявления на внесение изменений.

Если выбранный референтный орган является уполномоченным органом референтного государства, не регистрировавшим все лекарственные препараты, затронутые заявлением, Экспертный комитет вправе обратиться к иному соответствующему органу за содействием референтному органу в экспертизе такого заявления на внесение изменений.

Референтный орган составляет заключение о валидном заявлении на внесение изменений в течение 60 календарных дней со дня признания получения валидного заявления на внесение изменений при незначимых изменениях IB типа и значимых изменениях II типа.

Референтный орган вправе сократить указанный срок, учитывая срочность вопроса, или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений по модификации одобренных показаний к применению или включении новых показаний к применению.

В течение указанного срока референтный орган вправе потребовать от заявителя представления дополнительных данных в сроки, установленные таким референтным органом. В этом случае:

референтный орган должен уведомить остальные соответствующие органы о своем запросе дополнительных сведений;

до представления таких дополнительных сведений процедура приостанавливается;

референтный орган вправе продлить установленный срок.

Референтный орган должен направить свое заключение о валидном заявлении заявителю и остальным уполномоченным органам; 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.

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.

В порядке исключения из разделов I, II и III при признании Всемирной организацией здравоохранения или Союзом пандемической ситуации по гриппу уполномоченные органы вправе временно в порядке исключения принять изменение условий регистрации вакцины для профилактики гриппа человека при отсутствии определенных доклинических или клинических данных.

При принятии изменения согласно части 1 настоящего Приложения заявитель должен предоставить недостающие доклинические и клинические данные в предельный срок, установленный соответствующим органом.

4.1.4. Неотложные ограничения по безопасности.

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.

Если в течение 24 часов после получения указанных сведений уполномоченный орган не направляет возражение, неотложные ограничения по безопасности считаются принятыми.

При возникновении риска общественному здоровью вследствие применения лекарственных препаратов для медицинского применения соответствующие органы вправе наложить на держателя неотложные ограничения по безопасности.

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.

Изменение регистрации лекарственного препарата по результатам процедур, предусмотренных разделами II и III настоящего Приложения, должны осуществляться:

при значимых изменениях II типа в течение 60 календарных дней после получения сведений, указанных в абзаце 4 подпункта 2.4.1 и абзаце 2 подпункта 3.5.1 настоящего Приложения, при условии предоставления полного комплекта документов, необходимых для изменения регистрационного досье лекарственного препарата, уполномоченным органам (экспертным организациям) заинтересованных государств-членов;

в остальных случаях в течение 180 календарных дней после получения сведений, указанным в абзаце 4 пункта 2.4.1 и абзаце 2 пункта 3.5.1, при условии предоставления документов, необходимых для изменения регистрационного досье, уполномоченным органам (экспертным организациям) заинтересованных государств-членов.

При изменении решения о регистрации лекарственного препарата вследствие одной из процедур, предусмотренных разделами II, III и IV настоящего Приложения, соответствующий орган государства-члена должен немедленно уведомить заявителя об изменении регистрации.

4.2.2. Реализация изменений.

Реализацию незначимых изменений IA типа допускается осуществить в любое время до завершения процедуры, предусмотренной пунктами 2.1 и 3.1 настоящего Приложения.

Если уведомление, затрагивающее одно или несколько незначимых изменений IA типа, отклонено, заявитель немедленно после получения сведений, упомянутых в абзаце 2 пункта 2.4.1 и абзаце 2 пункта 3.5.1 настоящего Приложения, должен прекратить реализацию рассматриваемых изменений.

Реализацию незначимых изменений IB типа допускается осуществлять лишь в следующих случаях:

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 пункту 2.2 или, если уведомление считается принятым согласно подпункту 2.2.3;

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 пункту 3.2 или, если уведомление считается принятым согласно подпункту 3.2.3;

в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурой, предусмотренной подпунктом 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 пункту 1.6 настоявшего Приложения, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

Реализацию значимых изменений II типа допускается осуществлять лишь в следующих случаях:

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 пункту 2.3 при условии того, что документы, необходимые для изменения регистрационного досье лекарственного препарата, представлены соответствующим органам заинтересованных государств-членов. Если в соответствии с пунктом 2.6 начата процедура согласования, заявитель не должен реализовывать изменения до завершения процедуры согласования по рассматриваемому изменению;

в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурами, предусмотренными разделом III, после уведомления соответствующим органом заявителя о том, что принято изменение согласно пункту 3.3;

в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурой, предусмотренной подпунктом 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, если в соответствии с пунктом 2.6 не начата процедура согласования. Если в соответствии с пунктом 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 пункту 1.6 настоящего документа, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

Реализацию расширения регистрации лекарственных препаратов допускается осуществлять лишь после изменения соответствующим уполномоченным органом решения о регистрации и соответствующем уведомлении об этом заявителя.

Реализацию неотложных ограничений по безопасности и изменений, затрагивающих вопросы безопасности, допускается осуществлять в сроки, согласованные между заявителем и соответствующим органом.

В порядке исключения 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

По запросу соответствующего органа заявитель должен немедленно представить все сведения, затрагивающие реализацию определенного изменения.

5.2. Пересмотр настоящего документа

Не позднее чем через 5 лет со дня вступления в силу Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения Экспертный комитет по лекарственным средствам должен оценить применение настоящего документа 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 регистрации

1. Изменения активных фармацевтических субстанций:

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 активной фармацевтической субстанции 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 (при парентеральном введении следует различать внутриартериальный, внутривенный, внутримышечный, подкожный и другие пути введения).

Дополнение II

Классификация изменений

1. Следует классифицировать в качестве незначимых изменений типа IA следующие изменения:

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 содержащихся 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 либо нормативного документа по качеству лекарственного препарата, осуществленные в целях обеспечения соответствия обновленной соответствующей статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена, если изменение осуществлено исключительно в целях обеспечения соответствия требованиям фармакопеи, а параметры спецификации (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

(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 (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 абзаце третьем пункта 1.7.2 и абзаце третьем пункта 3.4.2 настоящего документа

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 типа IB, остальные изменения в группе являются следствием такого незначимого изменения типа IB.

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 качества рассматриваемого лекарственного препарата или его активных фармацевтических субстанций.

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 документа.

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 при регистрации.

14. Все изменения в группе являются следствием регистрации на условиях.

Дополнение IV

Документы, представляемые 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:

при незначимых изменениях типа IA - дату реализации каждого описанного изменения;

при незначимых изменениях типа IA, не требующих немедленного уведомления, описание всех незначимых изменений типа IA, реализованных за последние 365 календарных дней (12 месяцев), уведомления о которых ранее не подавались.

3. Все необходимые документы, указанные в Дополнении V к настоящему документу, в отношении соответствующего изменения. В случае если данные документы предоставляются на языке, отличном от русского, предоставляется их аутентичный перевод на русский язык.

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.

6. Перечень заинтересованных государств-членов 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:

административными изменениями;

изменениями качества;

изменениями безопасности, эффективности и фармаконадзора;

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"),

где:

X указывает на заглавную букву раздела дополнения, в котором содержится изменение (например, "A", "Б", "B" 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, "a", "б", "в" и т.д.)

n указывает на цифру подпункта, присвоенную в дополнении отдельному изменению (например, 1, 2, 3 и

т.д.).

В каждом разделе настоящего дополнения содержится:

перечень изменений, классифицируемых в качестве незначимых изменений IA типа и значимых изменений II типа в соответствии с определениями пункта 1.2 настоящего документа и дополнения II к настоящему документу. В нем также указано, какие из изменений IA типа требуют согласно подпунктам 2.1.2 и 3.1.2 настоящего Приложения немедленного уведомления;

перечень примеров, которые следует рассматривать в качестве незначимых изменений IB типа. Согласно пункту 1.3 настоящего документа, 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 настоящему документу. Все изменения, описанные в дополнении I к настоящему документу, 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 представить в качестве изменения IB типа ("изменение IB типа по умолчанию"), если такое изменение в настоящем дополнении или рекомендации, составленной в соответствии с пунктом 1.5 настоящего документа, 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 представления 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 при наличии соответствующего требования в законодательстве государств-членов. Макеты упаковки следует предоставить уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства или государства признания соответственно.

Уведомлять уполномоченные органы государств-членов об обновленной статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена не требуется, если в досье зарегистрированного лекарственного препарата указана ссылка на актуальную редакцию. Заявителям следует помнить, что соответствие обновленной статье должно быть реализовано в течение 180 календарных дней со дня ее опубликования.

В разделе 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 правки 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	Необходимы е 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 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)	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
	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 разделу 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 разделу досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате.			
A.6. Изменение кода АТХ	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
	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	Документы и данные	Процедура
	1, 2	1, 2	IA
Условия 1. Должно остаться не менее 1 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 рамках 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	Документы и данные	Процедура
	-	-	IA
Документация Письменное подтверждение производителя лекарственного препарата, содержащее указание о верификации соответствия производителя активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики.			

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 Фармакопее.	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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 фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность	-	-	II
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, иммунохимический) 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 Фармакопее 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 1 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	Документы и данные	Процедура
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 субстанции, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата	-	-	II

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 2 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	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	Документы и данные	Процедура

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 2 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 оборудования 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.Ia.4. Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, использующихся при производстве активной фармацевтической субстанции	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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 активной 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 новой 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.а.5. Изменение активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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
ж) 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
з) 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
и) если на активную фармацевтическую субстанцию отсутствует статья Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена, 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 фармакопеи государства-члена.
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 - 3 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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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 по меньшей мере должен 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 2 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 требованиями актов, входящих в право Союза, по значимым параметрам стабильности не менее чем на 2 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	Документы и данные	Процедура
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 2 серий упаковочного материала по всем параметрам спецификации. 5. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим. 6. Обоснование со стороны держателя РУ или держателя МФАФС новых параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.I.в.3. Изменение аналитической методики испытания первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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 испытания (периода хранения) или условий хранения активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, охватывающий период повторного испытания	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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 активной 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 2 (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	Документы и данные	Процедура

а) одну операционную единицу процесса производства активной фармацевтической субстанции, включая соответствующие внутрипроизводственный контроль (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 соответствующим разделам досье.			
Б.I.д.2. Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
	-	1, 2, 3	II
Документация 1. Подробное описание предлагаемого изменения. 2. Протокол управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию. 3. Поправка к соответствующим разделам досье.			
Б.I.д.3. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
	1	1, 2	$IA_{НУ}$
Условия 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 соответствующим разделам досье.			
Б.I.д.4. Изменения утвержденного протокола управления изменениями	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
а) значимые изменения протокола управления изменениями	-	-	II
б) незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе	-	1	IB
Документация 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	Документы и данные	Процедура
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 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 разделу 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	Документы и данные	Процедура
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 для разделения 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	Документы и данные	Процедура
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 1 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	Документы и данные	Процедура
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 2 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 2 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 2 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	Документы и данные	Процедура
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 2 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 2 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	Документы и данные	Процедура
	-	-	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	Документы и данные	Процедура
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), за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки	-	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Условия
1. Удовлетворительная инспекция в течение последних трех лет инспектирующими органами государств-членов, или страной, с которой заключено действующее соглашение о взаимном признании надлежащей производственной практики.
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 3 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 площадке 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 практики 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 надлежащей производственной практики, 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 на соответствие Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза инспекторатом государства-члена. 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	Документы и данные	Процедура
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 Союза. В Союзе сохраняется по меньшей мере одна площадка по выпуску серий, способная сертифицировать испытания лекарственного препарата в целях выпуска серий в пределах Союза.
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 Союзе или в стране, с которой заключено действующее и соответствующее соглашение о взаимном признании надлежащей производственной практики между этой страной и Союзом, сохраняется по меньшей мере одна площадка по контролю (испытанию) серий, способная проводить испытания препарата в целях выпуска серий в пределах Союза.

Документация	
1.	Копия лицензий на производство или в их отсутствие - сертификат надлежащей производственной практики, выданный в течение 3 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	Документы и данные	Процедура
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 фармацевтической субстанции	-	-	II
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 1 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	Документы и данные	Процедура
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

КонсультантПлюс: примечание.
Нумерация подпунктов дана в соответствии с официальным текстом документа.

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 оборудования другого размера. 4. Имеется схема валидации или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация производства не менее чем на 3 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	Документы и данные	Процедура
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 1 опытно-промышленной серии, произведенной с использованием текущих и новых внутрипроизводственных испытаний.
6. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
7. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что внутрипроизводственное испытание является несущественным или устарело.
8. 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	Документы и данные	Процедура
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 критерии приемлемости спецификаций	-	-	II
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 фармакопеи государства-члена, 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 2 промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций - 3 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	Документы и данные	Процедура
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_{HY})-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	Документы и данные	Процедура
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 фармацевтической субстанции или биологического (иммунологического) лекарственного препарата	1	1	IA
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	Документы и данные	Процедура
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 2 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 2 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	Документы и данные	Процедура
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 2.9.40 статья Фармакопеи Союза "Однородность дозирования" в целях замены текущего зарегистрированного метода, либо статья 2.9.5 Фармакопеи Союза "Однородность массы", либо статья 2.9.6 Фармакопеи Союза "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 - 3 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), подтверждающее, 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 фармакопеи государства-члена. 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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
			II

Б.II.д) Упаковочно-укупорочная система

Б.II.д.1. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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 быть по меньшей мере 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 2 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.	Оставшаяся (оставшиеся) 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 2 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 оставшийся (оставшиеся) размер(-ы) упаковки соответствует(-ют) 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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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, 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 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	Документы и данные	Процедура
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 2 опытно-промышленных (для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов - 3 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	Документы и данные	Процедура
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 извлечением) парентеральных лекарственных препаратов и биологических (иммунологических) многодозных парентеральных лекарственных препаратов	-	-	II

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 Б.II.д.5.г - если изменение приводит к изменению "дозировки" лекарственного препарата, то такое изменение требует подачи заявления о расширении.

Б.II.д.6. Изменение какой-либо составляющей упаковки (упаковочного материала), непосредственно не соприкасающейся с лекарственным препаратом (например, цвет съемных колпачков, цветные кодовые кольца на ампулах, изменение колпачка, защищающего иглу (использование другого пластика), изменение дизайна, цвета маркировки, нанесение штрих кода (2D, 3D), нанесение шрифта Брайля)	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
а) Исключение поставщика	1	1	IA
б) Замена или добавление поставщика	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
в) Любое изменение поставщиков спейсеров дозированных ингаляторов			II

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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
а) Одну или более отдельные операции процесса производства лекарственного препарата, включая соответствующий внутрипроизводственный контроль 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	Документы и данные	Процедура
	-	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	Документы и данные	Процедура
	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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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 эндотоксинов	-	1, 2, 3, 4, 5	IB
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 актов органов 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 в 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 CEP, 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 фармакопее государства-члена	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
а) изменение спецификации(й) ранее нефармакопейной субстанции в целях соответствия Фармакопее Союза или фармакопее государства-члена			
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 фармакопее государства-члена	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
в) изменение спецификаций с фармакопеи государства-члена 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 2 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 фармакопеи государства-члена 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	Документы и данные	Процедура
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 существенное влияние на доставку фармацевтической субстанции препарата (например, небулайзер)	-	-	II
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	Документы и данные	Процедура
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 актам органов Союза в соответствии с приложением N 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Евразийской экономической комиссией.

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	Документы и данные	Процедура
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

B.V.б.1 Обновление досье по качеству, направленное на реализацию заключения экспертного комитета	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
	-	-	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 препарата	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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), 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 оставшая(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	Документы и данные	Процедура
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, ответственное 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, в которых располагается квалифицированное лицо по фармаконадзору 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 фармаконадзора. 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 единого реестра (без необходимости внесения изменений). Если держатель РУ прибегает к возможности обновления упомянутой выше информации посредством единого реестра, он должен указать в регистрационном досье, что обновленная информация этих данных включена в единый реестр.	

B.I.9 Изменение существующей системы фармаконадзора согласно подробному описанию системы фармаконадзора (ПОСФ)	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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 лицом 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 ветеринарных лекарственных препаратов и 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 единого реестра (без необходимости внесения изменений). Если держатель РУ прибегает к возможности обновления упомянутой выше информации посредством единого реестра, держатель РУ должен указать в регистрационном досье, что обновленная информация этих данных включена в единого реестра.
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 в соответствии с актами, входящими в право Союза, и при необходимости подачи ПОБ.

B.I.11 Введение или изменения обязательств и условий регистрации, включая план управления рисками	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
а) реализация формулировки, согласованной с уполномоченным органом	1	1, 2	$IA_{НУ}$

б) реализация изменений, требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, нуждающихся в экспертизе уполномоченным органом <*>	-	-	II

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	Документы и данные	Процедура
	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	Документы и данные	Процедура
			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 держателя сертификата МФВА	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура

		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	Документы и данные	Процедура
	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	Документы и данные	Процедура
	-	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	Документы и данные	Процедура
	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	Документы и данные	Процедура
	-	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	Документы и данные	Процедура
	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	Документы и данные	Процедура
	-	-	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	Документы и данные	Процедура
	-	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	Документы и данные	Процедура
	-	-	II

Г.10 Замена или включение нового учреждения крови или центра(-ов), в котором(-ых) хранится плазма	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
	-	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	Документы и данные	Процедура
	1	1	IA
Условие			
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	Документы и данные	Процедура
	-	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 надлежащей производственной практике) и подтверждение того, что условия транспортировки валидированы.		

Г.13 Исключение организации, вовлеченной в транспортировку плазмы	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
	1	1	IA
Условие			
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	Документы и данные	Процедура
	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	Документы и данные	Процедура
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 с 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	Документы и данные	Процедура
	-	-	II

Г.17 Введение или расширение процедуры карантинного хранения	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1	IA
Условие			
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	Документы и данные	Процедура
	-	1	IB
Документация			
1.	Обновленные соответствующие разделы досье МФП.		

Г.19 Замена или добавление контейнеров для крови (например, мешков, флаконов)	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
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	Документы и данные	Процедура
	-	-	II

Г.22 Изменение приготовления пула плазмы (например, метода производства, размера пула, хранения образцов пула плазмы)	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
	-	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	Документы и данные	Процедура
	-	-	II

Приложение N 20
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ПРАВИЛА
ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ ПРИ ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ
В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

I. Общие положения

1.1. Настоящие Правила регламентируют правила экспертизы внесения изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов для медицинского применения, указанных в пунктах 1.1.3 - 1.1.5 приложения N 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Евразийской экономической комиссией, (далее - Правила регистрации лекарственных средств) в части описания административных процедур и должно рассматриваться в совокупности с положениями приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

1.2. Определения, используемые в настоящем приложении, содержатся в документах Евразийского экономического союза (далее - Союз), регламентирующих обращение лекарственных средств в Союзе.

1.3. Указание в настоящем приложении "заинтересованного государства - члена Союза" согласно пункту 1.2.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств следует рассматривать как каждое государство - член Союза (далее - государство-член), уполномоченный орган которого зарегистрировал рассматриваемый лекарственный препарат. Указание "заинтересованных государств-членов" следует рассматривать как все заинтересованные государства-члены.

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 Союза. Регистрационное досье лекарственного препарата включает в себя:

решение уполномоченного органа государства-члена о регистрации лекарственного препарата;

документы и данные, поданные заявителем в соответствии с приложением N 1 к Правилам регистрации лекарственных средств в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена.

Приложение N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств устанавливает требования, предъявляемые к изменению условий регистрации и содержанию регистрационного досье.

Настоящие Правила охватывают следующие категории изменений, определенные разделом 1.3 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств:

незначимые изменения IA типа;

незначимые изменения IB типа;

значимые изменения II типа;

расширение регистрации;

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 пунктов 1.7, 2.1, 2.4, 3.1, 3.4, 3.5, подпунктов 4.2.1 и 4.2.2 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств в отношении незначимых изменений IA типа. Приложение N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств 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 пункту 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств 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 пункту 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Заявление на внесение изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, необходимо представить до реализации изменения.

Заявитель вправе включить незначимое изменение IA типа, не подлежащее немедленному уведомлению, в представление документов о незначимом изменении IA типа с немедленным уведомлением или любое другое изменение.

Необходимо соблюсти соответствующие условия, предусмотренные пунктами 1.7.2 и 3.4.2 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Заявитель вправе сгруппировать несколько незначимых изменений IA типа в одно уведомление в соответствии с пунктом 1.7.2 и пунктом 3.4.2 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств. Для этого предусмотрены 2 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-дневный (12-месячный) предельный срок уведомления о незначимых изменениях IA типа позволяет держателям регистрационных удостоверений накапливать изменения IA типа на их лекарственные препараты в течение 1 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, указанные в дополнении IV приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, представленные в следующем порядке с соответствующими заголовками и нумерацией в формате общего технического документа:

сопроводительное письмо;

заявление о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, включая сведения о рассматриваемом лекарственном препарате, 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 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, свидетельствующего, что соблюдены все условия и документальные требования, или, если применимо, указание классификационной рекомендации, представленной в соответствии с пунктом 1.5 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, использованной в соответствующем заявлении;

все документы, указанные в дополнении V приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств;

если изменения затрагивают общую характеристику лекарственного препарата, маркировку или листок-вкладыш, а также нормативный документ по качеству: пересмотренную информацию о лекарственном препарате (общую характеристику лекарственного препарата, маркировку и листок-вкладыш), нормативный документ по качеству, представленные в надлежащем формате, а также соответствующие переводы на государственные языки государств-членов 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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 размерах и порядке, установленных законодательством государств признания.

В отношении изменений, указанных в пункте 1.1.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, - подтверждение оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу при необходимости) в размерах и порядке, установленных законодательством государств-членов.

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 пунктом 3.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств 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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

При внесении незначимого изменения IA типа заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в размере и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в дополнении IV приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

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) с использованием средств интегрированной системы.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства проводит экспертизу уведомления IA типа в течение 30 календарных дней со дня его получения.

К 30-му 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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, должны осуществляться в течение 180 календарных дней после получения сведений, указанных в абзаце четвертом пункта 2.4.1 и абзаце втором пункта 3.5.1 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, при условии представления документов, необходимых для изменения регистрационного досье, уполномоченным органам (экспертным организациям) заинтересованных государств-членов.

В случае если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 зарегистрированных лекарственных средств Союза (далее - единый реестр) с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) вправе продлить указанный срок до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Если в рамках одного уведомления подано одно или несколько незначимых изменений IA типа, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет заявителя о том, какое изменение было принято или отклонено по результатам экспертизы лекарственных препаратов. Держатель регистрационного удостоверения не вправе реализовывать отклоненное изменение.

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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств. 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 подпункте 1.1.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

При внесении незначимого изменения IA типа заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) заявление на внесение изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в дополнении IV приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства проводит экспертизу незначимого изменения IA типа в течение 30 календарных дней со дня его получения.

К 30-му календарному дню уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя о своем заключении.

Изменение регистрации лекарственного препарата по результатам процедур, предусмотренных приложением N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, должно осуществляться в течение 180 календарных дней после уведомления заявителя о заключении при условии представления 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 пункту 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдает измененные общую характеристику лекарственного препарата, 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 первом и четвертом настоящего пункта, до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно подпунктам 1.7.2 и 1.7.3 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Если в рамках одного уведомления заявителем подано одно или несколько незначимых изменений IA типа, уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя о том, какое изменение было принято или отклонено 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.

Настоящий пункт содержит положения по применению пунктов 1.7, 2.2, 2.4, 3.2, 3.5, 4.2.1 и 4.2.2 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств в отношении незначимых изменений IB типа.

Приложение N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств 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 пункту 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо представить до реализации изменения.

Реализация иных изменений держателем регистрационного удостоверения возможна только через 30 календарных дней от даты представления 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 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, или если оно было ранее согласовано с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства.

Кроме того, в отношении лекарственных препаратов, зарегистрированных в одном государстве-члене, заявитель вправе также сгруппировать несколько незначимых изменений IB типа, затрагивающих несколько регистрационных досье в одном государстве-члене или одно или более незначимых изменений IB типа с другими незначимыми изменениями, затрагивающими несколько регистрационных досье в одном государстве-члене, 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 приведенным описанием) затрагивает несколько регистрационных досье одного держателя регистрационного удостоверения, заявитель вправе подать такие изменения в виде одного заявления в целях "распределения обязанностей".

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в дополнении IV приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, представленные в следующем порядке с соответствующими заголовками и нумерацией в формате общего технического документа:

сопроводительное письмо;

заявление о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, включая сведения о рассматриваемом лекарственном препарате. 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 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, свидетельствующего, что соблюдены все условия и документальные требования или, если применимо, указание классификационной рекомендации, представленной в соответствии с пунктом 1.5 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, использованной в соответствующем заявлении;

необходимую документацию, обосновывающую предлагаемое изменение, включая всю документацию, указанную в дополнении V приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств;

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 (общую характеристику лекарственного препарата, маркировку и листок-вкладыш), нормативный документ по качеству, представленные в надлежащем формате, а также соответствующие переводы на государственные языки государств-членов 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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 размерах и порядке, установленных законодательством государств признания.

В отношении изменений, указанных в пункте 1.1.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, - подтверждение оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу при необходимости) в размерах и порядке, установленных законодательством государств-членов.

2.2.2. Экспертиза изменений IB типа, указанных в пункте 1.1.3 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

При внесении незначимого изменения IB типа заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV к Правилам регистрации лекарственных средств.

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 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств или оно не классифицировано в качестве незначимого изменения IB типа в соответствии с пунктом 1.5 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств и уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства считает, что он может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата, то он немедленно уведомляет об этом заинтересованные государства-члены и заявителя.

Если в течение 10 рабочих дней заинтересованные государства-члены 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.

Если заинтересованные государства-члены 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 получают соответствующие уведомления.

Если в рамках одного уведомления подана группа незначимых изменений, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет заявителя и заинтересованные государства-члены, какое изменение было принято или отклонено 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 документов, необходимых для изменения регистрационного досье. Однако принятые незначимые изменения IB типа допускается реализовывать, не дожидаясь обновления регистрационного досье, за исключением случая, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

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 с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, 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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

2.2.3. Экспертиза изменений IB типа, указанных в подпункте 1.1.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

При внесении незначимого изменения IB типа заявитель представляет уполномоченному органу (экспертной организации) заявление на внесение изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации лекарственных средств 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 представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления о внесении 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 подпункте 3.2.1 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств или оно не классифицировано в качестве незначимого изменения IB типа в соответствии с подразделом 1.5 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, и при этом 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 к значимым изменениям II типа. После получения валидного пересмотренного заявления начинается процедура экспертизы II типа.

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 заключение 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 указанием 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 представляет дополненное уведомление в соответствии с Правилами регистрации лекарственных средств, уведомление признается отклоненным.

В течение 30 календарных дней со дня получения исправленного уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя об итоговом решении о принятии или отклонении изменения (включая основания для отрицательного заключения).

Если в рамках одного уведомления подана группа незначимых изменений, уполномоченный орган (экспертная организация) уведомляет заявителя, какое изменение было принято или отклонено 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 пункту 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, в срок, не превышающий 10 рабочих дней со дня принятия решения об одобрении изменения, уполномоченный орган референтного государства размещает сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдает измененные общую характеристику лекарственного препарата, 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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

2.3. Значимые изменения II типа.

В настоящем подразделе приводятся положения о применении пунктов 1.7, 2.3, 2.4, 2.6, 3.3 - 3.5, подпунктов 4.2.1 и 4.2.2 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств в отношении значимых изменений II типа.

Приложение N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств 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. Представление заявления и досье на изменение II типа.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтого государства заявление о внесении изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленных законодательством государства-члена, а также досье на изменение, содержащее элементы, указанные в дополнении IV приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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, либо одно или более значимых изменений II типа с другими незначимыми изменениями, затрагивающими несколько регистрационных досье в одном государстве-члене, при условии, что:

для всех рассматриваемых регистрационных досье изменения одинаковые;

изменения поданы уполномоченному органу (экспертной организации) в одно и то же время;

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 указанным описанием) затрагивают 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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, представленные в следующем порядке с соответствующими заголовками и нумерацией в формате общего технического документа:

сопроводительное письмо;

заявление о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, включая сведения о рассматриваемом лекарственном препарате. Если изменение является следствием другого изменения или связано с ним, в соответствующем разделе заявления необходимо представить описание связи между этими изменениями;

код изменения в соответствии с дополнением V к приложению N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, свидетельствующий о том, что соблюдены все условия и документальные требования или, если применимо, классификационная рекомендация, представленная в соответствии с подразделом 1.5 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств и использованная в соответствующем заявлении;

дополнительные сведения, касающиеся предложенных изменений;

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 приложить 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 (общую характеристику лекарственного препарата, маркировку и листок-вкладыш), нормативный документ по качеству, представленные в надлежащем формате, а также соответствующие переводы на государственные языки государств-членов 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, указанных в подпункте 1.1.3 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен получить список дат подачи соответствующих заявлений о внесении 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 размерах и порядке, установленных законодательством государств признания.

В отношении изменений, упомянутых в подпункте 1.1.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 размерах и порядке, установленных законодательством государств-членов.

2.3.2. Экспертиза изменений II типа, указанных в подпункте 1.1.3 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление о внесении изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленных законодательством государства-члена, а также досье на изменение, содержащее элементы, указанные в подпункте 2.3.1 настоящих Правил.

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 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 подпункте 2.3.1 настоящих Правил, уполномоченный орган (экспертная организация) признает получение валидного заявления.

В течение 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 с учетом срочности вопроса или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений, заключающихся в модификации одобренных показаний к применению либо включении новых показаний к применению, или группы изменений в соответствии с абзацем 4 пункта 3.4.2 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

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 размерах и порядке, установленных 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 в целях получения комментариев, а также для информирования заявителя. Заинтересованные государства-члены направляют свои комментарии уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства в предусмотренные сроки.

После получения ответа заявителя на запрос уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства последний завершает подготовку проекта экспертного отчета по оценке и решения по заявлению и направляет их заинтересованным государствам-членам, 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.

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 N 18 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Заявитель направляет ответ на запрос в уполномоченные органы (экспертные организации) государств 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 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. 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, утверждаемым Евразийской экономической комиссией.

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 им 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 изменений II типа с другими незначимыми изменениями, референтное государство уведомляет заявителя и заинтересованные государства-члены, 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 общей характеристики лекарственного препарата, листка-вкладыша, макетов упаковки при наличии соответствующих требований в законодательстве государств-членов во все заинтересованные государства-члены.

После одобрения изменения уполномоченные органы заинтересованных государств-членов при необходимости в целях внесения изменений в регистрационное досье в течение 60 календарных дней изменяют регистрационное досье при условии представления заинтересованным государствам-членам документов, необходимых для изменения регистрационного досье.

В случае если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно подразделу 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, в срок, не превышающий 30 календарных дней со дня принятия решения о внесении изменений, соответствующие уполномоченные органы размещают сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Одобренные значимое изменение II типа допускается начать реализовывать в течение 30 календарных дней со дня уведомления заявителя о принятии изменения референтным государством при условии представления заинтересованным государствам-членам документов, необходимых для изменения регистрационного досье. Если заявление о внесении изменений было предметом обращения в Экспертный комитет, изменение не допускается реализовывать до окончания процедуры урегулирования разногласий в Экспертном комитете и принятия решения об одобрении изменения или отказе в них. Однако изменения группы, не явившиеся предметом обращения в Экспертный комитет, допускается реализовать, если на то дало согласие государство-член.

Реализацию любых изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно подразделу 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 подпункте 1.1.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление на внесение изменений согласно приложению N 2 к Правилам регистрации лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в размере и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов, а также досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в подпункте 2.3.1 настоящих Правил.

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 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 подпунктом 2.3.1 настоящих Правил. Если заявление удовлетворяет требованиям, установленным в подпункте 2.3.1 настоящих Правил, 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 размерах и порядке, установленных 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 абзацем четвертым подпункта 3.4.2 настоящих Правил.

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 представленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в общую характеристику лекарственного препарата, 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 представления 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 подпункте 1.1.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

К концу срока завершения экспертизы лекарственного препарата уполномоченный орган (экспертная организация) готовит решение о заявлении и уведомляет заявителя об одобрении или отклонении изменения (включая основания отрицательного заключения).

Если в рамках одного заявления подано несколько изменений II типа или группа изменения 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 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 подразделу 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, в срок, не превышающий 30 рабочих дней со дня завершения экспертизы, уполномоченный орган референтного государства размещает сведения о внесении изменений в едином реестре Союза с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра Союза, а также выдает измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Принятое значимое изменение II типа допускается начать реализовать в течение 30 календарных дней со дня уведомления заявителя о принятии изменения 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 подразделу 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств 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 лекарственных средств.

2.4.1. Предоставление заявления о расширении регистрации лекарственного препарата.

Заявление о расширении регистрации необходимо подавать во все заинтересованные государства-члены 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 N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, или в случае, если оно было ранее согласовано с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства соответственно. В приложении N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств 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 подпункте 1.1.3 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, 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 размерах и порядке, установленных законодательством государств признания.

В отношении заявлений о расширении регистрации по процедуре, упомянутой в подпункте 1.1.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен получить подтверждение оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (и его экспертизу) в размерах и порядке, установленных законодательством государств-членов.

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.

Подпунктом 4.1.4 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств 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 изменение 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 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 (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

Подпункт 4.1.2 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств 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 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, или по согласованию с уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства соответственно, которое не содержит какого-либо расширения регистрации, затрагивающее один из следующих случаев:

более одного регистрационных досье одного и того же держателя в более чем одном государстве-члене, зарегистрированных исключительно по национальной процедуре;

более чем одного регистрационных досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с

Правилами регистрации лекарственных средств одного и того же держателя регистрационного удостоверения;

одно или несколько регистрационных досье лекарственных препаратов одного и того же держателя регистрационного удостоверения, зарегистрированных исключительно по национальной процедуре;

регистрационных досье лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальной процедуре и одно или несколько регистрационных досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с Правилами регистрации и лекарственных средств 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, осуществляет экспертизу изменения от имени остальных заинтересованных органов государств-членов.

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 то же изменение применялось в отношении разных рассматриваемых лекарственных препаратов с отсутствием необходимости (или ограниченной необходимостью) экспертизы потенциального препарат-специфичного влияния. Таким образом, если одно и то же изменение в различные регистрационные досье требует 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 пунктами 2.2 - 2.3 настоящих Правил 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, в которых зарегистрированы рассматриваемые лекарственные препараты.

3.2. Экспертиза при распределении обязанностей.

При уведомлении Экспертного комитета заявителем о предстоящей процедуре распределения обязанностей Экспертный комитет 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 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, другой референтный орган в целях содействия референтному органу. Экспертный орган уведомляет заявителя в течение 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 будут уведомлены о сроках.

По общему правилу, экспертиза при процедурах распределения обязанностей проводится в течение 60 календарных дней. Референтный орган вправе сократить этот срок с учетом срочности 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 абзацем четвертым подпункта 1.7.2 или абзацем четвертым подпункта 3.4.2 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Референтный орган готовит заключение в соответствии с указанными сроками и направляет их

заинтересованным государствам-членам в целях получения комментариев, а также для информирования заявителя. Заинтересованные государства-члены 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 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 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 указать его основания.

В течение 30 календарных дней со дня получения заключения заинтересованные государства-члены признают решение и уведомляют об этом референтный орган, если только не обнаружен потенциальный серьезный риск для здоровья человека, препятствующий государству-члену признать заключение референтного органа. В течение 30 календарных дней со дня получения заключения референтного органа государство-член, 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.

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 документы о лекарственном препарате во все заинтересованные государства-члены.

В течение 30 календарных дней со дня одобрения заключения или, если было инициировано обращение в Экспертный комитет, уведомления о согласии Экспертного комитета заинтересованные государства-члены соответствующим образом исправляют регистрационное досье при условии представления заинтересованным государствам-членам 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 пункту 1.6 приложения N 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

Принятое значимое изменение II типа (включая содержащие группу незначимых изменений IB типа) допускается реализовать в течение 30 календарных дней со дня уведомления заявителя о принятии изменения референтным органом при условии представления заинтересованным государствам-членам документов, необходимых для изменения регистрационных досье. Если заявление было предметом обращения в Экспертный комитет, изменение не допускается реализовывать до получения заключения Экспертного комитета о принятии изменения.

Изменения, касающиеся вопросов безопасности, необходимо реализовать в течение срока, согласованного уполномоченным органом референтного государства и держателем.

Приложение N 21
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ВНОСИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ТИПА I

Указания по заполнению: при использовании готовых шаблонов текста они выделены в настоящей форме знаками < > и курсивом; фрагменты шаблонов текста, заполнение которых производится путем ввода определенных вариантов текста по указанному свойству (параметру), приведены в фигурных скобках { } с указанием свойства (параметра), который необходимо внести курсивом, пояснения даны курсивом в квадратных скобках [ ].

(форма)

Заключение по оценке вносимых изменений типа I

Торговое наименование лекарственного препарата	
Международное непатентованное наименование	
Дозировка (дозировки) или концентрация (концентрации)	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения	

Докладчик	
Дата отчета	

Докладчик	
Крайний срок для представления отзывов	

Административная информация

Контактное лицо докладчика	Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
Эксперты докладчика (внутренний и независимый)	эксперт по модулю 3 (качество): Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
	эксперт по модулю 3 (доклиника): Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
	эксперт по модулю 5 (клиника): Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
	эксперт по фармаконадзору: Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:

1. Рекомендация

На основе обзора данных о качестве, безопасности и эффективности эксперт считает, что тип изменений в соответствии с приложениями N 19 и 20 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее - Правила) для торгового наименования лекарственного препарата <торговое наименование>, <МНН>, при лечении <код МКБ> для следующего предлагаемого изменения <указать>:

<одобряется>;

<может быть одобрен при условии, что удовлетворительные ответы даются по "прочим замечаниям", как это описано в разделе 4 настоящей формы>;

<не одобряется, поскольку вызывает "критические замечания">.

[Для правильного понимания области применения изменения следует добавить код изменения из приложения N 19 к Правилам или раздел изменений из приложения N 20 к Правилам]

Неодобряемое 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 посредством 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 настоящей формы.

Кроме того, докладчик рекомендует следующие условия для регистрационного удостоверения и изменения к предлагаемой общей характеристике лекарственного препарата (см. приложение A).

Основания для отказа:

[Раздел заполняется в случае отрицательного мнения]

2. Научная дискуссия

2.1. Введение

[Указывается краткое заявление о лекарственном средстве, в регистрационное досье которого предполагается внесение изменений, и его фармакотерапевтическом действии. 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 ПООБ (периодически обновляемого отчета по безопасности), то следует кратко изложить их предыдущее обсуждение и заключение.

В соответствующих разделах и подзаголовке заключения на регистрацию (перерегистрацию, внесение изменений) следует придерживаться соответствующих полей по аспектам качества, доклиническим и клиническим аспектам, но при соответствующем обосновании допускается изменение формы. Информация о следующих частях может 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

[В случае если подавалось заявление о внесении изменений по нескольким препаратам и в какой-либо из позиций мнения экспертов разделились в отношении группы лекарственных препаратов, его следует описать

отдельно по каждому из лекарственных препаратов.]

2.7. Система фармакологического надзора

Эксперт считает, что система фармаконадзора, как описано заявителем, отвечает требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (далее - Союз) 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 в государствах - членах Союза (далее - государства-члены) или в государстве, не являющемся членом Союза.

Эксперт считает, что система фармаконадзора, как описано заявителем, имеет следующие недостатки <указать недостатки>:

При условии, что недостатки будут устранены до того, как заявитель представит лекарственный препарат на рынке, уполномоченная экспертная организация государства-члена 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 (плане по управлению рисками). Если в уполномоченной экспертной организации государства-члена созданы организационные структуры, отвечающие за работы в области фармаконадзора (далее - ОСОРОФ), их консультации для экспертов были бы полезными при заполнении данного раздела заключения. Это включает в себя особые выводы в части доклинической безопасности, отсутствие части исследований (или сведений) в плане и (или) отчете о клинических исследованиях фармакологии лекарственного препарата, потенциальные сигналы безопасности в рамках клинических исследованиях 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 N 6 - 8 к Правилам) станут важным источником информации для эксперта.

Если консультация ОСОРОФ получена, она должна быть включена в проект заключения (список замечаний) для обсуждения. Важно отметить, что эти 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.]

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 при оценке плана управления рисками со стороны ОСОРОФ].

2.9. Изменения в общей характеристике
лекарственного препарата

[Изменения, вносимые в общую характеристику 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 характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) можно резюмировать и могут быть сделаны ссылки.]

Держателем регистрационного удостоверения предложены следующие изменения в ОХЛП <перечислить изменения>:

Докладчик запрашивает по причинам, рассмотренным подробно 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 (листку-вкладышу) (ИМП (ЛВ)), чтобы привести ее в соответствие с текущей редакцией ОХЛП в соответствии с требованиями к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

[Если результаты пользовательского тестирования были представлены по этой процедуре, следует это также обсудить.]

<Результаты пользовательского тестирования с использованием целевых групп пациентов относительно ИМП (ЛВ), представленные держателем регистрационного удостоверения, показывают, что ИМП (ЛВ) соответствует критериям удобочитаемости, изложенным в требованиях к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.>

или

<Результаты пользовательского тестирования с использованием целевых групп пациентов относительно ИМП (ЛВ), представленные держателем регистрационного удостоверения, показывают, что ИМП (ЛВ) не отвечает критериям для удобства чтения, изложенным требованиях к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией. Заявитель должен рассмотреть приведенные ниже несущественные (прочие) замечания, касающиеся ИМП (ЛВ) в рамках пользовательского тестирования с использованием целевых групп пациентов>.

или

<Полное пользовательское тестирование с использованием целевых групп пациентов относительно ИМП (ЛВ) на основе сводного отчета <название продукта (названия продуктов)> 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. ПИМР следует направлять <указать согласованную дату распространения ПИМР> в <указать целевую аудиторию>.

[Следующие разделы, касающиеся применения лекарственного препарата у детей, 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 соотношение
польза - риск

[В данном разделе следует добавить критический обзор представленных данных, подчеркивающих запрос изменения и его влияние на соотношение пользы-риска лекарственного препарата.

При ограниченном количестве данных, которые рассматриваются как ключевые для обеспечения положительного соотношения (превышения) пользы к ожидаемым рискам их получение в ходе специальных исследований 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 соотношения польза - риск.]

Эксперт считает следующие меры необходимыми:

<представить перечень запросов по доклиническим мерам>

<представить перечень запросов по вопросам, связанным с изучением фармакологии препарата>

<представить перечень запросов по эффективности препарата>

<представить перечень запросов по фармаконадзору>.

[В случае наличия запросов эксперта, связанных с безопасностью (то есть 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: <перечислить данные>

[В случае если подавалось заявление о внесении изменений скомбинированное по нескольким препаратам и в какой-либо из позиций мнения экспертов разделились в отношении группы лекарственных препаратов, то их следует описать отдельно по каждому из лекарственных препаратов.]

Определить требования к периодичности подачи ПООБ, в случае если она отличается от нормального периода обновления 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 по минимизации риска, которые будут выполнены держателем регистрационного удостоверения, должны быть перечислены в данном разделе.

В случае необходимости проведения дополнительных мероприятий по минимизации рисков (например, контролируемое распространение препарата, обучающие программы, программа по предотвращению беременности) 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, введенное программой эпиднадзора в некоторых государствах-членах) должно быть обсуждено и отражено в экспертном заключении].

Обязательство завершить пострегистрационные 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, которые будут осуществляться государствами-членами:

[Должны быть перечислены актуальные мероприятия по минимизации рисков, которые будут осуществляться государствами-членами. Они должны отражать информацию из предыдущего раздела пока не появятся данные 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 исследования у детей, 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 - 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 соответствующие акты органов Союза.

По возможности замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа и (или) мер, ожидаемых от заявителя.

Несущественные (другие) замечания - замечания, которые 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, которые возникают по поводу закрытой части мастер-файла субстанции и 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-файла субстанции.>

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 и ожидаемого риска, 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 соотношения польза - риск.]

Эксперт считает необходимым представить следующие дополнительные данные <перечислить данные в отношении доклинических исследований>, <перечислить данные, связанные с фармакологией>, <перечислить данные, связанные с эффективностью>, <перечислить данные, 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>:

[В случае рассмотрения заявления, подаваемого для группы лекарственных препаратов, мнение эксперта о возможности группирования и (или) разделения информации по каждому из наименований в группе для каждого продукта должно быть отражено в рамках дискуссии уполномоченной экспертной организации с представителями ОСОРОФ. Если изменение по какой-то части наименований в группе было изъято, это также должно быть отражено в обсуждении.

Определить требования к периодичности подачи ПООБ, в случае если она отличается от нормального периода обновления 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 актов органов 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 по минимизации риска, например: контроль распределения лекарственного препарата, обучающие материалы, программа по предотвращению беременности (за исключением информации, изложенной в ОХЛП), которые будут выполнены держателем регистрационного удостоверения, должны быть перечислены в этом разделе.]

8. Обязательство завершить отдельные мероприятия в пострегистрационный период

Если экспертом согласовывается возможность завершения держателем регистрационного удостоверения отдельных мероприятий, связанных с несущественными (другими) замечаниями в пострегистрационный период, он должен согласовать сроки и следующие 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 7 заключения, но не обязательно включать ее в полном объеме.

Этот раздел заключения должен быть включен в случае, если объем реально выполняемых условий или ограничений в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства в государстве-члене отличается от 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 отчет пользовательского тестирования представлен	да нет
Сводный отчет представлен	да нет
Основания для связующего тестирования:	
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 отчет пользовательского тестирования или сводный отчет не предоставлен, то необходимо привести обоснование.)	
Обоснование непредставления отчета 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 отчета - оценка обоснования/ сводного отчета]	

_____
_____
_____
_____

_____

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) ИМП(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 структурированным (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 к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией?	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 согласно приложению к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией, 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
Общая оценка методологии	положительное
	отрицательное
Общая оценка структуры листка-вкладыша	положительное
	отрицательное

Заключение (резюме)

Приложение N 22
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ФОРМА ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА
ПО ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ
ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

КонсультантПлюс: примечание.
Текст, указанный курсивом, в электронной версии документа обозначен знаком #.

Указания по заполнению: при использовании готовых шаблонов текста они выделены в настоящей форме знаками < > и курсивом; фрагменты шаблонов текста, заполнение которых производится путем ввода определенных вариантов текста по указанному свойству (параметру), приведены в фигурных скобках { } с указанием свойства (параметра), который необходимо внести курсивом, пояснения даны курсивом в квадратных скобках [ ].

(форма)

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ПО ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
доклинических и клинических аспектов воспроизведенных
лекарственных средств

Докладчик	
Содокладчик	
Начало процедуры	
Дата настоящего отчета	

Окончательный срок для представления 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 (дозировки)	
Эксперты докладчика (внутренний и независимый)	эксперт по модулю 3 (качество): Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
	эксперт по модулю 3 (доклиника): Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
	Эксперт по модулю 5 (клиника): Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:

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 другие [соль, сложный эфир, простой эфир, изомер, смесь изомеров, комплекс, производное] действующего вещества по свойствам значительно не отличается от профиля безопасности и эффективности референтного препарата, [не] представлены и [не] принимаются уполномоченным органом. Это [не] согласуется с соответствующими актами органов 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 по 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 наименования иных подходящих обязательных актов 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

2.2. Биовейверы

2.3. Клиническая фармакология

2.3.1. Фармакокинетика

<В обоснование заявки представлено [указать количество] исследование(й) биоэквивалентности, [указать количество] фармакодинамических исследований, [указать количество] исследований терапевтической эквивалентности.> #

Табличный обзор клинических исследований

Исследование <номер> и <название>
Методы
Дизайн исследования:
Комментарий эксперта:
Исследуемый препарат и референтный препарат:
Комментарий эксперта:
Изученная популяция (изученные популяции):
Комментарий эксперта:
Аналитические методы:
Комментарий эксперта:
Фармакокинетические переменные:
Комментарий эксперта:
Статистические методы:
Комментарий эксперта:
Результаты:

Таблица X

Фармакокинетические параметры [указать биообразец] (непреобразованные значения)

	Фармакокинетический параметр	Исследуемый препарат		Препарат сравнения		
		<арифметическое> <геометрическое> среднее	<Ст. откл.> <CV%>	<арифметическое> <геометрическое> среднее	<Ст. откл.> <CV%>	
	<$AUC_{(0-t)}$> <$AUC_{(0-72\ ч)}$>					
	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">				

		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 и референтного 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 (исследований) биоэквивалентности [указать торговое наименование исследованного лекарственного препарата] признается биоэквивалентным [указать наименование референтного препарата].> #

или

<В связи с [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 другие [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] принимаются 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 N 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 качестве обоснования 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.

Воспроизведенный лекарственный препарат имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и его биоэквивалентность 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 регистрации лекарственного препарата как воспроизведенного является проведение экспертизы возможности исключить проведение повторных и излишних испытаний и исследований.

Исследования биоэквивалентности у человека могут не требоваться, если заявитель подтверждает, что воспроизведенный препарат удовлетворяет соответствующим критериям, освобождающим от необходимости проведения таких исследований, описанных в правилах проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов Евразийского экономического союза (далее - Союз).

1. Доклиническая оценка

Для заявок на регистрацию воспроизведенных лекарственных 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 на это.

<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 лекарственных препаратов с доклиническими данными

В отдельных случаях новые доклинические данные представляют с целью квалификации примесей, обоснования 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. 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.

КонсультантПлюс: примечание.
Нумерация подразделов дана в соответствии с официальным текстом документа.

1.5. Заключение по доклиническим аспектам

Если представлены новые доклинические данные, необходимо составить соответствующее заключение.

ОХЛП воспроизведенного препарата должна быть в целом идентична ОХЛП референтного препарата. Следует указать наличие идентичности ОХЛП воспроизведенного и референтного препарата. При наличии различий их следует перечислить в данном разделе и указать их обоснованность.

Вопросы, требующие пояснения, следует включить в оценку соотношения 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. Следует надлежащим образом обосновать каждую меру, определенную в качестве такого условия, а именно, следует объяснить необходимость включения такого условия в контексте положительного соотношения польза-риск:

<Считаю необходимым принять следующие меры, чтобы устранить замечания по 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.)) (в том числе с использованием таких руководств, как Goodman & Gilman, Martindale и т.д.).

В конце данного подраздела следует привести резюмирующую формулировку по формату, представленному ниже.

<Экспертиза проведена с использованием правил проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов Союза, а также [указать наименование иных 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

В данном разделе и разделе 3.1, а также в модуле "Общее описание" экспертного отчета необходимо отразить вопросы, касающиеся соответствия требованиям правил надлежащей клинической практики Союза.

В данном разделе необходимо рассмотреть:

все сомнения, возникшие в ходе экспертизы относительно соблюдения правил надлежащей клинической практики и связанных регуляторных и этических требований (правильность данных, соблюдение протокола и соблюдение этических аспектов);

соблюдение этических стандартов клинических исследований, предусмотренных правилами надлежащей клинической практики Союза, или их эквивалента;

целесообразность проведения инспекции на соответствие Правил надлежащей клинической практики, исходя из Правил регистрации и экспертизы.

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 является исчерпывающими, 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 проведения инспекции, приведена в настоящих Правилах и Правилах проведения фармацевтических инспекций Союза.

Для запроса о проведении инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза 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 2 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 указанными правилами.

2.3. Клиническая фармакология

2.3.1. Фармакокинетика

<В обоснование заявки представлено [указать количество] исследование(й) биоэквивалентности, [указать количество] фармакодинамических исследований, [указать количество] 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 табличной форме представить подробные сведения о референтном препарате (наименование): дозировка, лекарственная форма, держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации в рамках Союза и подробные сведения (такие как номер серии и страна производства) о сериях, использованных в клинических исследованиях. Необходимо указать 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 исследования) 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.

Изученные популяции

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 акцентом 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)

Фармакокинетический параметр	Исследуемый препарат		Препарат сравнения	
	<арифметическое> <геометрическое> среднее	<Ст. откл> <CV%>	<арифметическое> <геометрическое> среднее	<Ст. откл.> <CV%>
<$AUC_{(0-t)}$> <$AUC_{(0-72\ ч)}$>				
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">
	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 следующих параметров: , C_{max}, C_{min} и индекс 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 с [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 настоящего заявления 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 исследуемого вещества (исходное соединение или метаболит), а также биоаналитического метода. Кроме того, укажите заранее выбранные критерии признания биоэквивалентности, особенно если было совершено масштабирование в отношении высоковариабельных 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] представлены и [не] принимаются 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. Следует надлежащим образом обосновать каждый запрос, определенный в качестве такого условия, а именно, следует объяснить необходимость включения такого условия в контексте положительного соотношения польза-риск:

<Считаю необходимым принять следующие меры, чтобы устранить замечания по клиническим аспектам [перечислить необходимые меры]:>

3. Фармаконадзор

КонсультантПлюс: примечание.
Нумерация подразделов дана в соответствии с официальным текстом документа.

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 государствах, не являющихся членами Союза.>

<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 Союзе 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 удовлетворяющей 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). Особенно 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, которые выявлены в рамках проведения общей экспертизы досье и 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 или 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 раздел "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

Приложение N 24
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОЦЕДУРЕ ВНЕСЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕГИСТРАЦИОННОЕ ДОСЬЕ СЕЗОННЫХ, ПАНДЕМИЧЕСКИХ И ПРЕПАНДЕМИЧЕСКИХ (ЗООНОЗНЫХ) ВАКЦИН ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ШТАММОВОГО СОСТАВА ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА, А ТАКЖЕ К РЕГИСТРАЦИИ СЕЗОННЫХ, ПАНДЕМИЧЕСКИХ И ПРЕПАНДЕМИЧЕСКИХ (ЗООНОЗНЫХ) ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

Список изменяющих документов
(введены решением Совета Евразийской экономической комиссии
от 14.06.2018 N 55)

I. Общие положения

Настоящие Требования распространяются на процедуры регистрации вакцин для профилактики гриппа и определяют единый порядок внесения изменений в регистрационное досье сезонных, пандемических и препандемических (зоонозных) вакцин при изменении (обновлении) штаммового состава вакцин для профилактики гриппа по ускоренной процедуре, а также регистрации сезонных, пандемических и препандемических (зоонозных) вакцин для профилактики гриппа на таможенной территории Евразийского экономического союза (далее - Союз).

Настоящие Требования неразрывно связаны с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 89.

Настоящие Требования не распространяются на изменения, не связанные с изменением (обновлением) штаммового состава сезонных, пандемических и препандемических (зоонозных) вакцин для профилактики гриппа.

II. Определения

Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

"вакцина готовности к пандемии" - кандидатная вакцина (или технология приготовления вакцины) для профилактики гриппа, разрабатываемая в целях иммунизации населения в случае возникновения гриппа, вызванного пандемическими штаммами вируса гриппа;

"пандемическая вакцина" - вакцина для профилактики гриппа, предназначенная для иммунизации населения в случае возникновения гриппа, вызванного пандемическими штаммами вируса гриппа;

"препандемическая (зоонозная) вакцина" - вакцина для профилактики гриппа, предназначенная для иммунизации населения в случае возникновения вспышек гриппа, вызываемого зоонозными штаммами вируса гриппа;

"сезонная вакцина" - вакцина для профилактики гриппа, вызываемого эпидемическими штаммами вируса гриппа, предназначенная для ежегодной иммунизации населения;

"уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства или государств признания" - уполномоченный орган государства - члена Союза в сфере обращения лекарственных средств, в том числе уполномоченный осуществлять регистрацию, подтверждение регистрации (перерегистрацию), внесение изменений в регистрационное досье и иные связанные с регистрацией лекарственных средств для медицинского применения процедуры, предусмотренные Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 78 (далее - Правила).

III. Регуляторные и процедурные требования к регистрации вакцин и внесению изменений в штаммовый состав вакцин для профилактики гриппа

1. Сезонные вакцины для профилактики гриппа

1.1. Требования к заявлению о регистрации вакцины для профилактики гриппа

К заявлению о регистрации новой сезонной вакцины для профилактики гриппа должен прилагаться комплект документов в соответствии с приложением N 1 к Правилам.

1.2. Требования к заявлению об изменении штаммового состава сезонных вакцин для профилактики гриппа

Заявитель вправе подать заявление о внесении изменений в штаммовый состав сезонной вакцины для профилактики гриппа после официального уведомления уполномоченного органа (экспертной организацией) государства - члена Союза (далее - государство-член) о начале приема таких заявлений вслед за публикацией ежегодных рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по вакцинации против гриппа и до окончания предельного срока, определяемого уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства. При подаче заявления необходимо следовать положениям приложений N 2, 19 и 20 к Правилам.

В графе "Наименование изменения" таблицы в пункте 2 "Вносимые изменения" формы III заявления о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (приложение N 2 к Правилам) необходимо указать: "Ежегодное обновление штамма (штаммов) вакцины для профилактики гриппа". Заявление следует подавать по процедуре изменения II типа Б.I.a.5 (в соответствии с приложением N 19 к Правилам).

В целях ежегодного обновления штамма (штаммов) вакцины для профилактики гриппа в порядке исключения из положений, предусмотренных подразделами 2.3 и 3.3 приложения N 19 к Правилам, применяется процедура экспертизы изменений, затрагивающих изменения активной фармацевтической субстанции, описанная ниже.

В рамках данной процедуры заявителю не допускается вносить какие-либо изменения, а уполномоченным органам (экспертным организациям) референтного государства и государств признания требовать внесения каких-либо изменений в состав регистрационного досье вакцины для профилактики гриппа, за исключением изменений, обусловленных изменением штаммового состава. Изменения, не обусловленные появлением новых штаммов, вносятся в соответствии с разделами II и III приложения N 19 и приложением N 20 к Правилам.

До подачи заявления об изменении штаммового состава вакцины заявитель вправе заранее обратиться в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства с запросом на проведение научных и предрегистрационных консультаций для планирования процедуры экспертизы вносимых изменений, в том числе в случае возможных отклонений от сроков, предусмотренных такой процедурой.

1.3. Выбор эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа для использования в составе сезонных вакцин

для профилактики гриппа

При подготовке к предстоящему эпидемическому сезону допускается ежегодно вносить изменения в состав зарегистрированных сезонных вакцин для профилактики гриппа с целью замены штамма (штаммов) на основании рекомендаций ВОЗ. При прогнозировании возникновения эпидемических ситуаций по гриппу с циркуляцией штаммов вирусов гриппа, не рекомендованных ВОЗ, государство-член вправе принимать решения о внесении изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа на основании решения уполномоченного органа государства-члена или комиссии по гриппу государства-члена.

Два раза в год (как правило, в феврале - марте для Северного полушария и в сентябре для Южного полушария) ВОЗ публикует рекомендации относительно штаммов вируса гриппа A и B, которые следует использовать в производстве вакцин для профилактики гриппа, предназначенных для предстоящего эпидемического сезона.

1.4. Описание процедуры

1.4.1. Порядок внесения изменений в регистрационное досье вакцины для профилактики гриппа (обновление состава сезонных штаммов) в референтном государстве

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в срок, не превышающий 5 рабочих дней с даты подачи заявления о внесении изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа, проводит оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов регистрационного досье вакцин для профилактики гриппа и направляет в экспертную организацию референтного государства заявление и регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа (досье на изменение).

В случае соответствия заявления и регистрационного досье вакцин для профилактики гриппа разделу 5 настоящих Требований уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства инициирует процедуру внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа и уведомляет об этом заявителя. Срок проведения процедуры не должен превышать 40 календарных дней.

Экспертная организация референтного государства проводит экспертизу регистрационного досье вакцин для профилактики гриппа в срок, не превышающий 25 календарных дней со дня уведомления заявителя об инициировании процедуры внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа. По завершении процедуры экспертизы экспертная организация референтного государства составляет экспертный отчет об оценке безопасности, эффективности и качества вакцины для профилактики гриппа (далее - экспертный отчет об оценке).

В течение 25 календарных дней со дня уведомления заявителя об инициировании процедуры внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа экспертная организация референтного государства вправе запросить представление заявителем дополнительных данных, необходимых для завершения экспертизы.

При поступлении запроса от уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства заявитель должен представить ему дополнительные данные в течение 7 рабочих дней. Срок ответа заявителя на запрос не включается в общий срок проведения процедуры, указанный в абзаце втором настоящего подраздела. После получения запрошенных дополнительных данных уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства возобновляет процедуру экспертизы.

Экспертная организация референтного государства проводит экспертизу представленных заявителем дополнительных данных в срок, не превышающий 5 рабочих дней.

В течение 1 рабочего дня со дня составления экспертного отчета об оценке экспертная организация референтного государства направляет этот отчет заявителю.

Уполномоченный орган референтного государства в течение 2 рабочих дней принимает решение о разрешении или об отказе во внесении изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа на основании экспертного отчета об оценке, составленного экспертной организацией референтного государства.

1.4.2. Порядок внесения изменений в регистрационное досье вакцины для профилактики гриппа (обновление состава сезонных штаммов) в государстве признания

Заявитель одновременно представляет уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания заявление о внесении изменений в состав регистрационного досье вакцин для профилактики гриппа согласно приложению N 2 к Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье вакцин для

профилактики гриппа в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств признания.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет посредством интегрированной информационной системы Союза (далее - интегрированная система) уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания и заявителя о начале процедуры внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа в референтном государстве или об отказе в проведении указанной процедуры.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 2 рабочих дней со дня получения уполномоченными органами (экспертными организациями) государств признания уведомления о начале процедуры внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа предоставляет посредством интегрированной системы доступ к документам, содержащимся в регистрационном досье вакцин для профилактики гриппа.

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания в срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня получения доступа к документам, содержащимся в регистрационном досье вакцин для профилактики гриппа, проводит оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с законодательством своего государства и начинает процедуру внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа. Срок проведения указанной процедуры не должен превышать 40 календарных дней со дня подачи заявления о внесении изменений в состав регистрационного досье вакцин для профилактики гриппа.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 25 календарных дней со дня уведомления заявителя о начале процедуры в референтном государстве подготавливает проект экспертного отчета об оценке и посредством интегрированной системы предоставляет уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания доступ к нему.

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания в течение 1 рабочего дня со дня предоставления ему доступа направляет уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства замечания по проекту экспертного отчета об оценке.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вносит изменения в экспертный отчет об оценке с учетом полученных от уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания замечаний и посредством интегрированной системы предоставляет доступ уполномоченному органу (экспертной организации) государства признания к экспертному отчету об оценке с внесенными изменениями.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе запросить у заявителя дополнительные данные, необходимые для завершения экспертизы с учетом замечаний, полученных от уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания, и посредством интегрированной системы или иным способом сообщает об этом заявителю и уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания.

Заявитель направляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства ответ на запрос в течение 7 рабочих дней со дня поступления запроса от уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства. Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не включается в общий срок проведения процедуры внесения изменений в регистрационное досье вакцины для профилактики гриппа.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания о возобновлении процедуры внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа и предоставляет им доступ к запрошенным данным в течение 2 рабочих дней со дня поступления таких данных в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства подготавливает проект экспертного отчета об оценке с учетом представленных заявителем дополнительных данных и в течение 5 рабочих дней со дня возобновления экспертизы в референтном государстве посредством интегрированной системы предоставляет уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания доступ к нему.

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания принимает решение о внесении изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа или об отказе во внесении в него изменений в течение 2 рабочих дней со дня предоставления уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания доступа к экспертному заключению и посредством интегрированной системы или иным способом уведомляет заявителя и уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства о принятом решении.

После принятия уполномоченными органами (экспертными организациями) референтного государства и государства признания решения о внесении изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа и получения соответствующего уведомления заявитель в течение 7 рабочих дней со дня получения им уведомления представляет в уполномоченные органы (экспертные организации) референтного государства и государств признания перевод общей характеристики лекарственного препарата, листка-вкладыша, макетов упаковки вакцины для профилактики гриппа на государственные языки референтного государства и государств признания (при наличии соответствующего требования в законодательстве референтного государства и государств признания).

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства доводит до сведения заявителя решение о внесении изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа и выдает ему новые регистрационные документы в срок, не превышающий 40 календарных дней со дня начала проведения процедуры внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа, или в срок, не превышающий 10 календарных дней со дня возобновления указанной процедуры после представления заявителем ответа на запрос о представлении дополнительных данных, необходимых для завершения экспертизы регистрационного досье вакцин для профилактики гриппа.

Уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания доводят до сведения заявителя решение о внесении изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа и выдают ему новые регистрационные документы в срок, не превышающий 40 календарных дней со дня начала проведения процедуры внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа, или в срок, не превышающий 10 календарных дней со дня возобновления указанной процедуры после представления заявителем ответа на запрос о представлении дополнительных данных, необходимых для завершения экспертизы регистрационного досье вакцин для профилактики гриппа (при условии представления заявителем документов, необходимых для внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа).

Уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания посредством интегрированной системы размещают сведения о внесении изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа и обновленные документы регистрационного досье вакцин для профилактики гриппа в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств.

В случае подготовки экспертного отчета об оценке с отрицательным заключением, на основании которого уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства будет принято решение об отказе во внесении изменений в регистрационное досье вакцины для профилактики гриппа, указанный уполномоченный орган (экспертная организация) в течение 10 рабочих дней со дня принятия такого решения уведомляет об этом заявителя в электронном и (или) письменном виде.

2. Препандемические (зоонозные) вакцины для профилактики гриппа

2.1. Требования к заявлению о регистрации препандемической (зоонозной) вакцины для профилактики гриппа

Заявление о регистрации препандемической (зоонозной) вакцины для профилактики гриппа подается в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства в соответствии с разделом I и подразделом 12.2 раздела III приложения N 1 к Правилам.

2.2. Требования к заявлению о внесении изменений в штаммовый состав препандемической (зоонозной) вакцины для профилактики гриппа

Заявление о внесении изменений в штаммовый состав препандемической (зоонозной) вакцины для профилактики гриппа подается в виде изменения в регистрационное досье. Указанное изменение классифицируется как тип II в соответствии с подразделом Б.I.а.5 приложения N 19 к Правилам.

3. Пандемические вакцины для профилактики гриппа и вакцины готовности к пандемии

3.1. Требования к заявлению о регистрации вакцины готовности к пандемии

В целях подготовки к пандемии производители вакцин подают заявление о регистрации кандидатной пандемической вакцины, содержащей штамм вируса с пандемическим потенциалом (вакцину готовности к пандемии).

Создание данного типа вакцины предполагает использование концепции макетной вакцины (mock-up). Согласно данной концепции новая регистрируемая вакцина готовности к пандемии и макетная вакцина будут

иметь следующие одинаковые характеристики:

параметры производства;

технология приготовления;

состав вакцины, в том числе содержание антигена, вспомогательных веществ, адъюванта (при необходимости) и других компонентов (за исключением штамма (штаммов));

показатели спецификации и методы контроля качества вакцины готовности к пандемии.

При признании ВОЗ или уполномоченными органами государств-членов пандемической ситуации по гриппу заявитель обязан представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление о внесении изменений в регистрационное досье вакцины готовности к пандемии (обновление пандемического штамма) в соответствии с пунктом 4.1.3 приложения N 19 к Правилам с целью включения пандемического штамма в вакцину готовности к пандемии (обновление пандемического штамма).

3.2. Требования к регистрационному досье вакцины готовности к пандемии в случае угрозы развития пандемической ситуации

В случае угрозы развития пандемической ситуации регистрационное досье вакцины готовности к пандемии должно содержать данные о потенциальном пандемическом штамме (штаммах) (требования к данным содержатся в разделе 5 настоящих Требований). Заявитель вправе подать регистрационное досье, содержащее только данные о вводимом (вводимых) в состав вакцины штамме (штаммах) и составленное на основе доступных данных, в целях установления пострегистрационных мер (регистрации на условиях вакцины готовности к пандемии) при условии, что в случае угрозы развития пандемической ситуации и после объявления ВОЗ пандемии заявитель гарантирует представление в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства результатов клинических исследований и выполнение требований в соответствии с разделом VII Правил. После объявления ВОЗ угрозы пандемии заявителю следует в возможно короткие сроки инициировать консультации с уполномоченными органами государств-членов.

3.3. Требования к заявлению о внесении изменений в состав пандемических гриппозных вакцин (изменение пандемического штамма) во время пандемии

После официального признания пандемии (объявления ВОЗ в установленном порядке пандемической ситуации или объявления соответствующими уполномоченными органами государств-членов эпидемии, вызванной пандемическим типом вируса гриппа) заявитель вправе представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление о внесении изменений в состав пандемических гриппозных вакцин (об изменении пандемического штамма) в целях включения объявленного пандемического штамма в пандемическую вакцину (обновление пандемического штамма).

При отсутствии определенных доклинических или клинических данных в отношении объявленного пандемического штамма заявитель обязан представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства недостающие доклинические и клинические данные в срок, согласованный между заявителем и уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства.

4. Регистрация вакцин во время пандемии

4.1. Экстренная процедура

После объявления ВОЗ пандемической ситуации или объявления соответствующими уполномоченными органами государств-членов эпидемии, вызванной пандемическим типом вируса, регистрация новой пандемической вакцины осуществляется в экстренном порядке.

В случае отсутствия пандемии заявитель вправе представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства регистрационное досье, содержащее неполные данные, в целях регистрации новой пандемической вакцины при условии, что после объявления ВОЗ пандемии он сможет представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства недостающие клинические данные и выполнить требования, предъявляемые к регистрации вакцин с установлением пострегистрационных мер (регистрации на условиях) в соответствии с разделом VII Правил. Заявителю необходимо включить в регистрационное досье соответствующее обоснование возможности установления пострегистрационных мер, описание недостающих данных и приложить к нему письменное обязательство их представления в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства путем внесения изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа. Заявителю следует в возможно короткие сроки инициировать консультации с уполномоченными органами государств-членов.

4.2. Регистрация сезонной или препандемической вакцины для профилактики гриппа в качестве пандемической вакцины для профилактики гриппа

В зависимости от условий развития пандемии, складывающейся эпидемиологической обстановки и (или) при отсутствии зарегистрированной вакцины готовности к пандемии разрешается изменять штаммовый состав соответствующей сезонной или препандемической вакцины в соответствии с пунктом 4.1.3 приложения N 19 к Правилам при условии, что внесение таких изменений обеспечит сохранение качества, безопасности и эффективности вакцины для профилактики гриппа и выполнимо с научной точки зрения.

В случае необходимости регистрации сезонной или препандемической вакцины для профилактики гриппа в качестве пандемической вакцины для профилактики гриппа заявителю следует в возможно короткие сроки инициировать консультации с уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов в целях согласования содержания регистрационного досье сезонной или препандемической вакцины для профилактики гриппа.

5. Процедура изменения штаммового состава сезонных вакцин для профилактики гриппа

5.1. Общие требования к процедуре изменения штаммового состава сезонных вакцин для профилактики гриппа

Заявление и регистрационное досье сезонных вакцин для профилактики гриппа должны соответствовать требованиям, установленным приложением N 1 к Правилам, и представляться в формате общего технического документа (далее - ОТД).

Допускается подавать регистрационное досье сезонной вакцины для профилактики гриппа, которое включает в себя только разделы ОТД, которые соответствуют вносимым изменениям и характер которых определен изменением (обновлением) штаммового состава. Отсутствие какого-либо из разделов ОТД или представление ОТД в неполном объеме должно сопровождаться пояснительным документом (с указанием причин отсутствия таких разделов и (или) представления документа в неполном объеме).

Требования к модулям регистрационного досье сезонных вакцин для профилактики гриппа, установленные подразделами 5.2 - 5.5 настоящих Требований, приведены с указанием номеров разделов ОТД в соответствии со структурой регистрационного досье согласно приложению N 4 к Правилам.

5.2. Требования к документам регистрационного досье сезонной инактивированной вакцины для профилактики гриппа при внесении изменений в штаммовый состав сезонных инактивированных вакцин для профилактики гриппа

Заявление о внесении изменений в штаммовый состав сезонных инактивированных вакцин для профилактики гриппа представляется вместе с регистрационным досье, которое включает в себя указанные ниже разделы. Любое отклонение от требований (в том числе отсутствие необходимых или дополнительных данных) должно быть обосновано в соответствующем разделе модуля 3 регистрационного досье и соответствующем резюме (обзоре) модуля 2 регистрационного досье и согласовано с уполномоченными органами (экспертными организациями) референтного государства до подачи заявителем заявления в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства.

Модуль 1. Административная информация

1. Сопроводительное письмо (как при электронном представлении документов в формате ОТД (далее - эОТД))

1.1. Содержание (не требуется при подаче в формате эОТД)

1.2. Общая документация

1.2.1. Заявление о внесении изменений

1.2.2. Документы, подтверждающие оплату экспертных работ и (или) сбора за регистрацию (пошлины) в соответствии с законодательством государства-члена, осуществляющего регистрацию

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка

1.3.1. Проекты общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и макетов маркировки, составленные в соответствии с требованиями к инструкции по

медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88 (далее - требования к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов)

В тексты допускается вносить изменения, обусловленные исключительно штаммами, использованными в указанном эпидемическом сезоне.

1.7. Информация о специалистах

1.7.1. Информация о специалисте, подготовившем резюме по качеству

Модуль 2. Резюме общего технического документа

2.1. Содержание модулей 2 - 5

Содержание модулей 2 - 5 (не требуется при подаче документов в формате эОТД).

2.2. Введение в ОТД

Обновление или дополнение предыдущего введения (если применимо).

2.3. Общее резюме по качеству

Обновление или дополнение предыдущего общего резюме по качеству.

Модуль 3. Качество

3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция (далее - АФС)

3.2.S.2. Процесс производства АФС

3.2.S.2.3. Контроль исходных материалов

Должен включать:

посевной материал: история, порядок получения (источник, дата, условия получения), паспорт штамма;

историю пассирования (количество пассажей, условия пассирования, субстрат культивирования);

установление характеристик гемагглютинина и нейраминидазы (данные серологических исследований и (или) молекулярно-генетических методов исследования);

протоколы испытаний (включая результаты испытаний посевного материала).

3.2.S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции

3.2.S.2.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка

Валидация производственного процесса для моновалентных нефасованных продуктов (полуфабрикатов моновакцины) должна предусматривать:

изменения, специфичные для процесса производства вводимого штамма;

валидацию критических стадий производства, обусловленных вводимыми в производство штаммами;

процесс инактивации вируса;

эффективность расщепления вируса (если применимо).

3.2.S.3. Описание характеристик АФС

Выбор исследований по установлению характеристик (распределение по размеру частиц, наличие агрегатов и т.д.).

3.2.S.4. Контроль качества АФС (моновакцин)

3.2.S.4.1. Спецификация

Копии утвержденных спецификаций в табличном формате.

3.2.S.4.2. Аналитические методики

3.2.S.4.3. Валидация аналитических методик

Валидация методики одиночной радиальной иммунодиффузии для вводимого штамма (штаммов) с учетом соответствующих стандартных образцов.

3.2.S.4.4. Анализы серий (результаты анализа серий)

должны включать следующие результаты испытаний первых трех серий моновалентных нефасованных продуктов (включая показатели подлинности гемагглютинина и нейраминидазы) при условии, что эти продукты получены:

из каждой серии рабочего посевного материала нового главного посевного материала вводимого штамма (штаммов);

из каждой серии рабочего посевного материала одобренного главного посевного материала вводимого штамма (штаммов) (в случае, если процедура подготовки рабочего посевного материала отличается от процедуры подготовки рабочего посевного материала, регламентированной ранее).

3.2.S.7. Стабильность

Испытания АФС на стабильность: необходимо представить результаты испытаний моновалентных нерасфасованных продуктов, если они используются более 1 года.

3.2.P. Лекарственный препарат

3.2.P.1. Описание и состав лекарственного препарата

Приводится состав вакцины.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка

3.2.P.2.2.1. Разработка лекарственной формы

Измененный состав вакцины (штаммы нового эпидемического сезона) и, если было выдвинуто требование о проведении клинического исследования с целью обоснования ежегодного обновления, сертификат анализа серии, использованной в клиническом исследовании, по мере подготовки указанного сертификата.

3.2.P.3. Процесс производства лекарственного препарата

3.2.P.3.2. Состав на серию (производственная рецептура)

3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата

3.2.P.5.1. Спецификации

Копии утвержденных спецификаций и методик определения показателей спецификаций в табличном формате.

3.2.P.5.3. Валидация аналитических методик

Валидация методики одиночной радиальной иммунодиффузии для нового штамма (штаммов) (с использованием трехвалентного нерасфасованного продукта или лекарственного препарата).

3.2.P.8. Стабильность лекарственного препарата:

данные о стабильности в предыдущем сезоне;

обязательство по исследованию стабильности вакцины в течение срока ее применения;

протоколы пострегистрационных исследований стабильности вакцины.

Если посевной материал проверяется на наличие посторонних агентов с помощью полимеразной цепной реакции (далее - ПЦР) и если после консультации с экспертной организацией референтного государства была согласована необходимость проведения дополнительных ПЦР-испытаний посевного материала, эти данные необходимо включить в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа.

5.3. Требования к представлению дополнительных данных

(после запроса уполномоченного органа государства-члена)

В случае запроса дополнительных данных (в зависимости от типа представляемых дополнительных данных) необходимо подать соответствующие разделы регистрационного досье на изменение в формате ОТД.

Модуль 1. Административная информация

1. Сопроводительное письмо (как в ОТД)

1.1. Содержание (не требуется при подаче в формате эОТД)

1.7. Информация о специалистах

1.7.1. Информация (краткое резюме) о специалисте, подготовившем резюме по качеству

Модуль 2. Резюме общего технического документа

2.1. Содержание модулей 2 - 5 (не требуется при подаче в формате эОТД)

2.2. Введение в ОТД

Обновление или дополнение предыдущего введения (если применимо).

2.3. Общее резюме по качеству

Обновление или дополнение предыдущего общего резюме по качеству (если применимо).

2.5. Обзор клинических данных

Обновление или дополнение предыдущего обзора (если применимо).

2.7. Резюме клинических данных

Обновление или дополнение предыдущего клинического обзора (если применимо).

Информация, содержащаяся в модулях 3 - 5, представляется в случае запроса дополнительных данных по качеству, доклинических <1> и (или) клинических <2> данных.

5.4. Требования к документам регистрационного досье о внесении изменений в штаммовый состав живых аттенуированных вакцин для профилактики гриппа

Заявление о внесении изменений в штаммовый состав живых аттенуированных вакцин для профилактики гриппа должно содержать указанную ниже документацию. Отклонение от требований (отсутствие необходимых или дополнительных данных) должно быть обосновано в соответствующем разделе модуля 3 и в соответствующем резюме (обзоре), а также согласовано с уполномоченными органами государств-членов до подачи заявления.

Модуль 1. Административная информация

1. Сопроводительное письмо (как в ОТД)

1.1. Содержание (не требуется при подаче в формате эОТД)

1.2. Общая документация

1.2.1. Заявление о внесении изменений

1.2.2. Документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за подтверждение регистрации (перерегистрацию) и экспертизу в случае и порядке, установленном в соответствии с законодательством референтного государства-члена

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка

1.3.1. Проекты общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и макетов маркировки, составленные в соответствии с требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов

В тексты допускается вносить изменения, обусловленные исключительно штаммами, использованными в указанном эпидемическом сезоне.

1.7. Информация о специалистах

1.7.1. Информация (краткое резюме) о специалисте, подготовившем резюме по качеству

Модуль 2. Резюме общего технического документа

2.1. Содержание модулей 2 - 5 (не требуется при подаче в формате эОТД)

2.2. Введение в ОТД

Обновление или дополнение предыдущего введения в ОТД (если применимо).

2.3. Общее резюме по качеству

Обновление или дополнение предыдущего общего резюме по качеству.

Модуль 3. Качество

3.2.S.2. Процесс производства АФС

3.2.S.2.3. Контроль исходных материалов

Серии посевного материала (история технологии приготовления посевного материала), включая:

описание процедуры получения посевного материала, начиная с главного посевного материала донора аттенуации и рекомендованного ВОЗ штамма (штаммов);

историю получения холодоадаптированного реассортантного штамма с использованием рекомендованного ВОЗ штамма (с указанием места выделения и истории пассирования) и использованного донора аттенуации;

изучение генотипа аттенуированного штамма. Результаты секвенирования аттенуированного штамма;

установление фенотипических характеристик: температурочувствительный (термолабильный) фенотип (ts) и холодоадаптированный фенотип (ca), включая фенотип по результатам испытаний на полноту аттенуации;

генетическую стабильность посевного материала, включая соответствующие генотипические и фенотипические маркеры (например, полногеномное секвенирование);

протоколы аналитических испытаний (включая испытания на отсутствие посторонних агентов и данные по инфекционной активности) <3>;

испытания на нейровирулентность <4>.

3.2.S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции

3.2.S.2.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка

Для процесса производства нерасфасованного моновалентного продукта (для изменений, специфичных для процесса производства вводимого штамма).

3.2.S.4. Контроль качества АФС

3.2.S.4.1. Спецификация

Копии утвержденных спецификаций в табличном формате.

3.2.S.4.2. Аналитические методики

3.2.S.4.3. Валидация аналитических методик

Валидация аналитических методик в связи с введением нового штамма (штаммов) и использованием новых реагентов.

3.2.S.4.4. Анализы серий (результаты анализа серий)

Результаты испытаний первых трех серий моновалентных нерасфасованных продуктов.

3.2.S.7. Стабильность

Испытания АФС на стабильность: результаты испытаний моновалентных нерасфасованных продуктов, если они используются более 1 года.

3.2.P. Лекарственный препарат

3.2.P.1. Описание и состав лекарственного препарата

Состав лекарственного препарата.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка

3.2.P.2.2.1. Разработка лекарственной формы

Измененный состав вакцины (штаммы нового сезона) и, если было выдвинуто требование о проведении клинического исследования вакцины с целью обоснования ежегодного обновления, сертификат анализа серии, использованной в клиническом исследовании по мере их составления.

3.2.P.3. Процесс производства лекарственного препарата

3.2.P.3.2. Состав на серию (производственная рецептура)

3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата

3.2.P.5.1. Спецификации

Копии утвержденных спецификаций и методик определения показателей спецификаций в табличном формате.

3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата

3.2.P.5.3. Валидация аналитических методик

Валидация аналитических методик (с использованием тривалентного нерасфасованного материала или готовой формы лекарственного препарата).

3.2.P.5.4. Результаты анализа серий

3.2.P.6. Стандартные образцы и материалы

Стандартные образцы и материалы для вводимого штамма (штаммов).

3.2.P.8. Стабильность лекарственного препарата:

данные о стабильности в предыдущем сезоне;

обязательства об изучении стабильности;

протоколы пострегистрационных исследований стабильности вакцины.

5.5. Требования к представлению дополнительных данных по запросу уполномоченных органов (экспертных организаций) государств-членов

В случае запроса дополнительных данных в зависимости от типа представляемых дополнительных данных необходимо подать соответствующие разделы регистрационного досье на изменение в формате ОТД.

Модуль 1. Административная информация

1. Сопроводительное письмо (как в ОТД)

1.1. Содержание (не требуется при подаче в формате эОТД)

1.7. Информация о специалистах

1.7.1. Информация (краткое резюме) о специалисте, подготовившем резюме по качеству

Модуль 2. Резюме общего технического документа

2.1. Содержание модулей 2 - 5 (не требуется при подаче в формате эОТД)

2.2. Введение в ОТД

Обновление или дополнение предыдущего введения в ОТД (если применимо).

2.3. Общее резюме по качеству

Обновление или дополнение предыдущего общего резюме по качеству (если применимо).

2.5. Обзор клинических данных

Обновление или дополнение предыдущего клинического обзора (если применимо).

Информация, содержащаяся в модулях 3 - 5, представляется в случае запроса дополнительных данных по качеству, доклинических <1> и (или) клинических <2> данных.

<1> Необходимость в представлении доклинических и (или) клинических данных при обновлении штаммов сезонных гриппозных вакцин, как правило, отсутствует.

<2> Профиль реактогенности и иммуногенности вакцины необходимо отслеживать посредством проведения мониторинга безопасности и профилактической эффективности вакцины.

<3> Если посевной материал проверяется на наличие посторонних агентов с помощью ПЦР и если после консультации с экспертной организацией была согласована необходимость проведения дополнительных ПЦР-испытаний посевного материала (главного и (или) рабочего), эти данные необходимо включить в регистрационное досье.

<4> Проведение испытания на нейровирулентность для ежегодных штаммовых обновлений (т.е. штаммов с антигенным дрейфом), как правило, не требуется. Проведение испытания на нейровирулентность потребуется, если новый ГА-подтип вируса гриппа типа А или новый тип вируса гриппа типа В, отличающийся от циркулирующих в настоящее время генетических линий, включен в вакцины или при возникновении частных опасений, связанных с профилем безопасности вакцины.