

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ПОСТАНОВЛЕНИЕ

№

г. Минск

О требованиях к документам, представляемым для государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации), условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации), внесения изменений и дополнений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь

В соответствии со статьей 2 Закона Республики Беларусь «Об изменении Закона Республики Беларусь «О лекарственных средствах» Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Установить, что:

1.1. документы, представляемые для государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации), условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации) и выдачи регистрационного удостоверения на лекарственный препарат отечественного или зарубежного производства должны соответствовать следующим требованиям:

1.1.1. заявление о государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации), условной государственной регистрации (подтверждении условной государственной регистрации) должно быть оформлено по форме согласно приложению 1;

1.1.2. информация по регистрации лекарственного препарата в других странах – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата (для лекарственных препаратов зарубежного производства).

Должна быть представлена обзорная информация, включающая даты первичных регистраций в стране производителя и других странах,

одобренные показания к применению, зарегистрированные торговые наименования, формы выпуски и дозировки с указанием действующих регистраций.

1.1.3. проекты общей характеристики лекарственного препарата (далее – ОХЛП) и инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) на белорусском или русском языке представляются в соответствии с Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88, и должны содержать информацию согласно приложениями 2 и 3.

Информация, содержащаяся в проектах ОХЛП и инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) лекарственного препарата, должна соответствовать общей характеристике и листку-вкладышу лекарственного препарата, утвержденным уполномоченным государственным органом (организацией) страны производителя (для лекарственных препаратов зарубежного производства).

Проекты ОХЛП и инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) воспроизведенного лекарственного препарата должны быть разработаны на основании общей характеристики и листка-вкладыша оригинального (референтного) лекарственного препарата, зарегистрированного в Республике Беларусь. Если в Республике Беларусь оригинальный (референтный) лекарственный препарат не зарегистрирован, рассматриваются общая характеристика и листок-вкладыш оригинального лекарственного препарата, утвержденные в стране производителя и (или) стране держателя регистрационного удостоверения.

1.1.4. Макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке представляются в цветном виде в 3-х экземплярах для разных фасовок и дозировок с указанием цветовых пантонов и масштабов первичной, вторичной и промежуточной упаковки, при ее наличии.

На вторичной упаковке лекарственного препарата, а при ее отсутствии - на первичной упаковке (этикетке) указываются сведения на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке (информация наносится на нескольких языках при условии, что надписи содержат идентичные сведения, что подтверждается заверенным в установленном порядке заявителем переводом на русский или белорусский язык) в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76 "Об утверждении Требований к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств".

Указание наименований лекарственных форм, видов первичной упаковки и комплектующих средств должно осуществляться в соответствии

Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 г. № 172 "Об утверждении Номенклатуры лекарственных форм".

Указание дозировки на макетах упаковки должно согласовываться с Приложением 9 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88 "Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения"

Указание дозировки, наименований лекарственных форм, видов первичной упаковки и комплектующих средств должно соответствовать другим документам, включенным регистрационного досье.

Каждая индивидуальная упаковка должна сопровождаться инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) на белорусском или русском языке. Допускается наносить полный текст инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) непосредственно на первичную или вторичную упаковку лекарственного средства, отпускаемого без рецепта врача.

Не допускается наносить на упаковку информацию, носящую рекламный характер, или информацию, не соответствующую инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу).

Макеты упаковки, маркированные товарным номером в виде штрихового идентификационного кода, должны сопровождаться его расшифровкой (прилагается к цветным образцам, указанным в абзаце первом части первой настоящего пункта).

1.1.5. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, включающих описание процесса производства фармацевтической субстанции, краткую схему производства, информацию о размере промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию о валидации процесса производства или СЕР-сертификат (при наличии), отчеты по валидации методик контроля качества, – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата в случае отсутствия регистрации фармацевтической субстанции должны соответствовать следующим требованиям:

1.1.5.1. документ производителя, включающий описание процесса производства фармацевтической субстанции должен включать информацию об исходном сырье для производства активной фармацевтической субстанции (API starting material), исходном сырье (raw material; в т.ч. реагенты, катализаторы, растворители и т.д.) и материалах (material, в т.ч. упаковочные материалы, фильтры и т.д.) с указанием стадий производства, на которых они используются, а также информацию о контроле в процессе производства и критических стадиях процесса производства. Для исходного сырья для производства активной фармацевтической субстанции, исходного сырья и материалов, критичных в отношении качества активной

фармацевтической субстанции описание методов получения должно сопровождаться представлением сведений об их качестве (в т.ч. данные об отсутствии риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных и вирусной безопасности), а также сведений, подтверждающих соответствие требованиям (стандартам) для предполагаемого применения;

1.1.5.2. краткая схема производства (синтеза) должна представлять собой краткое схематичное изложение описания процесса производства фармацевтической субстанции;

1.1.5.3. информация о размере промышленной серии должна представляться в подходящем для данной конкретной фармацевтической субстанции виде (например, кг, т, л или др.);

1.1.5.4. документ, содержащий методы подтверждения структуры и обоснование примесей должен содержать данные по установлению структуры и других характеристик активной фармацевтической субстанции с учетом возможностей современных физико-химических, иммунохимических, биологических методов (в зависимости от того, что применимо), а также информацию о примесях.

1.1.5.5. декларация о валидации процесса производства фармацевтической субстанции должна служить подтверждением того, что в отношении процесса производства заявленных промышленных серий фармацевтической субстанции производителем проведена валидация с положительным результатом. Дополнительно должна представляться информация об успешном проведении валидации асептических стадий и стадий стерилизации процесса производства активной фармацевтической субстанции.

1.1.5.6. СЕР-сертификат (сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи) должен быть представлен в виде актуальной версии. В случае предоставления СЕР-сертификата предоставление описания методов получения фармацевтической субстанции, документа, содержащего методы подтверждения структуры и обоснование примесей, декларации о валидации процесса производства не требуется.

1.1.5.7. отчеты по валидации методик контроля качества фармацевтической субстанции представляются в случае, если в ГФ РБ, Европейскую фармакопею, Фармакопею Евразийского экономического союза, Фармакопею США, Британскую фармакопею не включена монография для данной фармацевтической субстанции. Отчеты по валидации методик контроля качества должны соответствовать критериям раздела ГФ РБ II #5.3.2 «Валидация аналитических методик и испытаний» и/или Решению Коллегии Евразийской экономической Комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 "Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств" и/или применимому руководству Международной конференции по гармонизации (ICH).

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего

промышленное производство лекарственных препаратов копии документов производителя, включающих описание методов получения фармацевтической субстанции, краткую схему производства (синтеза), информацию о размере промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию о валидации процесса производства или CEP-сертификат (при наличии), отчеты по валидации методик контроля качества представляются зарубежным производителем.

1.1.6. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа по контролю качества фармацевтической субстанции, представляемая в случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов, а также в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция, должна соответствовать требованиям применимым к нормативному документу по качеству фармацевтической субстанции, приведенным в приложении 7, за исключением требований к оформлению. Кроме того, если применимо, копия документа по контролю качества фармацевтической субстанции должна соответствовать разделу 3.2.S.4 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата в формате ОТД.

1.1.7. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов по контролю качества материалов первичной упаковки фармацевтической субстанции (компонентов первичной упаковки) и копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) пригодны к использованию для упаковки фармацевтических субстанций, – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата в случае отсутствия регистрации фармацевтической субстанции должны включать:

1.1.7.1. описание системы упаковки/укупорки (компонентов первичной упаковки), в т.ч. включая описание материалов, из которых изготовлен каждый компонент первичной упаковки;

1.1.7.2. спецификации на материалы первичной упаковки. При необходимости может потребоваться предоставление информации о нефармакопейных методах (методиках) анализа. Спецификации упаковочных материалов должны включать, если применимо, описание, требования к размерам, чертежи, данные и характеристики, определяемые свойствами фармацевтической субстанции.

1.1.7.3. копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) фармацевтической субстанции пригодны к использованию для упаковки лекарственных препаратов и/или фармацевтических субстанций (сертификаты соответствия, регистрационные удостоверения, протоколы санитарно-гигиенических

испытаний, протоколы испытаний в соответствии с фармакопейными требованиями и др., в зависимости от того, что применимо). Для фармацевтических субстанций предназначенных для производства лекарственных препаратов для перорального и наружного применения допускается предоставление документов, подтверждающих возможность использования материалов первичной упаковки в пищевой промышленности. Для фармацевтических субстанций предназначенных для производства лекарственных препаратов для наружного применения также допускается предоставление документов, подтверждающих возможность использования материалов первичной упаковки в косметологической промышленности.

Первичная упаковка, используемая для рутинного хранения должна совпадать с использованной при изучении стабильности фармацевтической субстанции.

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии документов по контролю качества материалов первичной упаковки фармацевтической субстанции (компонентов первичной упаковки) и копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) пригодны к использованию для упаковки фармацевтических субстанций представляются зарубежным производителем.

1.1.8. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности фармацевтической субстанции (план, отчет, таблицы с результатами исследований), – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата в случае отсутствия регистрации фармацевтической субстанции должны содержать:

1.1.8.1. сведения о масштабе серий, на которых проводились исследования (опытно-промышленные, промышленные или иные), размере этих серий, видах проведенных испытаний (долгосрочные, ускоренные, промежуточные), информацию о производственных площадках, условиях, при которых проводились исследования (температура, относительная влажность и др.), сведения о системе упаковки фармацевтической субстанции и об использованных при изучении стабильности методиках, заключение об установлении срока годности и/или периода до повторного исследования фармацевтической субстанции. Представленные данные должны соответствовать другим разделам регистрационного досье;

1.1.8.2. таблицы с результатами исследований стабильности фармацевтической субстанции должны содержать информацию о показателях качества, которые контролировались в процессе изучения стабильности и установленных нормах, указания о периодичности контроля, результаты исследований стабильности. В случаях, когда это возможно, результаты исследований должны приводиться в информативной форме,

позволяющей оценить тенденции. Таблицы с результатами должны быть подписаны исполнителями и руководителем, а также заверены печатью организации, где они проводились.

Данные исследований стабильности должны быть представлены для всех заявленных видов систем упаковки. В случае необходимости должны быть представлены результаты изучения фотостабильности и стресс-испытаний; в случае использования матричного метода (матричного планирования) и метода выбора крайних вариантов (брекетинга) возможность их использования должна быть обоснована.

Система упаковки фармацевтической субстанции должна совпадать с предложенной для рутинного хранения; методики испытаний, использованные при изучении стабильности, должны быть валидированными, позволять оценить стабильность фармацевтической субстанции и соответствовать методикам приведенным в нормативном документе по качеству фармацевтической субстанции (документе по контролю качества фармацевтической субстанции).

План по изучению стабильности фармацевтической субстанции в пострегистрационный период должен сопровождаться обязательствами по выполнению данного плана.

Детальные требования к исследованиям по изучению стабильности фармацевтической субстанции приведены в Решении Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 "Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций", главе 8 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза" или применимых действующих руководства Международной конференции по гармонизации (ICH).

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности фармацевтической субстанции представляются зарубежным производителем.

1.1.9. документ производителя, включающий сведения о составе лекарственного препарата с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов) со ссылкой на документы по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ должен быть оформлен согласно приложению 4 и содержать информацию о торговом названии лекарственного препарата, наименовании производителя, осуществляющего выдачу разрешения на выпуск, виде лекарственной формы, дозировке лекарственного препарата (если

лекарственный препарат содержит одну или две активные фармацевтические субстанции).

Если фармацевтическая субстанция является солью или гидратом, ее количество следует выразить в единицах массы (или биологической активности в международных (или иных) единицах, если применимо) активной части молекулы действующего вещества (основания, кислоты или безводной соли), например, «торимефена (в виде торимефена цитрата) – 60 мг». В отношении широко применяемых фармацевтических субстанций в составе лекарственного препарата, дозировка которых традиционно выражается в солевой или гидратной форме, количество допускается указывать в виде соли или гидрата, например, «дилтиазема гидрохлорида – 60 мг». Для фармацевтической субстанции, которая является эфиром или пролекарством, его количество должно указываться в виде количества эфира или пролекарства. В случае порошков для приготовления раствора или суспензии для приема внутрь количество фармацевтической субстанции выражается на дозированную единицу – для однократного лекарственного препарата или на единицу объемной дозы после восстановления – для многократного лекарственного препарата. Для дозированных ингаляционных препаратов количество фармацевтической субстанции указывается на доставляемую дозу и (или) отмеренную дозу. Для парентеральных лекарственных препаратов, за исключением восстанавливаемых порошков, в случае «полного использования содержимого первичной упаковки» - количество фармацевтической субстанции указывается на форму выпуска (ампулу, флакон и т.д.)/общий заявленный объем, в случае «частичного использования содержимого первичной упаковки» - указывается количество фармацевтической субстанции на миллилитр и общий заявленный объем.

В случаях, когда применимо, должна быть указана информация о закладываемых избытках.

Информация об ингредиентах, которые удаляются из продукта во время процесса производства (например, гранулирующие жидкости, растворители и др) при описании состава не указывается, в то время как информация об ингредиентах, которые используются по мере необходимости (например, кислоты или щелочи для корректировки величины рН) должна быть включена.

Информация о составе ароматизаторов должна быть как можно более полной. Используемые в составе лекарственных препаратов ароматизаторы должны отвечать требованиям Технического регламента ТР ТС 029/2012 Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств». При этом допускается не указывать конфиденциальные сведения об ароматической композиции.

В случае нанесения на таблетки, капсулы и другие лекарственные формы надписей с помощью печати, должна быть приведена информация о составе используемых чернил.

Для лекарственных препаратов в форме таблеток покрытых оболочкой отдельно указывается состав ядра и состав оболочки, для лекарственных препаратов в форме капсул – состав оболочки капсулы и ее содержимого.

Вспомогательные вещества указываются и наносятся таким способом, чтобы ошибочно не принять их за вспомогательные вещества близкого химического строения (например, крахмал, натрия крахмалгликолят, крахмал прежелатинизированный).

Для активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ должны быть приведены ссылки на документы по контролю качества (например, фармакопейные монографии или спецификации производителей), для вспомогательных веществ дополнительно должно быть указано их функциональное назначение. Для таблеток покрытых пленочной оболочкой, капсул и им подобных лекарственных форм приводится ссылка на документ по контролю качества как для готовой смеси для нанесения пленочного покрытия, оболочки капсулы, так и для ингредиентов из которых они состоят.

1.1.10. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа о фармацевтической разработке (фармацевтическая разработка) – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата должна содержать сведения об исследованиях по разработке, проведенных с целью доказательства того, что лекарственная форма, состав, процесс производства, выбранная система упаковки/укупорки, микробиологические характеристики, указания по подготовке лекарственного препарата к применению, соответствуют планируемому применению, указанному заявителем в регистрационном досье лекарственного препарата. Исследования по разработке являются более широкими, чем проводимые в соответствии со спецификациями рутинных контрольных испытаний. В ходе фармацевтической разработки должны быть определены и описаны изученные составы лекарственного препарата и критические параметры процесса производства, способные повлиять на воспроизводимость серий, действие и качество лекарственного препарата.

Фармацевтическая разработка должна включать такие разделы как: компоненты лекарственного препарата (активная фармацевтическая субстанция, вспомогательные вещества), лекарственный препарат (разработка лекарственной формы, производственные избытки, физико-химические и биологические свойства), разработка производственного процесса, система упаковки-укупорки, микробиологические характеристики, совместимость.

Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов должна осуществляться в соответствии с применимыми действующими руководствами Евразийского экономического союза или руководствами Международной конференции по гармонизации (ICH). Разработка лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных

препаратов, в частности, должна проводиться в соответствии с Рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17 "О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов"; биологических лекарственных препаратов – в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза"; лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением – в соответствии с Рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16 января 2018 года № 2 "О Руководстве по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь".

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов фармацевтическая разработка представляются проводившим ее производителем.

1.1.11. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о физико-химических и биологических испытаниях по подтверждению сопоставимости с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом – при государственной регистрации биоаналогичного лекарственного препарата должны включать данные по всестороннему установлению и сравнению физико-химических и биологических характеристик, а также интерпретацию любых различий между биоаналогичным (биоподобным) и оригинальным (референтным) лекарственными препаратами.

Применимость подхода биоаналогичности к конкретному биологическому лекарственному препарату должна быть надлежащим образом обоснована.

Исследования по подтверждению сопоставимости должны быть проведены с учетом современных достижений. Обязанностью заявителя является подтверждение способности методов для исследования сопоставимости обнаруживать незначительные различия между параметрами, влияющими на оценку качества. Если применимо, в целях квалификации и стандартизации методов исследования сопоставимости необходимо использовать стандартные образцы и материалы (например, фармакопейные, ВОЗ).

Сравнение физико-химических свойств должно включать не только оценку соответствующих параметров, но и установление структуры родственных соединений и родственных примесей. Должно быть предусмотрено определение состава, физических свойств, первичной структуры и структур более высокого порядка, аминокислотной последовательности. В соответствующих случаях, должны быть сопоставлены N- и C- концевые аминокислотные последовательности, свободные SH- группы и дисульфидные мостики. Должны быть оценены все

модификации и (или) укорочения, а также описана внутренне присущая (собственная) или обусловленная экспрессирующей системой вариабельность. Необходимо должным образом сравнить посттрансляционные модификации, углеводные структуры.

В целях определения биологической активности необходимо использовать соответствующие биологические методы количественного определения, основанные на различных взаимодополняющих принципах. Должно быть подтверждено, что количественные биологические методы чувствительны, специфичны и обладают достаточной дискриминационной (отличительной) способностью. По возможности, результаты соответствующего биологического метода следует представлять в калиброванных (градуированных) по международным или национальным стандартным образцам (при наличии) единицах активности.

Исследования сопоставимости биоаналогичного (биоподобного) и оригинального (референтного) лекарственных препаратов должно осуществляться в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии отчетов по подтверждению сопоставимости с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом представляются с учетом распределения функций между производителями, участвующими в процессе производства лекарственного препарата. Дополнительно может потребоваться предоставление данных по изучению сопоставимости в соответствии с главой 9 Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

1.1.12. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, включающих описание процесса производства лекарственного препарата, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии, план валидации процесса производства и гарантийное обязательство о предоставлении отчета по валидации процесса производства или отчет по валидации процесса производства – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата отечественного производства, также как и заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, включающих описание процесса производства лекарственного препарата, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства,

производственную формулу, объем промышленной серии, отчет по валидации процесса производства – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата зарубежного производства должны соответствовать следующим требованиям:

1.1.12.1. описание методов получения (производственного процесса) лекарственного препарата должно излагаться таким образом, чтобы позволить сформировать адекватное представление о характере выполняемых операций, быть всесторонним, последовательным и позволять сделать вывод о том, какие параметры являются критическими для процесса производства, а какие имеют вспомогательный характер. В случае необходимости описание методов получения лекарственного препарата должно включать характеристику отдельных деталей процесса, информацию о типе (размере) используемого оборудования. Описание производственного процесса должно быть надлежащим образом обосновано данными по разработке (в частности, в отношении всех рабочих условий процесса производства и диапазонов значений параметров этого процесса производства). Информация о производственных площадках, участвующих в процессе производства лекарственного препарата (наименование и фактический адрес) должны соответствовать заявленным и согласовываться с другими разделами регистрационного досье.

1.1.12.2. Краткая схема производства должна сопровождать описание методов получения лекарственного препарата, на ней должна быть приведена каждая стадия процесса производства с соответствующим внутрипроизводственным контролем, а также указана (обозначена) каждая стадия, на которой материалы вводятся в производство.

1.1.12.3. Контроль качества промежуточных продуктов должен согласовываться с установленными критическими стадиями процесса производства, включать все виды внутрипроизводственного контроля и сопровождаться предоставлением спецификаций на промежуточные продукты и сведениями о методиках контроля качества.

1.1.12.4. Производственная формула (состав на серию) должна отражать сведения о составе стандартной промышленной серии. При наличии серий разного размера указывается состав каждой. Производственная формула должна содержать указание наименований и количеств всех ингредиентов, используемых в процессе производства, включая информацию о заложенных избытках. Ингредиенты, которые удаляются из продукта во время процесса производства (например, гранулирующие жидкости, растворители, газы), также должны быть указаны, но их содержание может быть указано в виде диапазона значений. Следует также указать ингредиенты, которые используются по мере необходимости (например, кислоты или щелочи для корректировки величины pH). Если используемое количество активной фармацевтической субстанции рассчитывается из действительного количественного содержания данной

активной фармацевтической субстанции (факторизация), то такие данные должны быть указаны и обоснованы. Если же для того, чтобы общая масса серии была равна массе, предусмотренной в составе серии, используется другой ингредиент, то это также должно быть указано.

1.1.12.5. Объем промышленной серии должен содержать информацию о количестве дозированных единиц (таблеток, капсул, ампул и т.д.) или количестве упаковок (туб, флаконов и т.д.).

1.1.12.6. План по валидации процесса производства лекарственного препарата должен определять объем и порядок проведения валидационных исследований и соответствовать требованиям к плану по валидации процесса, изложенным в приложении №1 Рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. №19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения». В случае, если вместе с планом по валидации не представляется отчет по валидации процесса производства, необходимо представление гарантийного обязательства о проведении валидационных исследований и предоставлении отчета по валидации процесса производства для первых трех промышленных серий лекарственного препарата до начала его реализации. При этом для нестандартных продуктов или процессов в регистрационном досье должны быть приведены данные о валидации серий промышленного масштаба.

1.1.12.7. Отчет по валидации процесса производства лекарственного препарата должен включать описание, результаты валидации и соответствовать Рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. №19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения», применимым действующим руководствам Международной конференции по гармонизации (ICH). Для биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов валидация процесса производства лекарственного препарата должна сопровождаться предоставлением сведений о валидации процесса производства фармацевтической субстанции.

Документы производителя, включающие описание методов получения лекарственного препарата, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии должны соответствовать применимым разделам Рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29 января 2019 г. № 3 "О руководстве по производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов", Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза", Рекомендаций Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17 "О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов", Рекомендаций Коллегии Евразийской

экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 6 «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов».

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии документов производителя, включающих описание методов получения лекарственного препарата, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии, отчет по валидации процесса производства представляются с учетом распределения функций между производителями, участвующими в процессе производства лекарственного препарата.

1.1.13. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов по контролю качества вспомогательных веществ, – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата должны включать:

спецификацию, ссылки на методы испытаний и описание методик контроля качества. В случае, если контроль качества вспомогательного вещества осуществляется в соответствии с монографией ГФ РБ, Европейской Фармакопеи, Фармакопеи Евразийского экономического союза (далее - фармакопеи), вместо предоставления документа по контролю качества может быть указана ссылка на монографию соответствующей фармакопеи. Однако если вспомогательное вещество, включенное в фармакопею, получают способом, при котором могут возникать примеси, не контролируемые по монографии, то в спецификации необходимо указать эти примеси и установленные для них нормы (допустимые пределы), а также следует представить методику их определения.

В случае, если требования монографии фармакопеи недостаточны для обеспечения качества вспомогательного вещества необходимо более подробная спецификация с учетом особенностей производства, требований к качеству производителя и предполагаемого применения.

Если применимо, документы по контролю качества вспомогательных веществ должны сопровождаться копиями или оцифрованными фотографиями хроматограмм, спектров, микрофотографиями, рисунками и т.д.

Вспомогательные вещества должны отвечать требованиям общей фармакопейной статьи ГФ РБ 01/2013:2034 «Субстанции для фармацевтического использования».

Для вспомогательных веществ, которые используются впервые в лекарственном препарате или применяются при новом для этих вспомогательных веществ пути введения должны быть представлены описание производства, информация о химических, фармацевтических, биологических свойствах, описание контроля качества, ссылки на подтвержденные данные по безопасности.

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии документов по контролю качества вспомогательных веществ представляются с учетом распределения функций между производителями, участвующими в процессе производства лекарственного препарата.

1.1.14. проект нормативного документа по качеству (проект НД РБ) лекарственного препарата устанавливает требования к контролю качества лекарственного препарата на основании проведенной экспертизы, согласовывается Министерством здравоохранения Республики Беларусь при регистрации лекарственного препарата и предназначен для контроля качества лекарственного препарата в пострегистрационный период.

Проект нормативного документа по качеству должен содержать сведения о качестве лекарственного препарата, используемые испытательными лабораториями Республики Беларусь для осуществления контроля качества лекарственных препаратов. Сведения, содержащиеся в нормативном документе по качеству, не могут противоречить сведениям, содержащимся в оригинальном регистрационном досье производителя и которые имеют определяющее значение (например, разделам 3.2.P.5.1, 3.2.P.5.2 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата в формате ОТД.

Требования к проекту нормативного документа по качеству лекарственного препарата приведены в приложении 5.

В отношении документа по контролю качества нерасфасованной или промежуточной продукции (зарубежного производителя), представляемого в случае размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов применимы требования, предъявляемые к проекту нормативного документа по качеству лекарственного препарата, приведенные в приложении 5, за исключением требований к оформлению. Кроме того, если применимо, документ по контролю качества лекарственного препарата зарубежного производителя должен соответствовать разделу 3.2.P.5 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата в формате ОТД.

1.1.15. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного препарата – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата должны быть разработаны в соответствии с требованиями раздела Государственной фармакопеи Республики Беларусь #5.3.2 «Валидация аналитических методик и испытаний» и/или Решению Коллегии Евразийской экономической Комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 "Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств" и/или применимому руководству Международной конференции по

гармонизации (ICH). Отчеты по валидации должны включать описание валидируемых методик или однозначные ссылки на них. Отчеты по валидации должны включать или к нему должны прилагаться образцы всей возможной графической информации (спектры, рисунки, хроматограммы, фотографии и др.). В случае более широкого спектра экспериментов и испытаний, чем предусмотрено методикой включенной в нормативный документ по качеству, должно быть приведено полное описание соответствующих экспериментов, испытаний и полученных для них результатов. Не допускается предоставление отчета по валидации в виде краткого резюме проведенных испытаний. Значения параметров пригодности (число теоретических тарелок, разрешение и т.д.), полученные в ходе валидации методик, должны быть соизмеримы с критериями пригодности, приведенным в нормативном документе по качеству.

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов отчет по валидации методик контроля качества представляется от зарубежного производителя. Дополнительно, необходимо представление отчета о трансфере (передаче) аналитических методик в принимающую лабораторию отечественного производителя. Отчет о трансфере (передаче) методик испытаний от передающей лаборатории к принимающей должен содержать сравнительный анализ полученных в обеих лабораториях результатов, в противном случае должны быть представлены результаты, проведенных на базе принимающей лаборатории валидационных испытаний.

1.1.16. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов, подтверждающих качество одной серии лекарственного препарата, фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ должны сопровождаться переводом на белорусский или русский язык.

1.1.16.1. Документ, подтверждающий качество одной серии лекарственного препарата (сертификат качества) должен включать название производителя лекарственного препарата, его страны, товарный знак (при наличии), название лекарственного препарата, вида лекарственной формы, размер и тип упаковки, дозировку или активность (для одно- и двухкомпонентных лекарственных препаратов), номер серии, дату производства и дату окончания срока годности, показатели качества и установленные для них нормы, ссылки на аналитические методы, результаты испытаний, дату подписания и подпись уполномоченного лица, выдавшего разрешение на выпуск серии, его фамилию и должность, подтверждение того, что серия лекарственного препарата произведена в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики и регистрационным досье. Допускается указание дополнительных сведений в соответствии с международными гармонизированными требованиями к сертификатам качества.

Показатели качества и установленные для них нормы, включенные в сертификат качества, должны соответствовать указанным в спецификации на выпуск нормативного документа по качеству лекарственного препарата. В случае, если производитель не может представить документ, подтверждающий качество одной серии лекарственного препарата (сертификат качества), оформленный в соответствии с нормативным документом по качеству лекарственного препарата, представляется проект документа, подтверждающего качество одной серии лекарственного препарата (сертификат качества) в соответствии с нормативным документом по качеству лекарственного препарата и сертификат качества производителя в соответствии с действующей в стране производителя спецификацией.

Для иммунологических лекарственных препаратов (вакцин, анатоксинов, токсинов, сывороток, иммуноглобулинов и аллергенов) производителем дополнительно представляется сводный протокол на серию (партию) иммунологического лекарственного препарата в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения.

1.1.16.2. Документ, подтверждающий качество одной серии фармацевтической субстанции (сертификат качества) должен включать название производителя фармацевтической субстанции, его страны, товарный знак (при наличии), название фармацевтической субстанции, информацию о производственной площадке, номер серии, дату производства и дату окончания срока годности/повторного исследования, показатели качества и установленные для них нормы, ссылки на аналитические методы, результаты испытаний, дату подписания и подпись уполномоченного лица, выдавшего разрешение на выпуск серии, его фамилию и должность. Допускается указание дополнительных сведений в соответствии с международными гармонизированными требованиями к сертификатам качества.

Документы, подтверждающие качество одной серии фармацевтической субстанции (сертификат качества) представляются как от производителя фармацевтической субстанции, так и, если применимо, от производителя лекарственного препарата (результаты входного контроля).

1.1.16.3. Документ, подтверждающий качество одной серии вспомогательного вещества (сертификат качества) должен включать название производителя вспомогательного вещества, его страны, товарный знак (при наличии), название вспомогательного вещества, информацию о производственной площадке, номер серии, дату производства и дату окончания срока годности/повторного исследования, показатели качества и установленные для них нормы, ссылки на аналитические методы, результаты испытаний. Допускается указание дополнительных сведений.

Документ, подтверждающий качество одной серии вспомогательного вещества (сертификат качества) представляются от производителя вспомогательного вещества.

В случае поставки фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества поставщиком и оформления им сертификата качества, в последнем указываются сведения о первоначальном производителе фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества.

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии документов, подтверждающих качество одной серии лекарственного препарата, фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ представляются с учетом распределения функций между производителями, участвующими в процессе производства лекарственного препарата.

1.1.17. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов подтверждающих качество стандартных образцов, используемых при контроле качества лекарственного средства должны соответствовать следующим требованиям:

Сопроводительные документы на стандартные образцы (сертификат качества, программа аттестации/утверждения, документы, регламентирующие качество) должны позволять признать их пригодными для использования по назначению. Их квалификация и сертификация в качестве таковых должны быть однозначно установлены и документированы. Возможность использования вторичных стандартных образцов должна быть надлежащим образом продемонстрирована и подтверждена их прослеживаемостью до первичных стандартных образцов. Фармакопейные стандартные образцы должны использоваться в целях, описанных в соответствующих фармакопейных статьях (монографиях), использование фармакопейных стандартных образцов в иных целях должно быть обосновано.

Стандартные образцы, в зависимости от цели использования, должны быть надлежащим образом охарактеризованы, иметь установленные значения количества/активности и могут использоваться для идентификации, в испытаниях на чистоту, при количественном определении фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Сертификаты качества на стандартные образцы должны содержать сведения об их предназначении (области применения).

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии документов, подтверждающих качество стандартных образцов представляются с учетом распределения функций между производителями, участвующими в процессе производства лекарственного препарата.

1.1.18. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов по контролю качества материалов первичной упаковки (компонентов первичной упаковки) и копии

документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) лекарственного препарата пригодны к использованию для упаковки лекарственного препарата, – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата должны включать:

1.1.18.1. описание системы упаковки/укупорки (компонентов первичной упаковки), в т.ч. включая описание материалов, из которых изготовлен каждый компонент первичной упаковки;

1.1.18.2. спецификации на материалы первичной упаковки. При необходимости может потребоваться предоставление информации о нефармакопейных методах (методиках) анализа. Спецификации упаковочных материалов должны включать, если применимо, описание, требования к размерам, чертежи, данные и характеристики, определяемые лекарственной формой.

1.1.18.3. копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) лекарственного препарата пригодны к использованию для упаковки лекарственных препаратов (сертификаты соответствия, регистрационные удостоверения, протоколы санитарно-гигиенических испытаний, протоколы испытаний в соответствии с фармакопейными требованиями и др., в зависимости от того, что применимо). Для лекарственных препаратов для перорального и наружного применения допускается предоставление документов, подтверждающих возможность использования материалов первичной упаковки в пищевой промышленности. Для лекарственных препаратов для наружного применения допускается предоставление документов, подтверждающих возможность использования материалов первичной упаковки в косметологической промышленности.

Для нефункциональных компонентов вторичной и промежуточной упаковки достаточно представление только краткого описания, для функциональных компонентов необходимо предоставление дополнительной информации.

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии документов по контролю качества материалов первичной упаковки (компонентов первичной упаковки) и копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) лекарственного препарата пригодны к использованию для упаковки лекарственного препарата представляются с учетом распределения функций между производителями, участвующими в процессе производства лекарственного препарата.

1.1.19. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов, подтверждающих качество одной серии материалов первичной упаковки лекарственного препарата

(компонентов первичной упаковки), – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата должны быть представлены как от производителя материала первичной упаковки (компонентов первичной упаковки), так и от производителя лекарственного препарата (результаты входного контроля).

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии документов, подтверждающих качество одной серии материалов первичной упаковки лекарственного препарата (компонентов первичной упаковки) представляются с учетом распределения функций между производителями, участвующими в процессе производства лекарственного препарата.

1.1.20. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного препарата (план, отчет, таблицы с результатами исследований) – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата должны содержать:

1.1.20.1. сведения о масштабе серий, на которых проводились исследования (опытно-промышленные, промышленные или иные); размере этих серий; видах проведенных испытаний (долгосрочные, ускоренные, промежуточные); информацию о производственных площадках; условиях, при которых проводились исследования (температура, относительная влажность и др.), составе лекарственного препарата, производителе(-ях) активной(-ых) фармацевтической(-их) субстанции(-й); обоснование спецификации для исследования стабильности; сведения о системе упаковки лекарственного препарата (первичной, вторичной, промежуточной – при наличии) и об использованных при изучении стабильности методиках; заключение об установлении срока годности лекарственного препарата. Представленные данные должны соответствовать другим разделам регистрационного досье;

1.1.20.2. таблицы с результатами исследований стабильности лекарственного препарата должны содержать информацию о показателях качества, которые контролировались в процессе изучения стабильности и установленных нормах, указания о периодичности контроля, результаты исследований стабильности. В случаях, когда это возможно, результаты исследований должны приводиться в информативной форме, позволяющей оценить тенденции. Таблицы с результатами должны быть подписаны исполнителями и руководителем, а также заверены печатью организации, где они проводились.

Данные исследований стабильности должны быть представлены для всех заявленных дозировок, фасовок лекарственного препарата и во всех заявленных системах упаковки. В случае необходимости должны быть представлены результаты изучения фотостабильности и стресс-испытаний;

вслучае использования матричного метода (матричного планирования) и метода выбора крайних вариантов (брекетинга) возможность их использования должна быть обоснована.

Система упаковки лекарственного препарата при изучении стабильности должна совпадать с предложенной для рутинного хранения; методики испытаний лекарственного препарата, использованные при изучении стабильности, должны быть валидированными, позволять оценить стабильность лекарственного препарата и соответствовать методикам приведенным в нормативном документе по качеству (документе по контролю качества лекарственного препарата).

Для лекарственных препаратов в многодозовых контейнерах, в случае необходимости, дополнительно должна быть оценена стабильность после первого вскрытия упаковки, а также представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных антимикробных консервантов. Для лекарственных препаратов, требующих приготовления перед применением (растворения, разведения и др.) должна быть оценена стабильность готового к применению лекарственного препарата (например, приготовленной суспензии, раствора после разведения и в ходе введения, совместимость с доступными медицинскими изделиями для введения и т.д.).

План по изучению стабильности лекарственного препарата в пострегистрационный период должен сопровождаться обязательствами по выполнению данного плана.

Детальные требования к исследованиям по изучению стабильности лекарственного препарата приведены в Решении Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 "Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций", главе 8 Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 "Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза" или применимых действующих руководства Международной конференции по гармонизации (ICH).

В случаях размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, осуществляющего промышленное производство лекарственных препаратов копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного препарата представляются с учетом распределения функций между производителями, участвующими в процессе производства лекарственного препарата.

1.1.21. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства (за исключением воспроизведенных лекарственных препаратов) – при государственной

регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата.

Отчет о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства включает следующие данные:

1. Фармакология
 - 1.1. Первичная фармакодинамика
 - 1.2. Вторичная фармакодинамика
 - 1.3. Фармакологическая безопасность
 - 1.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия
2. Фармакокинетика
 - 2.1. Аналитические методики и отчеты по валидации
 - 2.2. Абсорбция
 - 2.3. Распределение
 - 2.4. Метаболизм
 - 2.5. Экскреция (выведение)
 - 2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия
 - 2.7. Прочие фармакокинетические исследования
3. Токсикология
 - 3.1. Токсичность при однократном введении
 - 3.2. Токсичность при многократном введении
 - 3.3. Генотоксичность
 - 3.4. Канцерогенность
 - 3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность: фертильность и раннее эмбриональное развитие, эмбрио-фетальное развитие, пренатальное и постнатальное развитие; исследования на неполовозрелом потомстве с последующим наблюдением
 - 3.6. Местная переносимость
 - 3.7. Прочие токсикологические исследования: антигенность, иммунотоксичность, исследования механизма действия, лекарственная зависимость, метаболиты, примеси и другие исследования
4. Копии использованных литературных источников

Необходимый объем и методология проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств определяются заданными фармакологическими и токсикологическими свойствами лекарственного средства и способом его производства.

В случае отсутствия в отчете о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства при регистрации лекарственного препарата какого-либо раздела (подраздела) представляется обоснование возможности его исключения со ссылками на публикации в рецензируемых научных медицинских изданиях или нормативные документы.

Для оригинальных лекарственных препаратов отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства представляются в соответствии с подразделом 4 части I Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 78.

Доклинические (неклинические) исследования безопасности лекарственных средств при обосновании проведения клинических исследований (испытаний) должны быть проведены в соответствии с Руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202.

Доклинические (неклинические) исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов должны быть проведены в соответствии с требованиями глав 5.3 и 5.4 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях безопасности лекарственных средств необходимо представлять в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 81.

1.1.22. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о проведенных в соответствии с Надлежащей клинической практикой клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата (фармакокинетических, фармакодинамических, клинических исследованиях (испытаниях) эффективности и безопасности) I, II, III фаз (этапов) для оригинальных лекарственных препаратов – при государственной регистрации; I, II фаз (этапов) для оригинальных лекарственных препаратов – при условной государственной регистрации

Отчет о проведенных клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата должен быть представлен в соответствии с приложением 1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.

Виды и цели клинических исследований (испытаний) лекарственных препаратов определяются в соответствии с Руководством по общим вопросам клинических исследований (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11).

Данные о выполненных клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата представляются в соответствии с подразделом 4 части I Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 78.

При государственной регистрации лекарственных препаратов со

специальными характеристиками данные о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства и клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата должны содержать:

для оригинального комбинированного лекарственного препарата – представляются отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) в соответствии с Руководством по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии 2 сентября 2019 г. № 25);

для биологических лекарственных препаратов – представляются отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) в соответствии с подразделом 12 части III Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 78, и Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 89;

для радиофармацевтических лекарственных препаратов и прекурсоров – представляются отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) в соответствии с подразделом 13 части III Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 78;

для воспроизведенного лекарственного препарата с хорошо изученным медицинским применением и длительным опытом применения (признаны его эффективность и приемлемый уровень безопасности, подтвержденные опубликованными в рецензируемых научных медицинских изданиях материалами клинических и эпидемиологических испытаний, а первое применение его в Республике Беларусь было более чем 12 лет назад) – представляется подробная информация из рецензируемой научной библиографии, в которой отражены результаты оценки эффективности и безопасности, опыт применения лекарственного препарата, сравнительные исследования (испытания), документальное (доказанное) научное обоснование приемлемости соотношения "польза - риск" данного лекарственного препарата.

Период времени, необходимый для определения хорошо изученного медицинского применения действующего вещества, должен составлять не менее 12 лет с момента его документированного применения в Республике Беларусь.

Биологические лекарственные препараты и лекарственные препараты, для которых требуется проведение исследований (испытаний) биоэквивалентности и (или) клинических исследований (испытаний), не

относятся к лекарственным препаратам, действующее вещество которых хорошо изучено в медицинской практике.

К лекарственным препаратам с хорошо изученным медицинским применением и приемлемым уровнем безопасности могут быть отнесены лекарственные препараты из сырья природного происхождения (например, деготь березовый, змеиный яд, продукты пчеловодства, медицинские пиявки, минералы), витамины и витаминно-минеральные комплексы, а также лекарственные препараты, фармакологическую активность которых определяет комплекс биологически активных веществ природного происхождения, растворы антисептиков (например, перекись водорода, йод, бриллиантовый зеленый), вода для инъекций, адсорбенты (например, уголь активированный), карминативные лекарственные препараты, лекарственные препараты из группы раздражающих и обволакивающих средств;

для лекарственных препаратов, которые являются естественными субстратами биохимических реакций организма здорового человека (моно- и дисахариды, аминокислоты и их комбинации, триглицериды, витамины и соединения с витаминоподобной активностью, нуклеозиды и нуклеотиды), и в ОХЛП и инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) лекарственного препарата содержатся показания только в части их физиологической роли в организме человека, а также лечения состояний абсолютного или относительного дефицита данных соединений, - при государственной регистрации отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) требуются в случаях необходимости исследования (испытания) биодоступности и/или подтверждения эквивалентности с оригинальными (референтными) лекарственными препаратами (например, лекарственные препараты для парентерального введения, покрытые оболочкой из наночастиц; лекарственные препараты на основе коллоидного железа для внутривенного введения);

для гомеопатического лекарственного препарата – представляются отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) в соответствии с подразделом 14 части III Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. N 78.

Гомеопатический лекарственный препарат может быть зарегистрирован без предоставления собственных отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) при соблюдении следующих условий:

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

- 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;

- в ОХЛП, инструкции по медицинскому применению и на упаковке лекарственного препарата не указано терапевтическое показание к применению (требования к ОХЛП, инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) изложены в приложениях 2 и 3 настоящего Постановления).

Для гомеопатических лекарственных препаратов, удовлетворяющим указанным выше условиям, необходимо представить:

- обоснование гомеопатического использования на основании соответствующей библиографии;

- обзор данных научной литературы об эффективности и безопасности гомеопатического лекарственного препарата в заявляемой области применения;

- информацию по регистрации гомеопатического лекарственного препарата в стране производителя и других странах без одобренных показаний к применению на основе опыта длительного применения;

для лекарственного растительного препарата – представляются отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) в соответствии с подразделом 15 части III Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения Евразийского экономического союза.

Для лекарственных растительных препаратов представление отчетов о клинических исследованиях (испытаниях) при государственной регистрации необходимо, если они являются:

оригинальными монокомпонентными или оригинальными комплексными лекарственными препаратами - I - III фазы (этапы) клинических исследований (испытаний);

известными монокомпонентными и известными комплексными лекарственными препаратами, в случае если они заявляются на государственную регистрацию по новым показаниям или с новым режимом дозирования и (или) способом введения, - III фаза (этап) клинических исследований (испытаний);

известными лекарственными препаратами, созданными с изменением технологии производства и обработки лекарственного растительного сырья, - II фаза (этап) клинических исследований (испытаний).

Оригинальные монокомпонентные лекарственные препараты - лекарственные препараты на основе нового химического соединения, выделенного из видов сырья, разрешенных фармакопеей, или разработанного на основе лекарственного растительного сырья, не включенного в Государственную фармакопею Республики Беларусь.

Оригинальные комплексные лекарственные препараты –

лекарственные препараты, которые имеют в своем составе не описанные ранее химические соединения, выделенные из лекарственного растительного сырья, либо имеют в своем составе виды сырья и (или) полученные на их основе фармацевтические субстанции, не включенные в Государственную фармакопею Республики Беларусь, а также имеющие в своем составе компоненты лекарственного растительного сырья в комбинациях, не использовавшихся ранее.

Лекарственный растительный препарат в лекарственных формах настойки, экстракты, а также в формах цельного или измельченного и расфасованного лекарственного растительного сырья, сборов, растительных чаев может быть отнесен к лекарственным препаратам с хорошо изученным медицинским применением и зарегистрирован без предоставления собственных отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) при соблюдении следующих условий:

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 в ОХЛП 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 12 лет с даты первого систематического и документированного применения лекарственного растительного препарата в Республике Беларусь);

маркировка и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) лекарственного растительного препарата должны содержать указания о том, что применение по указанному назначению основывается только на опыте продолжительного применения;

пациент должен проконсультироваться у врача, если при применении лекарственного препарата сохраняются симптомы или наблюдаются нежелательные реакции, не указанные в листке-вкладыше (требования к ОХЛП, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладышу) изложены в приложениях 2 и 3 настоящего Постановления).

В регистрационном досье должны быть представлены обзор данных научной литературы об эффективности и безопасности лекарственного растительного препарата по заявляемой области применения, библиографические данные и заключение, о том, что рассматриваемый лекарственный растительный препарат или соответствующий препарат использовался в Республике Беларусь не менее 12 лет с даты первого систематического и документированного применения.

1.1.23. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов об исследовании (испытании) биоэквивалентности (биодоступности) в соответствии с Надлежащей

клинической практикой и отчетов о биофармацевтических исследованиях для воспроизведенных лекарственных препаратов, гибридных лекарственных препаратов – при государственной регистрации лекарственного препарата (не представляется для лекарственного препарата из лекарственного растительного сырья).

Исследования (испытания) биоэквивалентности (биодоступности) и биофармацевтические исследования (исследования *in vitro* (включая тест сравнительной кинетики растворения), исследования, устанавливающие корреляцию результатов, полученных в условиях *in vitro* и *in vivo*) проводятся в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 85 (далее – Правила проведения исследований биоэквивалентности).

Отчет об исследовании (испытании) биоэквивалентности должен содержать все необходимые сведения о программе (протоколе) исследования (испытания), проведении исследования (испытания) и его анализе. Отчет об исследовании (испытании) биоэквивалентности должен быть представлен в соответствии с приложением 7 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности. При составлении отчета об исследовании (испытании) биоэквивалентности следует учитывать требования Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 85, в части подготовки отчета о проведении клинического исследования (испытания). Все страницы отчета должны содержать идентификационный код и иметь сквозную нумерацию.

Отчет об исследовании (испытании) биоэквивалентности должен содержать обоснование выбора референтного лекарственного препарата. В частности, необходимо указать его торговое наименование, дозировку, лекарственную форму, номер серии, производителя, срок годности и страну, в которой был произведен и приобретен референтный лекарственный препарат. В отчете необходимо указать наименование, состав, размер и номер серии, дату производства и, по возможности, дату истечения срока годности исследуемого лекарственного препарата. Сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов, использованных в исследовании (испытании), прикладываются к отчету в виде приложения.

Необходимо представить отчет о тесте сравнительной кинетики растворения серий исследуемого лекарственного препарата и референтного лекарственного препарата, использованных в исследовании (испытании) биоэквивалентности, в соответствии с разделом IV и приложениями 5 и 7 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности.

Заявитель должен представить подписанный им официальный документ, подтверждающий, что количественный состав и технология производства изученного в исследовании (испытании) биоэквивалентности

лекарственного препарата и лекарственного препарата, поданного на регистрацию, не отличаются.

Сведения о концентрациях, фармакокинетических параметрах и результатах статистического анализа необходимо представить в объеме, предусмотренном подразделом "Представление данных" подраздела 9 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности. Сокращение фармакокинетических параметров указывается в соответствии с приложением 8 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности.

Отчеты о валидации биоаналитических методик и аналитический отчет должны быть представлены в соответствии с приложением 6 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности.

Проведение исследований (испытаний) биоэквивалентности (биодоступности) *in vivo* не требуется:

для дополнительных дозировок воспроизведенного лекарственного препарата с подтвержденной биоэквивалентностью (биодоступностью) *in vivo* в случае соответствия критериям для биоэвивера, указанным в подразделе 7 раздела III Правил проведения исследований биоэквивалентности – необходимо представить отчеты о биофармацевтических исследованиях (отчет о тесте сравнительной кинетики растворения, аналитический отчет) в соответствии с разделом IV и приложениями 5 и 7 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности;

для воспроизведенных лекарственных препаратов для приема внутрь в твердых лекарственных формах системного действия с немедленным высвобождением в случае соответствия требованиям для биоэвивера, основанного на биофармацевтической системе классификации, указанным в приложении 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности – необходимо представить отчеты о биофармацевтических исследованиях (данные о растворимости, всасывании (проникающей способности) субстанции действующего вещества, отчет о тесте сравнительной кинетики растворения, аналитические отчеты) в соответствии с приложениями 4, 5 и 7 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности;

для отдельных видов лекарственных форм «лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением системного действия», «таблетки, диспергируемые (диспергирующиеся) в полости рта», «растворы для приема внутрь», «комбинированные лекарственные препараты», «лекарственные формы с немедленным высвобождением системного действия, не предназначенные для приема внутрь», «растворы для парентерального введения», «липосомальные, мицеллярные и эмульсионные лекарственные формы для внутривенного введения», «лекарственные формы с модифицированным высвобождением системного действия», «лекарственные препараты местного действия, применяемые местно или наружно», «газы» - необходимо представить данные, подтверждающие биоэквивалентность (биодоступность), в соответствии с приложением 1 к

Правилам проведения исследований биоэквивалентности.

Для воспроизведенного комбинированного лекарственного препарата необходимо представить отчеты об исследованиях (испытаниях) биоэквивалентности референтному комбинированному лекарственному препарату в соответствии с Руководством по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов Евразийского экономического союза (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии 2 сентября 2019 г. № 25), условия биоэвейвера в отношении комбинированных лекарственных препаратов изложены в части V приложения 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности.

1.1.24. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о проведенных в соответствии с Надлежащей клинической практикой сравнительных фармакокинетических и (или) сравнительных фармакодинамических и (или) сравнительных клинических исследованиях (испытаниях) и отчетов о биофармацевтических исследованиях для воспроизведенных лекарственных препаратов, гибридных лекарственных препаратов – при государственной регистрации лекарственного препарата (если не применимо исследование (испытание) биоэквивалентности (биодоступности))

Если биоэквивалентность невозможно подтвердить с помощью исследований (испытаний) биоэквивалентности (биодоступности), проводятся фармакодинамические или клинические исследования (испытания), в соответствии с приложениями 2 и 3 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности.

Отчет о проведенном фармакодинамическом или клиническом исследовании (испытании) должен быть представлен в соответствии с приложением 1 к Правилам надлежащей клинической практики, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.

Для гибридного лекарственного препарата необходимо представить данные в соответствии с подразделом 7 части II Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 78.

Регистрационное досье гибридного лекарственного препарата должно содержать дополнительные данные о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) в соответствии с нижеизложенными требованиями:

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 внутриаириальным, 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);

другая дозировка при тех же пути введения (лекарственной форме) и показаниям к применению – данные сравнительной биодоступности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности;

сверхбиодоступные препараты при сохранении интервала дозирования, но со снижением дозы, предназначенные для достижения сходной концентрации в плазме (крови) – в отдельных случаях достаточно исследований (испытаний) сравнительной биодоступности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности.

Для воспроизведенных лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей, и хронической обструктивной болезни легких у взрослых, назальных лекарственных препаратов необходимо представить отчеты об исследованиях *in vitro* для подтверждения сопоставимости воспроизведенного и оригинального (референтного) лекарственных препаратов в соответствии с Руководством по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов (Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17), отчеты о клинических исследованиях (фармакокинетических, визуализационных, фармакодинамических) по подтверждению терапевтической эквивалентности в соответствии с Руководством по подготовке клинической документации (проведению клинических исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых (Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 января 2020 г. № 1).

1.1.25. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и проведенных клинических исследованиях (фармакокинетических, фармакодинамических, фармакокинетических/фармакодинамических, исследованиях иммуногенности), а также по подтверждению сопоставимости с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом – при государственной регистрации биоаналогичного лекарственного препарата

представляются в соответствии с разделом 10 части II Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для

медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 78, и Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 89.

1.1.26. обзоры доклинических и клинических данных, информация об опыте применения лекарственного препарата (научные статьи, монографии, публикации, клинические протоколы, методические руководства) – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата

Для оригинальных лекарственных препаратов представляются обзоры доклинических и клинических данных с приложением резюме по доклиническим (неклиническим) исследованиям и резюме клинических данных в соответствии с подразделом 2 части I Приложения 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 78.

Для воспроизведенных и биоаналогичных лекарственных препаратов использование в составе регистрационных досье данных о результатах доклинических и клинических исследований оригинальных лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с п. 7 Статьи 10 Закона об обращении лекарственных средств.

1.1.27. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия мастер-файла системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (или краткая характеристика системы фармаконадзора при наличии в РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» действующей версии мастер-файла системы фармаконадзора) в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденными Советом Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 87 – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата

1.1.28. план управления рисками лекарственного препарата в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденными Советом Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 87 – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата

1.1.29. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия периодического обновляемого отчета по безопасности лекарственного препарата в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденными Советом Евразийской экономической комиссии 3 ноября 2016 г. № 87 – при подтверждении

государственной регистрации, подтверждении условной государственной регистрации лекарственного препарата (не представляется для лекарственного препарата из лекарственного растительного сырья);

1.1.30. выписка из решения Министерства здравоохранения о присвоении лекарственному препарату статуса «орфанный» - при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата

обоснование держателя регистрационного удостоверения (заявителя) о соответствии орфанного (редкого) лекарственного препарата требованиям к применению процедуры условной государственной регистрации - при условной государственной регистрации орфанного (редкого) лекарственного препарата

1.1.31. обоснование держателя регистрационного удостоверения (заявителя) о соответствии лекарственного препарата требованиям к применению процедуры условной государственной регистрации - при условной государственной регистрации лекарственного препарата должно содержать следующее:

обзор методов оказания медицинской помощи заболевания, для которого предназначен лекарственный препарат,

результаты выполненных клинических исследований (испытаний), информацию о незавершенных клинических исследованиях (испытаниях), оценку возможности завершения клинических исследований (испытаний),

оценку пользы для пациентов в случае применения лекарственного препарата на основании объективных эпидемиологических показателей,

оценку рисков, связанных с отсутствием полных клинических данных о лекарственном препарате,

обоснование о том, польза для пациента или здоровья населения вследствие условной государственной регистрации и доступности лекарственного препарата перевешивает риск, связанный с отсутствием полных клинических данных о лекарственном препарате.

1.1.32. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия отчета с представлением документального подтверждения о выполнении обязательств, установленных при условной государственной регистрации – при подтверждении условной государственной регистрации, включает:

хронологический перечень обязательств, установленных при условной государственной регистрации, сроки их выполнения, результаты их выполнения или имеющиеся данные о ходе их выполнения;

оценку соотношения «польза — риск» лекарственного препарата на основании данных, полученных при выполнении установленных обязательств, а также данных о безопасности (на основании периодического обновляемого отчета по безопасности) и/или данных об эффективности после условной государственной регистрации;

новые доклинические или фармацевтические данные (в случае их появления);

промежуточный отчет о клиническом исследовании (испытании).

Заключительный отчет о клиническом исследовании (испытании) необходимо представить в соответствии с приложением 1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.

1.2. документы, представляемые для государственной регистрации и выдачи регистрационного удостоверения на фармацевтическую субстанцию отечественного или зарубежного производства должны соответствовать следующим требованиям:

1.2.1. Заявление о государственной регистрации должно быть оформлено по форме согласно приложению 6;

1.2.2. сведения о разработке - при регистрации новой фармацевтической субстанции или фармацевтической субстанции для производства биологических лекарственных препаратов должны содержать информацию о фармацевтической субстанции, по полноте и объему соответствующую информации об активной фармацевтической субстанции, представляемой в фармацевтической разработке лекарственного препарата, а также сведения о самом лекарственном препарате планируемом для производства с использованием данной фармацевтической субстанции (сведения о составе, разработке лекарственной формы и процесса производства, физико-химических и биологических свойствах).

1.2.3. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о физико-химических и биологических испытаниях по подтверждению сопоставимости с оригинальным (референтным) лекарственным средством (при государственной регистрации фармацевтической субстанции, используемой для производства биоаналогичного лекарственного препарата) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.11.

1.2.4. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, включающие описание процесса производства фармацевтической субстанции, краткую схему производства (синтеза), информацию о размере промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, план валидации процесса производства и гарантийное обязательство о предоставлении отчета по валидации процесса производства, декларацию о валидации процесса производства, отчет по валидации процесса производства, отчет по валидации методик контроля качества или CEP-сертификат (при его наличии) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.5;

1.2.5. проект нормативного документа по качеству фармацевтической субстанции устанавливает требования к контролю качества фармацевтической субстанции на основании проведенной экспертизы, согласовывается Министерством здравоохранения Республики Беларусь при регистрации фармацевтической субстанции.

Требования к проекту нормативного документа по качеству фармацевтической субстанции приведены в приложении 7;

1.2.6. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии фармацевтической субстанции должна соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.2.7. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов, подтверждающих качество стандартных образцов, используемых при контроле качества фармацевтической субстанции должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.17;

1.2.8. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов по контролю качества материалов первичной упаковки (компонентов первичной упаковки) и документы, подтверждающие, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) пригодны к использованию для упаковки фармацевтических субстанций должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.7;

1.2.9. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов, подтверждающих качество одной серии материалов первичной упаковки (компонентов первичной упаковки) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.7;

1.2.10. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа производителя, содержащего результаты исследования стабильности (план, отчет, таблицы с результатами исследований) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.8;

1.3. документы регистрационного досье, представляемые для внесения изменений и дополнений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должны соответствовать следующим требованиям:

1.3.1. при внесении нового показания и (или) нового способа применения (введения) в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш):

1.3.1.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат, ранее зарегистрированный в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8;

1.3.1.2. обоснование вносимого изменения с представлением разделов ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.1.3. проект ОХЛП должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.1.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.1.5. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о доклиническом изучении и клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата по новому показанию к медицинскому применению или новому способу применения (введения) в соответствии с Надлежащей клинической практикой должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.21, 1.1.22;

1.3.1.6. план управления рисками лекарственного препарата должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.28;

1.3.2. при исключении из ОХЛП, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), предусмотренного ранее показания к медицинскому применению и (или) способа применения (введения):

1.3.2.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат, ранее зарегистрированный в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8;

1.3.2.2. обоснование вносимого изменения с представлением разделов ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.2.3. проект ОХЛП должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.2.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.2.5. документ производителя, подтверждающий необходимость исключения предусмотренного ранее показания к медицинскому применению и (или) способа применения (введения), должен содержать информацию о причинах внесения изменений: выявленные нежелательные реакции, результаты медицинского применения, клинических исследований (испытаний), решение органа страны, где зарегистрирован лекарственный препарат, об исключении из ОХЛП или инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) каких-либо показаний к применению, способа применения (введения), заявленных ранее, иные сведения о лекарственном препарате;

1.3.3. при внесении в разделы ОХЛП, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), в том числе в фармакологические и клинические разделы:

1.3.3.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат, ранее зарегистрированный в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8;

1.3.3.2. обоснование вносимого изменения с представлением разделов ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.3.3. проект ОХЛП должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.3.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.4. при внесении изменений в состав лекарственного средства (замена или введение дополнительного производителя фармацевтической субстанции, введение, исключение или замена вспомогательных веществ):

1.3.4.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.4.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.4.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.4.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.4.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки - при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.4.6. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, включающих описание процесса производства фармацевтической субстанции, краткую схему производства, информацию о размере промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию о валидации процесса производства или CEP-сертификат (при наличии) и отчет по валидации методик контроля качества, в случае замены или введения дополнительного производителя фармацевтической субстанции, входящей в состав лекарственного средства (лекарственного препарата или фармацевтической субстанции в виде пеллет, премиксов и т.п.) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.5;

1.3.4.7. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.6, 1.1.13;

1.3.4.8. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности фармацевтической субстанции (план, отчет, таблицы с результатами исследований), в случае замены или введения дополнительного производителя фармацевтической субстанции, входящей в состав лекарственного средства (лекарственного препарата или фармацевтической субстанции в виде пеллет, премиксов и т.п.) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.8;

1.3.4.9. документ производителя, включающий сведения о составе лекарственного средства (лекарственного препарата или фармацевтической субстанции в виде пеллет, премиксов и т.п.) с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов) со ссылкой на документ по контролю качества (монографии или фармакопейные статьи фармакопеи, документы производителя по качеству фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества) со ссылкой на документы по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.9;

1.3.4.10. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, включающих описание нового процесса производства лекарственного средства (лекарственного препарата или фармацевтической субстанции в виде пеллет, премиксов и т.п.), контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем

промышленной серии, отчет о проведении валидации процесса производства, в случае, если изменение состава влечет за собой изменение производственного процесса должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.12;

1.3.4.11. проект изменений в нормативный документ по качеству, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье оформляется в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» в соответствии с приложением 9. В случае, если изменения суммарно затрагивают более половины текста нормативного документа по качеству или при наличии более трех изменений следует представлять для согласования актуализированный нормативный документ по качеству;

1.3.4.12. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного препарата, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.15;

1.3.4.13. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, подтверждающих качество одной серии лекарственного средства (фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата и (или) фармацевтической субстанции в виде пеллет, премиксов и т.п.) и (или) вспомогательных веществ должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.3.4.14. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства (лекарственного препарата или фармацевтической субстанции в виде пеллет, премиксов и т.п.) (план, отчет, таблицы с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.8, 1.1.20;

1.3.4.15. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о результатах сравнительного изучения биодоступности лекарственного препарата с новым и ранее зарегистрированным составом. При изменении ранее зарегистрированного состава, которое может повлиять на биодоступность, проводятся исследования биоэквивалентности *in vivo*, если не представлено иных обоснований;

1.3.5. при внесении изменений в раздел «Состав» регистрационного досье на лекарственный препарат (если изменения не затрагивают фактический состав лекарственного препарата):

1.3.5.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат, ранее зарегистрированный в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8;

1.3.5.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.5.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.5.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.5.5. документ производителя, включающий сведения о составе лекарственного препарата с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов) со ссылкой на актуальные документы по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.9;

1.3.5.6. проект изменений в нормативный документ по качеству, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье оформляется в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» в соответствии с приложением 11. В случае, если изменения суммарно затрагивают более половины текста нормативного документа по качеству или при наличии более трех изменений следует представлять для согласования актуализированный нормативный документ по качеству;

1.3.5.7. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, подтверждающих качество одной серии лекарственного препарата, и (или) фармацевтической субстанции, и (или) вспомогательных веществ, если внесенные изменения затрагивают эти разделы регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.3.6. при внесении изменений в нормативный документ по качеству лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция) при изменении показателей качества, методов контроля, методик проведения испытаний:

1.3.6.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.6.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.6.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.6.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.6.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.6.6. проект изменений в нормативный документ по качеству, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье оформляется в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» в соответствии с приложением 11. В случае, если изменения суммарно затрагивают более половины текста нормативного документа по качеству или при наличии более трех изменений следует представлять для согласования актуализированный нормативный документ по качеству;

1.3.6.7. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.5 и 1.1.15;

1.3.6.8. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства должна соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.3.6.9. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов, подтверждающих качество стандартных образцов, используемых при контроле качества лекарственного

средства (если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.17;

1.3.7. при изменении срока годности лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция):

1.3.7.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.7.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.7.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.7.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.7.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.7.6. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства должна соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.3.7.7. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства (план, отчет, таблицы с результатами исследований) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.8 и 1.1.20;

1.3.8. при изменении условий хранения лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической

субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция):

1.3.8.1 заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.8.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.8.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.8.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.8.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.8.6. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должна соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.3.8.7. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства в новых условиях хранения (план, отчет, таблицы с результатами исследований) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.8 и 1.1.20;

1.3.9. при представлении актуализированного проекта нормативного документа по качеству лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция) при изменении показателей качества, методов контроля, методик проведения испытаний):

1.3.9.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.9.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.9.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.9.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.9.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.9.6. проект актуализированного нормативного документа по качеству лекарственного средства должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.14 и 1.2.5;

1.3.9.7. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.5 и 1.1.15;

1.3.9.8. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства должна соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.3.9.9. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов, подтверждающих качество стандартных образцов, используемых при контроле качества лекарственного средства (если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.17;

1.3.10. при изменении материала, вида первичной упаковки, комплектующих средств упаковки лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция):

1.3.10.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.10.2. обоснование вносимого изменения (материала первичной упаковки, вида первичной упаковки, ее производителя и т.п.) должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.10.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.10.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.10.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.10.6. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов по контролю качества новых упаковочных материалов (новых комплектующих средств упаковки, новых компонентов первичной упаковки) и документы, подтверждающие, что новые материалы первичной упаковки (новые комплектующие средства упаковки, новые компоненты первичной упаковки) лекарственного средства пригодны для упаковки, контакта с лекарственными средствами должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.7 и 1.1.18;

1.3.10.7. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов, подтверждающих качество одной серии новых материалов первичной упаковки (новых комплектующих средств упаковки, новых компонентов первичной упаковки) должны

соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.19;

1.3.10.8. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства в упаковке из нового материала или новом виде первичной упаковки (план, отчет, таблицы с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.8 и 1.1.20;

1.3.11. при внесении изменений в процесс производства лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция):

1.3.11.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.11.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция»;

1.3.11.3. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о физико-химических и биологических испытаниях по подтверждению сопоставимости лекарственного препарата, произведенного с использованием нового и ранее утвержденного процессов производства - для биотехнологического лекарственного препарата, представляются в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89;

1.3.11.4. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, включающих описание нового процесса производства фармацевтической субстанции с обоснованием вносимых изменений, краткую схему производства, размер промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей и, где применимо, отчет о валидации процесса производства или CEP-сертификат (при наличии) – при внесении изменений в процесс производства фармацевтической субстанции отечественного или зарубежного производства также как и заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, включающих описание нового процесса производства фармацевтической субстанции с обоснованием вносимых изменений, краткую схему производства, размер промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей и, где применимо, декларацию о валидации процесса производства или CEP-сертификат (при наличии) – при внесении изменений в процесс производства

фармацевтической субстанции, в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция или при внесении изменений в процесс производства фармацевтической субстанции зарубежного производства, зарегистрированной по заявке юридического лица Республики Беларусь, имеющего специальное разрешение (лицензию) на осуществление фармацевтической деятельности должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.5;

1.3.11.5. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, включающих новое описание процесса производства лекарственного средства (лекарственного препарата или фармацевтической субстанции в виде пеллет, премиксов и т.п.), контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.12;

1.3.11.6. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия отчета по валидации нового процесса производства лекарственного средства (лекарственного препарата или фармацевтической субстанции в виде пеллет, премиксов и т.п.), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должна соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.12;

1.3.11.7. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства должна соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.3.11.8. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства, произведенного с использованием нового процесса производства (план, отчет, таблицы с результатами исследований) должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.8 и 1.1.20;

1.3.11.9. заверенные держателем (производителем, заявителем) копии отчетов о результатах сравнительного изучения биодоступности лекарственного препарата, произведенного с использованием нового и ранее утвержденного процессов производства (за исключением биотехнологического лекарственного препарата). При изменении ранее утвержденного процесса производства, которое может повлиять на биодоступность, проводятся исследования биоэквивалентности *in vivo*, если не представлено иных обоснований;

1.3.11.10. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о доклинических

(неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) по подтверждению сопоставимости лекарственного препарата, произведенного с использованием нового и ранее утвержденного процессов производства - для биотехнологического лекарственного препарата, представляются в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №89;

1.3.11.11. план управления рисками лекарственного препарата для биотехнологического лекарственного препарата должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.28;

1.3.12. при внесении изменений в оформление макетов первичной, и (или) вторичной, и (или), при наличии, промежуточной упаковки лекарственного препарата либо введении дополнительных макетов первичной, и (или) вторичной, и (или), при наличии, промежуточной упаковки с другим оформлением:

1.3.12.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8;

1.3.12.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция»;

1.3.12.3. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) лекарственного средства с новой маркировкой на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.13. при изменении количества доз в первичной, промежуточной или вторичной упаковке лекарственного препарата или количества фармацевтической субстанции в упаковке фармацевтической субстанции:

1.3.13.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.13.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.13.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.13.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.13.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.13.6. проект изменений в нормативный документ по качеству, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье оформляется в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» в соответствии с приложением 11. В случае, если изменения суммарно затрагивают более половины текста нормативного документа по качеству или при наличии более трех изменений следует представлять для согласования актуализированный нормативный документ по качеству;

1.3.13.7. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства должна соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.3.13.8. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства (план, отчет, таблицы с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.8 и 1.1.20;

1.3.14. при изменении наименования лекарственного средства, наименования лекарственной формы, способа указания дозировки (для лекарственного препарата)

1.3.14.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.14.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.14.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.14.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.14.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки - при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.14.6. иные документы регистрационного досье, затрагивающие изменение наименования лекарственного средства, наименования лекарственной формы, способа указания дозировки (для лекарственного препарата) должны включать в т.ч. проект изменений в нормативный документ по качеству.

1.3.15. при реорганизации и (или) изменении наименования и (или) адреса без изменения фактического местонахождения производителя лекарственного средства, заявителя и (или) держателя регистрационного удостоверения, в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат:

1.3.15.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.15.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция»;

1.3.15.3. иные документы регистрационного досье, затрагивающие реорганизацию и (или) изменение наименования и (или) адреса без изменения фактического местонахождения производителя лекарственного средства, заявителя и (или) держателя регистрационного удостоверения, в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат должны включать в т.ч. проект изменений в нормативный документ по качеству;

1.3.16. при изменении производителя, страны производителя (замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства) лекарственного средства, в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат:

1.3.16.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.16.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция»;

1.3.16.11. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов нового производителя, включающих описание методов получения фармацевтической субстанции, краткую схему синтеза, размер промышленной серии (если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье), методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию о валидации процесса производства или СЕР-сертификат (при наличии), - в случае изменения производителя, страны производителя фармацевтической субстанции должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.5.

1.3.16.12. документ производителя, включающий сведения о составе лекарственного средства с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов) со ссылкой на документ по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.9.

1.3.16.13. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов нового производителя, включающих описание процесса производства лекарственного средства, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.12;

1.3.16.14. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов по валидации процесса производства лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.12;

1.3.16.15. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, подтверждающих качество одной серии лекарственного средства должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.16;

1.3.16.16. заверенная держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства (план, отчет, таблицы с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.8 и 1.1.20;

1.3.16.17. заверенные держателем регистрационного удостоверения (производителем, заявителем) копии отчетов о результатах сравнительного изучения биодоступности лекарственного средства, произведенного на новой и ранее утвержденной производственных площадках, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье;

1.3.17. при изменении заявителя лекарственного средства и (или) держателя регистрационного удостоверения:

1.3.17.1. заявление о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь, должно быть оформлено по форме согласно приложению 8 или 6;

1.3.17.2. обоснование вносимого изменения должно логично и последовательно обосновывать суть и целесообразность вносимых изменений, при необходимости, может быть оформлено в виде таблицы «старая редакция/новая редакция».

В случае, если внесенные изменения затрагивают ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), представляются разделы ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, в виде таблицы «старая редакция/новая редакция» с построчным сравнением текстов и выделением вносимых изменений;

1.3.17.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.17.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.3;

1.3.17.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки - при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям соответствующего раздела в подпункте 1.1.4;

1.3.17.6. иные документы регистрационного досье, затрагивающие изменение заявителя лекарственного средства и (или) держателя регистрационного удостоверения должны включать в т.ч. проект изменений в нормативный документ по качеству;

2. Признать утратившим силу постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 мая 2009 г. №52 «О требованиях к документам, представляемым для государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации), условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации), внесения изменений и дополнений в регистрационное досье на лекарственное средство, ранее зарегистрированное в Республике Беларусь».

3. Настоящее постановление вступает в силу 20 ноября 2020 г.

Приложение 1
к постановлению
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
_____ 2020 г. № _____

Форма

ЗАЯВЛЕНИЕ
о государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации),
условной государственной регистрации (подтверждении условной государственной
регистрации) лекарственного препарата

1. Заявитель, адрес _____

2. Производитель, адрес _____

В том числе:

осуществляющий производство готовой лекарственной формы _____

осуществляющий фасовку и (или) упаковку _____

осуществляющий контроль качества _____

осуществляющий выдачу разрешения на выпуск лекарственного препарата _____

иные участники производства и контроля качества лекарственного препарата _____

3. Производитель фармацевтической субстанции, адрес _____

4. Название лекарственного средства _____

5. Международное непатентованное название _____

6. Состав лекарственного препарата (с указанием наименования и количества действующих и вспомогательных веществ) _____

7. Лекарственная форма с указанием дозы действующего вещества (для однокомпонентного или двухкомпонентного лекарственного препарата) _____

8. Стандартная упаковка (первичная, вторичная, промежуточная, при наличии) с указанием количества доз в упаковке* _____

9. Способ применения лекарственного препарата (внутреннее, наружное, для парентерального введения и другое) _____

10. Основная клинико-фармакологическая группа (согласно коду АТС (АТХ)) _____

11. Срок годности _____

12. Условия хранения _____

13. Произошли ли какие-либо изменения с момента государственной регистрации лекарственного препарата, указать какие (заполняется в случае подтверждения государственной регистрации лекарственного препарата) _____

14. Защищенность патентами в Республике Беларусь (владелец патента, номер, дата выдачи, срок действия) _____

15. Заявленная предельная отпускная цена лекарственного препарата заявителя для поставки в Республику Беларусь** _____

16. Данные об уполномоченном лице по фармаконадзору в Республике Беларусь _____

17. Место осуществления основной деятельности по фармаконадзору _____

18. Местонахождение мастер-файла системы фармаконадзора _____

Заявление представляется на фирменном бланке заявителя, подписывается уполномоченным лицом заявителя с указанием его должности, фамилии и инициалов. В заявлении заполняются все предусмотренные графы.

Заявитель берет на себя ответственность за эффективность, безопасность и качество лекарственного препарата, а также гарантирует достоверность информации, содержащейся в регистрационном досье и настоящем заявлении.

Заявитель гарантирует, что права третьей стороны, защищенной патентом, не нарушаются в связи с государственной регистрацией (подтверждением государственной регистрации) лекарственного препарата.

«__» _____ 202__ г. _____
(подпись заявителя или его представителя) (инициалы, фамилия)

Контактное лицо, действующее по поручению заявителя
(заполняется при наличии контактного лица) _____
(инициалы, фамилия)

Адрес, телефон _____

* Указывается материал первичной упаковки (пленка поливинилхлоридная, алюминиевая фольга и т.п.), вид первичной упаковки (ампулы, флаконы, контурная ячейковая упаковка и т.п.), количество единиц продукции в первичной упаковке (количество таблеток в контурной ячейковой упаковке и т.п.), вторичная и, при наличии, промежуточная упаковка, количество первичных упаковок во вторичной (промежуточной) упаковке (количество контурных ячейковых упаковок во вторичной упаковке и т.п.), информация о наличии поглотителя влаги, листка-вкладыша (инструкции по медицинскому применению), комплектности (игла, капельница, мерная ложка и т.п.).

** С обоснованием заявленной предельной отпускной цены лекарственного средства и отражением сведений об отпускных ценах лекарственного средства в государствах, в которых оно зарегистрировано: стране производства; государствах – членах Евразийского экономического союза; государствах, сопредельных с Республикой Беларусь (Украина, Республика Польша, Литовская Республика, Латвийская Республика).

Приложение 2
к постановлению
Министерства
здравоохранения
Республики Беларусь
_____ 2020 г. № _____

ИНФОРМАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯСЯ В ПРОЕКТЕ ОХЛП

Проект ОХЛП представляется в соответствии с Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88.

Указанные требования следует рассматривать в сочетании со специфическими требованиями к общим характеристикам лекарственных препаратов отдельных групп: для лекарственных препаратов, действующим веществом которых являются пэгилированные (конъюгированные) белки – приложение 2 к указанным Требованиям, для вакцин – приложение к указанным Требованиям, для лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов – приложение 2 к Руководству по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов (Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. N 17).

ОХЛП содержит следующие разделы:

1. Наименование лекарственного препарата
2. Качественный и количественный состав
3. Лекарственная форма
4. Клинические данные
 - 4.1. Показания к применению.
 - 4.2. Режим дозирования и способ применения.
Режим дозирования
Особые группы пациентов
Дети
Способ применения
 - 4.3. Противопоказания.
 - 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.
 - 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.
 - 4.6. Фертильность, беременность и лактация.
 - 4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и

работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции.

4.9. Передозировка.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа

Код АТХ

Механизм действия

Фармакодинамические эффекты

Клиническая эффективность и безопасность

Дети

5.2. Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

Распределение

Биотрансформация

Элиминация

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

5.3. Данные доклинической безопасности.

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

6.2. Несовместимость.

6.3. Срок годности (срок хранения).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

7. Держатель регистрационного удостоверения

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

8. Номер регистрационного удостоверения

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации)

10. Дата пересмотра текста

11. Дозиметрия (если применимо)

12. Инструкции по приготовлению радиофармацевтических препаратов (если применимо)

13. Условия отпуска лекарственного препарата

Для лекарственных препаратов, требующих дополнительного мониторинга безопасности, перед разделом «1. Наименование лекарственного препарата» размещается специальный символ (▼), сопровождаемый следующей формулировкой:

«▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по

безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8 общей характеристики лекарственного препарата.»

В разделе «4.8. Нежелательные реакции» ОХЛП размещается информация о порядке сообщения о нежелательных реакциях:

«Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.»

В случае, если лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре условной регистрации, в разделе «5.1. Фармакодинамические свойства» ОХЛП размещается текст «Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре условной государственной регистрации и по лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Республики Беларусь будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости».

Для гомеопатического лекарственного препарата в ОХЛП размещается указание: "гомеопатический лекарственный препарат".

Для гомеопатического лекарственного препарата без одобренных показаний к применению в ОХЛП вместо раздела «4.1. Показания к применению» указывается раздел «4.1. Область применения», в котором размещаются следующие указания:

«Гомеопатический лекарственный препарат без одобренных показаний к применению».

«Эффективность данного гомеопатического лекарственного препарата в доклинических и клинических исследованиях не подтверждена.

Данный гомеопатический препарат является препаратом, который зарегистрирован исключительно на основе опыта длительного применения.»

Для лекарственного растительного препарата с хорошо изученным медицинским применением в ОХЛП в разделе «4.1. Показания к применению» размещается указание «Применение по указанному назначению основывается только на опыте продолжительного применения».

Текст информации проекта ОХЛП представляется в печатном виде на бумаге формата А4 с полем листа по периметру не менее 1,5 см и размером

шрифта не менее 12 пт.

Приложение 3
к постановлению
Министерства
здравоохранения
Республики Беларусь
_____ 2020 г. № _____

ИНФОРМАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯСЯ В ПРОЕКТЕ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ (ЛИСТКА- ВКЛАДЫША) ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) представляется в соответствии с Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88.

Рекомендации по подготовке текста листка-вкладыша, шаблон листка-вкладыша и указания по заполнению шаблона листка-вкладыша содержатся соответственно в приложениях 12, 15 и 16 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88.

Настоящие Требования одинаково применимы к рецептурным и безрецептурным лекарственным препаратам, а также к лекарственным препаратам, которые применяются в условиях стационара.

Листок-вкладыш лекарственного препарата составляется на основании ОХЛП. Он должен включать информацию, расположенную в следующем порядке:

1. в целях идентификации лекарственного препарата необходимо указать торговое наименование лекарственного препарата, дозировку и лекарственную форму, активное (действующее) вещество (вещества) в соответствии с разделами 1 и 2 («Наименование лекарственного препарата» и Качественный и количественный состав») ОХЛП, фармакотерапевтическую группу или описание фармакологических свойств, доступное для понимания пациентом;

2. показания к применению.

Необходимо указать состояния, при которых разрешено применение лекарственного препарата;

3. перечень сведений, необходимых до начала применения лекарственного препарата:

3.1. противопоказания;

3.2. необходимые меры предосторожности при применении;

3.3. виды взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия (например, с алкоголем, табаком, пищей), способные повлиять на действие лекарственного препарата;

3.4. специальные предупреждения

условия применения в определенных группах (дети, беременные и кормящие грудью женщины, пожилые, лица с определенными патологическими состояниями);

сведения о возможном влиянии на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами;

перечень вспомогательных веществ, знание о которых необходимо для безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

4. необходимые и стандартные инструкции по надлежащему применению и, в частности:

режим дозирования;

метод и путь введения (при необходимости);

частота применения с указанием времени, когда лекарственный препарат может или должен применяться (при необходимости), а также в соответствующих случаях, в зависимости от свойств лекарственного препарата:

длительность лечения, если ее необходимо ограничить;

меры, которые необходимо принять в случае передозировки (симптомы, неотложные процедуры);

меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата;

указание на наличие риска симптомов отмены (при необходимости);

рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата;

5. описание нежелательных реакций, которые могут проявляться при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости).

Необходимо указать все реакции, которые могут возникнуть при стандартном применении лекарственного препарата, а также меры, принимаемые пациентом при их возникновении. Нежелательные реакции необходимо указывать по степени их серьезности и далее по частоте возникновения;

6. ссылка на дату истечения срока годности, указанная в маркировке:

с указанием запрета применения лекарственного препарата по истечении срока годности;

в соответствующих случаях специальными условиями хранения;

предупреждением об определенных видимых признаках ухудшения

качества (при необходимости);

с полным качественным составом (фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ) и количественным составом фармацевтических субстанций с использованием их общепринятых наименований для каждой формы выпуска лекарственного препарата;

лекарственной формой каждой формы выпуска лекарственного препарата и ее содержания по массе, объему или количеству доз в лекарственном препарате;

с названием и адресом держателя регистрационного удостоверения и, в соответствующих случаях представителя держателя регистрационного удостоверения;

с названием и адресом производителя;

7. дата последнего пересмотра ЛВ.

8. Условия отпуска лекарственного препарата.

Листок-вкладыш может содержать символы и пиктограммы, предназначенные для пояснения сведений по надлежащему применению лекарственного препарата, указанных в разделе 4 листка-вкладыша, и иных сведений, указанных в листке-вкладыше и согласующихся с ОХЛП, полезных для пациента. Такие символы и пиктограммы не должны включать элементы рекламного характера.

Листок-вкладыш должен быть написан доступным языком ясно и понятно, и сверстан так, чтобы позволять пользователям действовать надлежащим образом, при необходимости при содействии медицинских работников. В целях обеспечения удобочитаемости, понятности и легкости восприятия листка-вкладыша могут быть проведены консультации с целевыми группами пациентов и (или) пользовательское тестирование листка-вкладыша. Требования к правилам проведения и представлению результатов пользовательского тестирования, связующего исследования и проведения фокус-группы изложены в приложении 12 к Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88.

Рекомендации о методике проведения пользовательского тестирования листка-вкладыша в целевых группах, правилах обеспечения удобочитаемости листка-вкладыша и критериях качества листка-вкладыша содержатся в приложениях 14, 17 и 18 к Требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88.

В отношении лекарственных препаратов, требующих дополнительного

мониторинга, после указания торгового названия и действующего вещества дополнительно указывается специальный символ (▼) и соответствующее стандартизованное разъяснение «Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений по безопасности. Вы можете помочь, сообщая информацию о любых нежелательных реакциях, которые возникли в период применения лекарственного препарата (в том числе и о случаях его неэффективности). Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе 4 листка-вкладыша.»

Для гомеопатического лекарственного препарата в листке-вкладыше размещается указание: "гомеопатический лекарственный препарат".

Для гомеопатического лекарственного препарата без одобренных показаний к применению в листке-вкладыше вместо раздела «Показания к применению» указывается раздел «Область применения», в котором размещаются следующие указания:

«Гомеопатический лекарственный препарат без одобренных показаний к применению»,

«Эффективность данного гомеопатического лекарственного препарата в доклинических и клинических исследованиях не подтверждена.

Данный гомеопатический препарат является препаратом, который зарегистрирован исключительно на основе опыта длительного применения.»

Пример листка-вкладыша для гомеопатического лекарственного препарата, регистрируемого по упрощенной процедуре, размещен в приложении 13 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 88.

Для лекарственного растительного препарата с хорошо изученным медицинским применением в листке-вкладыше в разделе «Показания к применению» размещается указание «Применение по указанному назначению основывается только на опыте продолжительного применения», а также предупреждение о необходимости обращения к врачу при сохранении симптомов.

Текст информации проекта листка-вкладыша представляется в печатном виде на бумаге формата А4 с полем листа по периметру не менее 1,5 см и размером шрифта не менее 12 пт.

Приложение 4
к постановлению
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
_____ 2020 г. № _____

СОСТАВ

лекарственного препарата с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов) со ссылкой на документы по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ

Торговое название лекарственного препарата _____

Наименование производителя, осуществляющего выдачу разрешения на выпуск лекарственного препарата _____

Вид лекарственной формы _____

Дозировка лекарственного препарата, если лекарственный препарат содержит одну или две активные фармацевтические субстанции _____

Наименование ингредиентов	Количество	Предназначение ингредиента	Ссылка на документ по контролю качества
1	2	3	4

Приложение 5
к постановлению
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
_____ 2020 г. № _____

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОЕКТУ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Проект нормативного документа по качеству лекарственного препарата должен содержать следующие разделы: а) титульный лист; б) спецификация; в) описание методик испытаний, г) упаковка; д) маркировка.

Титульный лист проекта нормативного документа по качеству должен быть оформлен согласно форме, приведенной в конце данного приложения.

Для лекарственного растительного препарата (измельченное или цельное расфасованное сырье, брикеты, сборы, фильтр-пакеты и др.) название лекарственного растительного сырья указывают на белорусском или русском и на латинском языках.

В названии ЛРС на первом месте указывают название производящего растения в родительном падеже, на втором – сырьевую часть растения, в именительном падеже множественного числа (за исключением «кора», «трава»), а в качестве дополнительного элемента признак его измельченности, фасовки.

Пример: Липы цветки, цельные (или измельченные), 50 г.

Липы цветки, порошок крупный 1,2 г в фильтр-пакетах №20

В названии сборов на первом месте указывают торговое название в именительном падеже, а последующими – указание лекарственной формы (сбор), фасовки.

Пример: Желудочный сбор №3, сбор 50 г

Кроме того, на титульном листе должны быть предусмотрены поля для указания номера нормативного документа по качеству лекарственного препарата и грифа согласования.

Спецификация должна соответствовать оригинальной спецификации производителя (например, соответствовать разделу 3.2.P.5.1 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата в формате ОТД). Спецификация представляется в виде таблицы, состоящей из 3 граф: а)

показатели качества; б) нормы (допустимые пределы); в) ссылки на методы испытаний.

Наименования показателей качества указываются в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

Показатели качества и нормы (допустимые пределы) устанавливаются в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Республики Беларусь, а при отсутствии в ней - в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Европейской фармакопеи и Фармакопеи Евразийского экономического союза с учетом особенностей конкретной лекарственной формы лекарственного препарата в зависимости от физико-химических (биологических) свойств активной фармацевтической субстанции.

В нормативный документ по качеству должны быть включены универсальные испытания, применимые ко всем лекарственным препаратам, а также специфические испытания, характерные для определенных лекарственных форм.

К универсальным испытаниям относятся: а) описание, б) подлинность (идентификация); в) количественное определение; г) сопутствующие примеси. Данные испытания являются обязательными для включения в нормативный документ по качеству лекарственного препарата; случаи не включения какого-либо испытания из указанных в нормативный документ по качеству должны надлежащим образом обосновываться.

Включение в нормативный документ по качеству тех или иных специфических испытаний определяется характеристиками данной конкретной лекарственной формы.

В спецификации производителем может быть предусмотрено установление более строгих критериев приемлемости при выпуске лекарственного препарата по сравнению с критериями приемлемости, применяемыми в течение срока годности (хранения).

В отношении отдельных тестов (например, «микробиологическая чистота») в спецификации может быть предусмотрено указание периодичности испытаний.

В спецификацию могут не включаться внутрипроизводственные испытания, которые используются для коррекции параметров технологического процесса в пределах диапазона эксплуатации, установленного для данного технологического процесса (например, твердость и хрупкость ядер таблеток, на которые должно быть нанесено покрытие, и масса отдельных таблеток).

При обосновании исключения испытания из спецификации необходимо руководствоваться данными о разработке и валидации процесса производства лекарственного препарата (если применимо).

Описание методик испытаний лекарственного препарата по всем показателям качества, указанным в спецификации, со ссылками на Государственную фармакопею Республики Беларусь приводится в

соответствии с оригинальным описанием методик испытаний лекарственного препарата производителя (например, описание методик испытания должно соответствовать разделу 3.2.P.5.2 модуля 3 регистрационного досье лекарственного препарата в формате ОТД).

При описании методик контроля качества после заголовка раздела в следующем порядке указывают: ссылку на раздел, фармакопейную статью или страницу ГФ РБ в соответствии с применяемым методом; норму (допустимые пределы), оборудование (при необходимости), перечень стандартных образцов и их квалификацию, методику приготовления реактивов и/или растворов, если они не описаны в ГФ РБ и методику испытания.

При проведении испытаний методами, предусматривающими получение спектров, хроматограмм, электрофореграмм и т.п. их образцы должны быть включены в проект нормативного документа по качеству.

При наличии в Государственной фармакопее Республики Беларусь описания характеристик применяемых при испытаниях реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов их наименования выделяются курсивом и обозначаются символом "P" после названия. При отсутствии в Государственной фармакопее Республики Беларусь описания характеристик применяемых реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов необходимо указать их обозначения, квалификацию и/или регламентирующие их качество документы производителя с указанием его наименования. Курсивом выделяются также наименования титрованных растворов, описанных в Государственной фармакопее Республики Беларусь, без указания символа "P". При использовании в испытаниях стандартных образцов указывается их квалификация и наименование производителя или ссылка на соответствующую фармакопею.

Формулы расчета должны быть представлены в развернутой и сокращенной формах и сопровождаться пояснением указанных в них физических величин. Обозначения физических величин должны быть приведены в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Перенос части формулы расчета на другую строку не допускается.

Для измерения физических величин, указанных в нормативном документе по качеству, применяются единицы измерения, предусмотренные Международной системой единиц (СИ), и единицы измерения, используемые наравне с ними.

Требования предъявляемые для некоторых разделов:

в разделе «Описание» используют те же подходы в указании цвета и запаха, что и при указании цвета и запаха фармацевтических субстанций. Для описания вкуса (при необходимости) используют сочетания следующих стандартных выражений: кислый, сладкий, горький, соленый, вяжущий, пряный, жгучий, холодящий и т. п.

раздел «Остаточные количества органических растворителей» включается в нормативный документ по качеству в соответствии с подходами, приведенными в общей фармакопейной статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь «5.4. Остаточные количества органических растворителей»;

в разделе «Микробиологическая чистота» указывают наличие/отсутствие антимикробного действия, описание пробоподготовки образца с указанием количества образца и разбавителя (для каждого разведения); если используют метод мембранной фильтрации, то указывают количество промывочной жидкости; приводят краткое описание методики и условий посева на питательные среды;

в разделах «Аномальная токсичность», «Пирогенность». «Содержание веществ гистаминоподобного действия» указывают тест-дозы, способ введения, срок наблюдения;

в разделе «Бактериальные эндотоксины» указывают наличие/отсутствие мешающих факторов, концентрацию в исходном растворе (условия приготовления, если необходимо);

в разделе «Стерильность» приводят краткое описание методов (прямой посев или мембранная фильтрация).

Детальные требования и критерии, применимые к универсальным и специфическим испытаниям лекарственных препаратов приведены в Приложении №1 «Требования к составлению спецификаций: аналитических методик и критериев приемлемости фармацевтических субстанций, полученных путем химического синтеза, и содержащих их лекарственных препаратов» Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151 "Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата", в Главе 6 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза", утвержденных Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89, в Рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2019 года № 6 "О Руководстве по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты", в Рекомендациях Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17 "О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов".

Текст нормативного документа по качеству должен быть кратким, без повторов и исключать возможность двоякого толкования. Сокращение слов в тексте, наименованиях рисунков и схем не допускается, исключение составляют сокращения, содержащиеся в спецификации и установленные Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

Требования к качеству лекарственного препарата излагаются в повелительной форме, а методики испытаний - в форме третьего лица множественного числа.

Если метод и/или методика испытания, указанные в нормативном документе по качеству, описаны в общей фармакопейной статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь или Фармакопее Евразийского экономического союза, следует указывать ссылку на источник без описания метода и/или методики испытания с указанием, при необходимости, пробоподготовки. При включении методик, описанных в фармакопеях других государств, в нормативный документ по качеству следует включать полное описание используемых методов и/или методик испытания.

Термины, обозначения и определения должны соответствовать Государственной фармакопее Республики Беларусь. При использовании терминов и обозначений, которые не определены Государственной фармакопеей Республики Беларусь и не являются общепризнанными, следует в тексте приводить их определения.

В тексте не допускается: а) применение оборотов разговорной речи; б) применение для одного и того же понятия различных терминов, близких по смыслу (синонимов), а также иностранных слов и терминов при наличии равнозначных слов и терминов в русском языке; в) сокращение обозначений единиц измерения, если они употребляются без цифр; г) замена слов буквенными обозначениями (за исключением таблиц и формул); д) применение математических знаков без цифр.

Текст нормативного документа по качеству лекарственного препарата должен иметь одностороннюю печать и оформлен с учетом следующих рекомендаций:

- размеры полей: левое - 30 мм, правое - 15 мм, верхнее и нижнее - 20 мм;

- абзацный отступ - 12,5 мм;

- шрифт Times New Roman размера N 14 (для номера нормативного документа по качеству - 16)

- заголовки и наименование лекарственного препарата начинаются с прописной буквы и выделяются полужирным шрифтом.

- основной текст печатается через 1,5 междустрочного интервала, текст в спецификации и примечаниях - через 1 междустрочный интервал, текст в заголовках - через 1 междустрочный интервал.

- страницы нормативного документа по качеству должны быть пронумерованы. При этом на первой странице номер не проставляется.

- Рисунки, схемы, диаграммы, графики, спектры и хроматограммы могут быть выполнены в страницах или в тексте нормативного документа по качеству.

Включение разделов «хранение», «срок годности» в проект НД РБ не требуется.

Раздел «упаковка» проекта нормативного документа по качеству должен содержать фразу «В соответствии с пунктом 8 Заявления о государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации), условной государственной регистрации (подтверждении условной государственной регистрации) с учетом, при наличии, вносимых по данному разделу изменений». Указание дополнительных сведений в данном разделе не требуется.

Раздел «маркировка» проекта нормативного документа по качеству должен содержать фразу «В соответствии с представленными макетами упаковки». Указание дополнительных сведений в данном разделе не требуется.

форма титульного листа
нормативного документа по качеству
лекарственного препарата

НД РБ

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

ГРИФ СОГЛАСОВАНИЯ

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КАЧЕСТВУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Название лекарственного препарата, лекарственная форма, дозировка:

МНН¹ (при отсутствии МНН – общепринятое (группировочное) наименование)

Держатель регистрационного удостоверения (заявитель):

(наименование и страна)

Производитель, осуществляющий производство готовой лекарственной формы:

(наименование и страна)

Производитель, осуществляющий фасовку и (или) упаковку:

(наименование и страна)

Производитель, осуществляющий контроль качества:

(наименование и страна)

Производитель, осуществляющий выдачу разрешения на выпуск:

(наименование и страна)

1 - латинское название производящего растения для лекарственных растительных препаратов, представляющих собой фасованное лекарственное растительное сырье

форма второй и последующих
страниц нормативного
документа по качеству лекарственного
средства

НД РБ (номер)

Приложение 6
к постановлению
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
_____ 2020 г. № _____

Форма

ЗАЯВЛЕНИЕ

о государственной регистрации фармацевтической субстанции (о внесении изменений в регистрационное досье на фармацевтическую субстанцию, ранее зарегистрированную в Республике Беларусь)

1. Заявитель, страна _____
2. Производитель, страна _____
3. Название фармацевтической субстанции _____
4. Срок годности _____
5. Условия хранения _____
6. Упаковка _____
7. Произошли ли какие-либо изменения с момента государственной регистрации, указать какие (заполняется в случае внесения изменений в регистрационное досье)

8. Защищенность патентами в Республике Беларусь (владелец патента, номер, дата выдачи, срок действия) _____
9. Цена фармацевтической субстанции в стране, где она производится, и предполагаемая цена для поставки в Республику Беларусь _____

Заявление представляется на фирменном бланке заявителя, подписывается уполномоченным лицом заявителя с указанием его должности, фамилии и инициалов. В заявлении заполняются все предусмотренные графы.

Заявитель берет на себя ответственность за эффективность, безопасность и качество лекарственного средства, а также гарантирует достоверность информации, содержащейся в регистрационном досье и настоящем заявлении.

Заявитель гарантирует, что права третьей стороны, защищенной патентом, не нарушаются в связи с государственной регистрацией фармацевтической субстанции,

внесением изменений в регистрационное досье на фармацевтическую субстанцию, ранее зарегистрированную в Республике Беларусь.

«__» _____ 200__ г. _____
(подпись заявителя или его представителя) (инициалы, фамилия)

Контактное лицо, действующее по поручению заявителя (заполняется при наличии контактного лица) _____
(инициалы, фамилия)

Адрес, телефон _____

Приложение 7
к постановлению
Министерства
здравоохранения
Республики Беларусь
_____ 2020 г. № _____

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОЕКТУ НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА ПО КАЧЕСТВУ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

Проект нормативного документа по качеству фармацевтической субстанции должен включать следующие разделы: титульный лист, вводная часть, определение, спецификация, описание методик испытаний.

Титульный лист должен быть оформлен согласно форме, приведенной в конце данного приложения. В случае, если фармацевтическая субстанция является стерильной при указании ее наименования дополнительно указывают «стерильная» или «стерильный».

Вводная часть должна включать названия фармацевтической субстанции на русском или белорусском, латинском и английском языках, структурную и эмпирическую формулы, молекулярную массу, а также информацию о предназначении фармацевтической субстанции (для производства каких лекарственных препаратов она используется, например, для лекарственных препаратов для наружного применения, для парентеральных лекарственных препаратов). Вводную часть заголовком не выделяют.

В Определении указывают химическое название фармацевтической субстанции, и при необходимости информацию о наличии вспомогательных веществ (например, стабилизаторов). Для субстанций растительного происхождения (например, сухие экстракты, эфирные масла) указывают название и используемую часть производящего растения.

Спецификация представляется в виде таблицы, состоящей из 3 граф: а) показатели качества; б) нормы (допустимые пределы); в) ссылки на методы испытаний.

Показатели качества и нормы (допустимые пределы) устанавливаются в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Государственной фармакопеи Республики Беларусь, а при отсутствии в ней - в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Европейской фармакопеи, Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Наименования показателей качества в спецификации, их последовательность указываются в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

Описание методик испытаний по всем показателям качества фармацевтической субстанции, указанным в спецификации, со ссылками на методы ГФ РБ приводится в соответствии с принципами оформления монографий Государственной фармакопеи Республики Беларусь и после вводной части должно включать такие разделы как «описание (свойства)», «подлинность (идентификация)», «испытания», «количественное определение» и «примеси».

При описании методик контроля качества после заголовка раздела в следующем порядке указывают ссылку на раздел, фармакопейную статью или страницу ГФ РБ в соответствии с применяемым методом; норму (допустимые пределы), оборудование (при необходимости), перечень стандартных образцов и их квалификацию, методики приготовления реактивов и/или растворов, если они не описаны в ГФ РБ, методику испытания.

При проведении испытаний методами, предусматривающими получение спектров, хроматограмм, электрофореграмм и т.п. их образцы должны быть включены в проект нормативного документа по качеству.

При наличии в ГФ РБ описания характеристик применяемых при испытаниях реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов их названия выделяются курсивом и обозначается символом "Р" после названия. При отсутствии в ГФ РБ описания характеристик применяемых реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов необходимо указать их обозначения, квалификацию и/или регламентирующие их качество документы производителя с указанием его наименования. Курсивом выделяются также наименования титрованных растворов, описанных в ГФ РБ, без указания символа "Р". При использовании в испытаниях стандартных образцов указывается их квалификация и наименование производителя или ссылка на соответствующую фармакопею.

Формулы расчета должны быть представлены в развернутой и сокращенной формах и сопровождаться пояснением указанных в них физических величин. Обозначения физических величин должны быть приведены в соответствии с требованиями ГФ РБ. Перенос части формулы расчета на другую строку не допускается.

Для измерения физических величин, указанных в нормативном документе по качеству фармацевтической субстанции, применяются единицы измерения, предусмотренные Международной системой единиц (СИ), и единицы измерения, используемые наравне с ними.

Требования предъявляемые для некоторых разделов.

В разделе «Описание (Свойства)» устанавливают следующие характеристики физического состояния: жидкость, микрокапсулы, гранулы, порошок (аморфный, мелкокристаллический, кристаллический) и цвет. Для характеристики растворимости используют растворители, охватывающие широкую шкалу полярности, например: вода, спирт 96%, ацетон, гексан. Не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол) растворителей. Растворимость субстанции указывается терминами в соответствии с разделом 1.4 ГФ РБ.

Цвет следует характеризовать названиями: белый, синий, зеленый, желтый, оранжевый, красный и т.п. Допустимый диапазон цветности субстанции должен быть в пределах оттенков. При оттеночных цветах на первом месте указывают цвет, содержащийся в меньшей мере, преобладающий цвет указывают через дефис. Например, «кристаллический порошок зеленого с коричневатым оттенком цвета или коричневатого-зеленого цвета». Для слабоокрашенных образцов название цвета характеризуют суффиксом «-оват» или указывают «светло-». Например, «желтоватый» или «светло-желтый».

Запах следует характеризовать терминами: «без запаха», «с характерным запахом», «со слабым запахом».

В необходимых случаях приводят информацию о гигроскопичности, о возможных изменениях при хранении на воздухе, на свету (изменение цвета и т.п.).

Раздел «Сопутствующие примеси» является обязательным для включения в нормативный документ по качеству; случаи его невключения в нормативный документ по качеству должны надлежащим образом обосновываться. Раздел «Сопутствующие примеси» включает определение содержания каждой специфицированной примеси, неспецифицированных примесей и суммы примесей. В разделе «Примеси» должны быть приведены структурные формулы и химические названия специфицированных и других обнаруживаемых примесей. При использовании для этих целей хроматографических методов следует указывать вид сорбента, состав раствора подвижных фаз, количество испытуемого (вводимого или наносимого) вещества, количество стандартного образца, время хроматографирования, реактивы, применяемые для проявления, а также все другие условия, определяющие процесс хроматографирования. При использовании жидкостной или газовой хроматографий указывают относительные времена удерживания всех определяемых компонентов,

пределы интегрирования. Приводят также методику проверки пригодности хроматографической системы.

Раздел «Остаточные количества органических растворителей» включается в нормативный документ по качеству в соответствии с подходами приведенными в общей фармакопейной статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь «5.4. Остаточные количества органических растворителей».

В разделе «Микробиологическая чистота» указывают наличие/отсутствие антимикробного действия, описание пробоподготовки образца с указанием количества образца и разбавителя (для каждого разведения). Если используют метод мембранной фильтрации, то указывают количество промывочной жидкости. Приводят краткое описание методики и условий посева на питательные среды.

В разделах «Аномальная токсичность», «Пирогенность». «Содержание веществ гистаминоподобного действия» указывают тест-дозы, способ введения, срок наблюдения.

В разделе «Бактериальные эндотоксины» указывают наличие/отсутствие мешающих факторов, концентрацию в исходном растворе (условия приготовления, если необходимо).

В разделе «Стерильность» приводят краткое описание методов (прямой посев или мембранная фильтрация).

В разделе «Количественное определение указывают: содержание в процентах в пересчете на безводное или сухое вещество или на вещество «как есть» или содержание в 1 миллиграмме субстанции, в микрограммах (мкг/мг) или активность 1 миллиграмма субстанции, в единицах действия (ЕД/мг) или в других единицах (АТЕ, МЕ, и другие) в соответствии с ГФ РБ; описание методики количественного определения субстанции;

Детальные требования и критерии, применимые к универсальным и специфическим испытаниям активных фармацевтических субстанций приведены в Приложении №1 «Требования к составлению спецификаций: аналитических методик и критериев приемлемости фармацевтических субстанций, полученных путем химического синтеза, и содержащих их лекарственных препаратов» Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151 "Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата".

Текст нормативного документа по качеству должен быть кратким, без повторов и исключать возможность двоякого толкования. Сокращение слов в тексте, наименованиях рисунков и схем не допускается, исключение составляют лишь сокращения, содержащиеся в спецификации и установленные ГФ РБ.

Требования к качеству фармацевтической субстанции излагаются в повелительной форме, а методики испытаний - в форме третьего лица множественного числа.

Если метод и/или методика испытания, указанные в нормативном документе по качеству фармацевтической субстанции, описаны в общей фармакопейной статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь или Фармакопеи Евразийского экономического союза следует указывать ссылку на источник без описания метода и/или методики испытания с указанием, при необходимости, пробоподготовки. При включении методик, описанных фармакопеями других государств, в нормативный документ по качеству следует включать полное описание используемых методик.

Термины, обозначения и определения должны соответствовать Государственной фармакопее Республики Беларусь. При использовании терминов и обозначений, которые установлены фармакопеями других государств и не являются общепризнанными, следует в тексте приводить их определения.

В тексте не допускается: а) применение оборотов разговорной речи; б) применение для одного и того же понятия различных терминов, близких по смыслу (синонимов), а также иностранных слов и терминов при наличии равнозначных слов и терминов в русском языке; в) сокращение обозначений единиц измерения, если они употребляются без цифр; г) замена слов буквенными обозначениями (за исключением таблиц и формул); д) применение математических знаков без цифр.

Текст нормативного документа по качеству фармацевтической субстанции должен иметь одностороннюю печать и быть оформлен с учетом следующих рекомендаций:

размеры полей: левое - 30 мм, правое - 15 мм, верхнее и нижнее - 20 мм;

абзацный отступ - 12,5 мм;

шрифт Times New Roman размера N 14 (для номера нормативного документа по качеству - 16);

заголовки разделов и наименование фармацевтической субстанции начинаются с прописной буквы и выделяются полужирным шрифтом;

основной текст печатается через 1,5 междустрочного интервала, текст в спецификации и примечаниях - через 1 междустрочный интервал, текст в заголовках - через 1 междустрочный интервал;

страницы нормативного документа по качеству должны быть пронумерованы. При этом на первой странице (титульном листе) номер не проставляется.

рисунки, схемы, диаграммы, графики, спектры и хроматограммы могут быть выполнены на отдельных страницах или в тексте нормативного документа по качеству.

Включение разделов «хранение», «упаковка» и «срок годности или периода до повторного исследования», «маркировка» не требуется. Информация об условиях хранения, упаковке и сроке годности или периоде до повторного исследования фармацевтической субстанции приводится в заявлении о государственной регистрации.

форма титульного листа
нормативного документа по качеству
фармацевтической субстанции

НД РБ

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

ГРИФ СОГЛАСОВАНИЯ

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КАЧЕСТВУ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

Наименование фармацевтической субстанции:

МНН

Держатель регистрационного удостоверения (заявитель):

(наименование и страна)

Производитель фармацевтической субстанции:

(наименование и страна)

Приложение 8
к постановлению
Министерства
здравоохранения
Республики Беларусь
_____ 2020 г. № _____

Форма

ЗАЯВЛЕНИЕ

о внесении изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат, ранее зарегистрированный в Республике Беларусь

1. Заявитель, адрес _____

2. Производитель, адрес _____

В том числе:

осуществляющий производство готовой лекарственной формы _____

осуществляющий фасовку и (или) упаковку _____

осуществляющий контроль качества _____

осуществляющий выдачу разрешения на выпуск лекарственного препарата _____

иные участники производства и контроля качества лекарственного препарата _____

3. Производитель фармацевтической субстанции, адрес _____

4. Название лекарственного препарата _____

5. Международное непатентованное название _____

6. Состав лекарственного препарата (с указанием наименования и количества действующих и вспомогательных веществ) _____

7. Лекарственная форма с указанием дозировки действующего вещества (для однокомпонентного или двухкомпонентного лекарственного препарата) _____

8. Стандартная упаковка (первичная, вторичная, промежуточная, при наличии) с указанием количества доз в упаковке* _____

9. Способ применения лекарственного препарата (внутреннее, наружное, для парентерального введения и другое) _____

10. Основная клинико-фармакологическая группа (согласно коду АТС (АТХ)) _____

11. Срок годности _____

12. Условия хранения _____

13. Разделы регистрационного досье, в которые вносятся изменения (дополнения) _____

(состав, маркировка, упаковка и т.д.)

14. Заявленная предельная отпускная цена лекарственного средства заявителя для поставки в Республику Беларусь** _____

Заявление представляется на фирменном бланке заявителя, подписывается уполномоченным лицом заявителя с указанием его должности, фамилии и инициалов. В заявлении заполняются все предусмотренные графы.

Заявитель берет на себя ответственность за эффективность, безопасность и качество лекарственного препарата, а также гарантирует достоверность информации, содержащейся в регистрационном досье и настоящем заявлении.

Заявитель гарантирует, что права третьей стороны, защищенной патентом, не нарушаются в связи с внесением изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат, ранее зарегистрированный в Республике Беларусь.

«__» _____ 202__ г. _____
(подпись заявителя или его представителя) (инициалы, фамилия)

Контактное лицо, действующее по поручению заявителя
(заполняется при наличии контактного лица) _____

(инициалы, фамилия)

Адрес, телефон _____

* Указывается материал первичной упаковки (пленка поливинилхлоридная, алюминиевая фольга и т.п.), вид первичной упаковки (ампулы, флаконы, контурная ячейковая упаковка и т.п.), количество единиц продукции в первичной упаковке (количество таблеток в контурной ячейковой упаковке и т.п.), вторичная и, при наличии, промежуточная упаковка, количество первичных упаковок во вторичной (промежуточной) упаковке (количество контурных ячейковых упаковок во вторичной упаковке и т.п.), информация о наличии поглотителя влаги, листка-вкладыша (инструкции по медицинскому применению), комплектности (игла, капельница, мерная ложка и т.п.).

** С обоснованием заявленной предельной отпускной цены лекарственного средства и отражением сведений об отпускных ценах лекарственного средства в государствах, в которых оно зарегистрировано: стране производства; государствах – членах Евразийского экономического союза; государствах, сопредельных с Республикой Беларусь (Украина, Республика Польша, Литовская Республика, Латвийская Республика).

Приложение 9
к постановлению
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
_____ 2020 г. № _____

**Форма первой страницы проекта изменения к нормативному
документу по качеству**

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

ГРИФ СОГЛАСОВАНИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ № _____
очередной порядковый номер

НД РБ (номер)

наименование лекарственного препарата, лекарственная форма, дозировка

Старая редакция	Новая редакция
-----------------	----------------

номер страницы

**Форма второй и последующих страниц проекта изменения к
нормативному документу по качеству**

ИЗМЕНЕНИЕ № _____
очередной порядковый номер

НД РБ (номер)

Старая редакция	Новая редакция
-----------------	----------------

