

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України

від «___» _____ № _____

(у редакції наказу Міністерства охорони
здоров'я України

від «___» _____ № _____)

**ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРТИЗИ РЕЄСТРАЦІЙНИХ
МАТЕРІАЛІВ НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ НА
ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ (ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЮ) А ТАКОЖ
ЕКСПЕРТИЗИ МАТЕРІАЛІВ ПРО ВНЕСЕННЯ ЗМІН ДО
РЕЄСТРАЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ ПРОТЯГОМ ДІЇ РЕЄСТРАЦІЙНОГО
ПОСВІДЧЕННЯ**

І. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1. Цей Порядок розроблено відповідно до Законів України «Про лікарські засоби» та «Про захист населення від інфекційних хвороб», Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і Розмірів збору за державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 26 травня 2005 року № 376.

2. Цей Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а

також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення (далі – Порядок) поширюється на:

активні фармацевтичні інгредієнти, зокрема у формах пелет, грануляту та інших формах випуску;

готові лікарські засоби;

лікарські засоби у пакуванні *in bulk*;

медичні імунобіологічні препарати;

медичні вироби, які містять речовини, що у процесі використання надходять до системного кровотоку.

3. Цей Порядок не поширюється на:

радіофармацевтичні лікарські засоби, які виготовлені відповідно до інструкцій виробника виключно із ліцензованих джерел радіонуклідів, радіонуклідних наборів, прекурсорів радіонуклідів, під час використання у акредитованих закладах охорони здоров'я;

препарати на основі крові та плазми, які фракціонуються з людської донорської крові згідно з інструкціями виробника в акредитованих відповідно до сфери діяльності установах;

активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), проміжну продукцію, вихідні матеріали, які отримують виробники у процесі виробництва готових лікарських засобів, та не призначені для реалізації іншим виробникам;

біотехнологічні АФІ;

кров та плазму, які використовуються для промислового виробництва готових препаратів крові;

вакцинні антигени.

4. До гомеопатичних лікарських засобів, які мають терапевтичні показання або представлені у лікарській формі, яка може представляти ризик, що переважає над бажаним терапевтичним ефектом, слід застосовувати загальні вимоги до реєстрації лікарських засобів, визначені цим Порядком.

5. При реєстрації медичних імунобіологічних препаратів або препаратів, отриманих з людської крові або плазми, виробник зобов'язаний довести свою здатність досягти постійності характеристик від серії до серії. При реєстрації лікарського засобу, отриманого з людської крові або плазми, виробник зобов'язаний також довести відсутність специфічної контамінації вірусами у тому ступені, який можливий при сучасному рівні технологій.

6. Державну реєстрацію лікарського засобу здійснює Міністерство охорони здоров'я України (далі – МОЗ України) на підставі позитивних

висновків щодо якості, безпеки та ефективності лікарських засобів, складених ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (далі – Центр) за результатами експертизи реєстраційних матеріалів (реєстраційного досьє) відповідно до цього Порядку та наданих до МОЗ України для прийняття рішення.

7. Державну перереєстрацію лікарського засобу здійснює МОЗ України на підставі висновків про підтвердження позитивного співвідношення очікуваної користі до можливого ризику при застосуванні лікарського засобу, складених Центром за результатами експертної оцінки документів щодо співвідношення користь/ризик відповідно до цього Порядку та наданих до МОЗ України для прийняття рішення.

II. ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ

1. У цьому Порядку наведені нижче терміни вживаються у таких значеннях:

1.1. Активний фармацевтичний інгредієнт (лікарська речовина, діюча речовина, субстанція) (далі – АФІ, діюча речовина, субстанція) – будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм людини. У складі готових форм лікарських засобів їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів.

АФІ можуть бути: компактні, вкриті оболонкою, гранульовані, здрібнені до певного ступеня або оброблені іншим шляхом та подані під різними назвами й у різних формах (зокрема у формах пелет, грануляту та інших формах випуску).

1.2. Безпека лікарського засобу – характеристика лікарського засобу, яка базується на порівняльній оцінці користі від його застосування та потенційної шкоди, яка може бути завдана пацієнту при застосуванні ним цього лікарського засобу.

1.3. Біовейвер – процедура проведення дослідження еквівалентності *in vitro* на підставі БСК для підтвердження еквівалентності генеричного та референтного лікарських засобів системної дії у твердій дозованій формі для

перорального застосування з негайним вивільненням з метою реєстрації генеричного лікарського засобу без проведення досліджень *in vivo*.

1.4. Біодоступність – швидкість і ступінь, з якими діюча речовина або її активний компонент абсорбується (всмоктується) з лікарської форми і стає доступною у місці дії.

1.5. Біоеквівалентність – лікарські засоби біоеквівалентні, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо їх біодоступність після введення в одній і тій самій молярній дозі подібна до такого ступеню, що ефекти цих лікарських засобів щодо ефективності і безпеки є по суті однакові.

1.6. Біологічні лікарські засоби – лікарські засоби, що містять діючі речовини біологічного походження, отримані шляхом виробництва з біологічного джерела (тваринного, людського, рослинного, мікробного або біотехнологічного).

1.7. Біофармацевтична система класифікації (БСК) – це наукова система класифікації діючих речовин на основі їх розчинності у водних розчинах та ступеня повної абсорбції або ступеня кишкового проникнення.

1.8. Взаємозамінний лікарський засіб – генеричний лікарський засіб, який є еквівалентним до референтного препарату, і може замінювати його у медичній практиці.

1.9. Висновок Державного експертного центру МОЗ України щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу – узагальнений результат експертизи (попередньої та/або спеціалізованої) матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб з наданням рекомендацій щодо його державної реєстрації, внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб протягом дії реєстраційного посвідчення чи його нової реєстрації або щодо відмови в реєстрації, внесенні змін до матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб протягом дії реєстраційного посвідчення.

1.10. Високотехнологічні (біотехнологічні) лікарські засоби – лікарські засоби, що містять діючі речовини, отримані за допомогою методів біотехнології, таких як: генно-інженерна технологія, клітинна інженерія, гібридомні технології, інженерна ензимологія та інженерна імунологія тощо.

1.11. Вторинна упаковка – упаковка, в яку вкладається лікарський засіб у первинній упаковці і яка виконує захисну функцію щодо лікарського засобу та первинної упаковки.

1.12. Генеричний лікарський засіб (генерик, взаємозамінний) (далі – генерик) – лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний препарат, та чия взаємозамінність з референтним препаратом доведена на підставі відповідних досліджень.

1.13. Генно-інженерні лікарські засоби – лікарські засоби, отримані шляхом технологій рекомбінантних ДНК.

1.14. Гібридний лікарський засіб – лікарський засіб, який не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу, або якщо його біоеквівалентність не може бути доведена шляхом дослідження біодоступності або має наступні відмінності з референтним лікарським засобом: зміни у діючій(-их) речовині(-ах), терапевтичних показаннях, дозуванні, лікарській формі або шляху введення.

1.15. Гомеопатичний лікарський засіб – будь-який лікарський засіб, виготовлений із продуктів, субстанцій або складових, які називаються гомеопатичною сировиною, відповідно до процедури виготовлення гомеопатичного лікарського засобу, описаної в Державній фармакопеї України (далі – ДФУ) або Європейській фармакопеї або, в разі відсутності такого опису, у Німецькій гомеопатичній фармакопеї (GHP), Гомеопатичній фармакопеї США (HPUS), Британській гомеопатичній фармакопеї (BNP), Гомеопатичній фармакопеї Швабе.

Гомеопатичний лікарський засіб також може містити більше однієї діючої речовини.

1.16. Державна перереєстрація готового лікарського засобу – процедура, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства та цього Порядку з метою продовження допуску до медичного застосування лікарського засобу в Україні.

1.17. Державна реєстрація готового лікарського засобу – процедура, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства та цього Порядку з метою допуску лікарського засобу до медичного застосування в Україні та внесення його до Державного реєстру лікарських засобів України;

1.18. Державна реєстрація АФІ – процедура, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства та цього Порядку з метою віднесення АФІ до фармацевтичної продукції при ввезенні на митну територію України та внесення його до Державного реєстру лікарських засобів України.

1.19. Дозвіл до застосування АФІ у виробництві готових лікарських засобів – затвердження відповідно до вимог чинного законодавства та цього Порядку відомостей щодо АФІ у складі реєстраційних матеріалів на готовий лікарський засіб (модуль 3.2.S), при виробництві якого використовується цей АФІ, та внесення відповідних даних щодо АФІ у реєстраційне посвідчення на готовий лікарський засіб.

1.20. Дослідження еквівалентності – дослідження, яке визначає еквівалентність між досліджуваним та референтним лікарськими засобами при використанні досліджень *in vivo* та/або *in vitro*.

1.21. Дослідження еквівалентності *in vitro* на підставі БСК – це комплексні дослідження, які базуються на класифікації діючої речовини згідно з БСК, а також включають порівняння профілів розчинення досліджуваного та референтного препаратів у трьох середовищах зі значеннями рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8.

1.22. Експерт з питань експертизи реєстраційних матеріалів Центру – фізична особа, яка має відповідний рівень кваліфікації і знань законодавства України, правил і норм Європейського Союзу, рекомендацій ВООЗ у сфері обігу лікарських засобів, положень Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини. При цьому експерт не повинен виконувати функції, у тому числі за межами Центру, що призводять до конфлікту інтересів.

1.23. Експертиза матеріалів реєстраційного дос'є на лікарський засіб – попередня та спеціалізована експертиза матеріалів реєстраційного дос'є на лікарський засіб з метою підготовки вмотивованих висновків та рекомендацій щодо прийняття рішення про можливість його державної реєстрації, перереєстрації, внесення змін до реєстраційних матеріалів або щодо відмови у державній реєстрації, у перереєстрації, внесенні змін до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб.

1.24. Ефективність лікарського засобу – сприятлива діагностична, лікувальна чи профілактична дія лікарського засобу на встановлення характеру захворювання, його перебіг, тривалість або корекцію стану чи фізіологічних

функцій організму людини відповідно до показань до застосування, зазначених в інструкції для медичного застосування.

1.25. Загальноприйнята назва – міжнародна непатентована назва (далі – МНН) діючої речовини, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (далі – ВООЗ), або за відсутності такої звичайна загальноприйнята назва.

1.26. Заявник (власник реєстраційного посвідчення) (далі – заявник) – юридична або фізична особа, яка є відповідальною за ефективність, якість та безпеку лікарського засобу в порядку, визначеному чинним законодавством, та має ресурси для здійснення фармаконагляду в Україні, а також є відповідальною за достовірність інформації, що міститься у наданих нею матеріалах реєстраційного досьє.

1.27. Зміни, можливі протягом дії реєстраційного посвідчення, – запропоновані заявником зміни, які стосуються зареєстрованого лікарського засобу.

1.28. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (інструкція про застосування лікарського засобу) (далі – інструкція для медичного застосування) – офіційно затверджена інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до цього Порядку, що супроводжує готовий лікарський засіб.

1.29. Конфіденційна реєстраційна інформація – науково-технічна інформація, що міститься у заяві про державну реєстрацію лікарського засобу та заяві про внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє протягом строку дії реєстраційного посвідчення та додатках до них, включаючи частини I, II, III та IV або модулі 1, 2, 3, 4 та 5 матеріалів реєстраційного досьє та методи контролю якості лікарського засобу (за винятком інформації, яка є загальнодоступною, зокрема про назву лікарського засобу, склад діючих речовин, силу дії, які наводяться в межах інструкції для медичного застосування, пакування, про заявника та/або виробника лікарського засобу, інструкції для медичного застосування, інформації щодо небезпечних властивостей лікарського засобу, які можуть завдати шкоди пацієнту під час застосування).

1.30. Лікарський засіб рослинного походження – будь-який лікарський засіб, що містить виключно діючу(-і) речовину(-и) з однієї або більше рослинних субстанцій або один або більше рослинних препаратів, або одну або

більше рослинних субстанцій у комбінації з одним або більше рослинним препаратом.

1.31. Лікарський засіб, що виробляється згідно із затвердженим прописом, – лікарський засіб, до якого входить діюча речовина з добре вивченим на території України медичним застосуванням, з визначеною ефективністю, задовільним ступенем безпеки, пропис на який затверджено МОЗ України.

1.32. Лікарські засоби, отримані з крові або плазми людини, – лікарські засоби на основі компонентів крові, вироблені промисловим способом на державних або приватних підприємствах; такі лікарські засоби включають, зокрема, альбумін, фактори згортання крові та імуноглобуліни людського походження.

1.33. Медичні імунобіологічні препарати (далі МІБП) – вакцини, анатоксини, імуноглобуліни, сироватки, бактеріофаги, інші лікарські засоби, призначені для використання в медичній практиці з метою специфічної профілактики інфекційних хвороб.

1.34. Назва лікарського засобу – назва, дана лікарському засобу, яка може бути як вигаданою заявником (виробником), так і загальноприйнятою або науковою, що може супроводжуватися назвою торгової марки або назвою заявника (виробника).

1.35. Незалежний експерт – фізична особа, яка має відповідний рівень кваліфікації, спеціальні знання і на замовлення заявника здійснює наукову чи науково-технічну експертизу та відповідає перед заявником за достовірність і повноту аналізу, обґрунтованість рекомендацій відповідно до вимог завдання заявника на проведення експертизи і не є автором, дослідником об'єкта експертизи; яка не працює експертом у закладах або організаціях, що офіційно визначені як експертні органи об'єктів наукової і науково-технічної діяльності щодо обігу лікарських засобів; або не є іншим чином пов'язана з офіційними експертними органами, центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, або вповноваженими ним органами.

1.36. Неправомірне використання реєстраційної інформації відносно безпеки та ефективності лікарського засобу – посилення або інше використання інформації про ефективність та безпеку лікарського засобу, зареєстрованого за повною і незалежною заявою, раніше ніж через 5 років з дати реєстрації такого лікарського засобу в Україні для подання заяви про державну реєстрацію

відповідного генеричного лікарського засобу, що подається для державної реєстрації за відповідною заявою, за винятком випадків, коли заявник відповідно до закону одержав право посилається та/або використовувати реєстраційну інформацію референтного/оригінального лікарського засобу або подав власну повну реєстраційну інформацію, що відповідає вимогам до реєстраційної інформації референтного/оригінального лікарського засобу.

Ці вимоги не перешкоджають суб'єкту здійснювати в цей період відповідну розробку лікарського засобу, у тому числі проводити дослідження з еквівалентності між генеричним та референтним лікарськими засобами, та подавати реєстраційне досяє до регуляторного органу для отримання реєстраційного посвідчення після виповнення п'яти років з дати реєстрації в Україні референтного лікарського засобу, визначеного в попередньому абзаці.

1.37. Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб – лікарський засіб, що був уперше в світі зареєстрований на основі повного комплексу документів щодо його якості, безпеки та ефективності (повної реєстраційної інформації).

1.38. Патентований лікарський засіб – лікарський засіб, який надходить в обіг під власною назвою виробника (заявника), право на виробництво (виготовлення), реалізацію та застосування якого охороняється законодавством України про охорону прав інтелектуальної власності.

1.39. Первинна упаковка – індивідуальна упаковка, яка безпосередньо контактує з лікарським засобом та сприяє збереженню його основних властивостей.

1.40. Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) – біологічний лікарський засіб, подібний щодо якості, ефективності та безпеки до зареєстрованого референтного біологічного засобу, період патентного захисту якого закінчився. Подібність якості, ефективності і безпеки такого лікарського засобу до референтного біологічного засобу повинна бути доведена відповідними порівняльними дослідженнями з якості, порівняльними доклінічними та клінічними дослідженнями.

1.41. Представник заявника (уповноважена особа, що виступає від імені заявника) (далі – представник заявника) – юридична або фізична особа, якій на підставі відповідного доручення заявник надав право представляти його інтереси при проведенні процедур реєстрації, перереєстрації та/або внесення змін до реєстраційних матеріалів на території України та яка є відповідальною,

так само як і заявник, за достовірність інформації, що міститься у матеріалах реєстраційного досьє, наданих ним до Центру.

1.42. Прекурсор радіонукліда – будь-який радіонуклід, призначений для введення радіоактивної мітки до іншої речовини перед її застосуванням.

1.43. Препарат обмеженого застосування (препарат-сирота) – лікарський засіб, що призначений для діагностики, профілактики чи лікування рідкісного захворювання, тобто захворювання, що загрожує життю чи призводить до втрати працездатності не більше 5 осіб з кожних 10 000 жителів на дату подання заяви про державну реєстрацію.

1.44. Продукція *in bulk* – будь-який лікарський засіб, що пройшов усі стадії технологічного процесу, за винятком стадії фасування та/або кінцевого пакування і маркування.

1.45. Пропис (монографія) – інформація про склад, технологію виробництва, контроль якості та застосування лікарського засобу.

1.46. Радіонуклідний набір – будь-який лікарський засіб, який має бути поєднаний або змішаний з радіонуклідами у готовому радіофармацевтичному лікарському засобі, як правило, перед його застосуванням.

1.47. Радіофармацевтичний лікарський засіб – будь-який лікарський засіб, який у готовому для застосування стані містить один або декілька радіонуклідів (радіоактивних ізотопів), уведених до нього з медичною метою.

1.48. Регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу (регулярний звіт) – письмовий звіт, який містить регулярно оновлювану інформацію з безпеки лікарського засобу.

1.49. Реєстраційна інформація – науково-технічна інформація в будь-якій формі й вигляді, збережена на будь-яких носіях, у тому числі ілюстрації (карти, діаграми, органограми, малюнки, схеми тощо), фотографії та будь-які інші документовані відомості, що містяться в заяві про державну реєстрацію лікарського засобу, заяві про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та в реєстраційних досьє і визначена як конфіденційна згідно з підпунктом 1.29 пункту 1 цього розділу.

1.50. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб (медичний імунобіологічний препарат) – документ, у якому міститься інформація про лікарський засіб (медичний імунобіологічний препарат), зареєстрований в

Україні та внесений до Державного реєстру лікарських засобів України та міжвідомчої бази даних про зареєстровані в Україні лікарські засоби.

1.51. Реєстраційний номер – кодова позначка, яка присвоюється лікарському засобу під час державної реєстрації і зберігається за лікарським засобом незмінною на весь період перебування лікарського засобу на фармацевтичному ринку України.

1.52. Реєстраційні матеріали (матеріали реєстраційного досьє) – комплект документів, що додаються до заяви про державну реєстрацію, перереєстрацію, внесення змін до реєстраційних матеріалів лікарського засобу, на підставі яких можна зробити обґрунтований висновок щодо його ефективності, безпеки та якості.

1.53. Референтний лікарський засіб – лікарський засіб, з яким порівнюється досліджуваний лікарський засіб і який є, насамперед, оригінальним (інноваційним) лікарським засобом з доведеними ефективністю, безпекою та якістю.

1.54. Рослинні препарати – препарати, одержані у результаті обробки рослинних субстанцій шляхом витягування, дистиляції, віджимання, подрібнення, очищення, концентрації та ферментації. Сюди входять потовчені або порошкоподібні рослинні субстанції, настойки, екстракти, ефірні олії, віджаті соки та оброблені витяжки.

1.55. Рослинні субстанції – цілі, подрібнені або порізані рослини, частини рослин, водоростей, грибів, лишайників у необробленій, зазвичай засушеній формі, іноді свіжі. Певні витяжки з рослин (наприклад, смоли), не призначені для лікування, також вважаються рослинними субстанціями. Рослинні субстанції чітко визначаються морфологічною частиною рослини, що використовується, та її ботанічною назвою відповідно до біномної системи (рід, вид, різновид та джерело).

1.56. Сила дії лікарського засобу – вміст діючої(-их) речовини(-н) у кількісному вираженні на одиницю дози або одиницю об'єму, або одиницю маси відповідно до лікарської форми.

1.57. Узагальнюючий звіт – письмовий звіт, який узагальнює інформацію з безпеки лікарського засобу, що міститься у двох або більше регулярно оновлюваних звітах з безпеки лікарського засобу.

1.58. Фармацевтично альтернативні лікарські засоби – лікарські засоби, що містять різні солі, ефіри, складні ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні того самого активного компонента молекули діючої речовини, або відрізняються за лікарською формою або силою дії.

1.59. Фармацевтично еквівалентні лікарські засоби – лікарські засоби, що містять ту саму молярну кількість тієї самої діючої речовини (тих самих діючих речовин) у тій самій лікарській формі, відповідають вимогам тих самих або порівняних стандартів та вводяться тим самим шляхом. Фармацевтична еквівалентність не обов'язково передбачає біоеквівалентність через відмінності у допоміжних речовинах та/або технології виробництва, які можуть призвести до відмінностей у швидкості розчинення та/або абсорбції діючої речовини.

1.60. Якість лікарського засобу – сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством.

2. Інші терміни, що використовуються у цьому Порядку, вживаються у значеннях, наведених у законодавстві.

ІІІ. ТИПИ ЗАЯВ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ВІДПОВІДНІ ЇМ МАТЕРІАЛИ РЕЄСТРАЦІЙНИХ ДОСЬЄ

1. При реєстрації лікарського засобу заявник повинен вказати підстави для подання обраної заяви, яка має відповідати комплекту наявних реєстраційних документів. Заявник має подати заяву про державну реєстрацію реєстраційного досьє за одним з нижченаведених типів:

повна незалежна заява;

заява на генеричний, гібридний лікарський засіб або біосиміляр;

заява на лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням;

заява на лікарський засіб з фіксованою комбінацією;

заява інформованої згоди;

інші типи заяв, як зазначено у пункті 2 цього розділу.

Усі наведені типи заяв за певних ситуацій можуть бути застосовані до будь-якого лікарського засобу, незалежно від його природи та інших особливостей. При цьому до реєстраційних досьє окремих категорій лікарських

засобів застосовуються спеціальні вимоги, викладені у додатку 12 (вакцини та препарати з плазми, радіофармацевтичні лікарські засоби та прекурсори, гомеопатичні лікарські засоби, рослинні лікарські засоби), додатку 13 (препарати генної та соматоклітинної терапії та продукти тканинної інженерії) та додатку 11 (препарати-сироти) до цього Порядку.

1.1. Повна незалежна заява (автономна заява)

Заява про державну реєстрацію за повним реєстраційним досьє лікарського засобу, який містить нову діючу речовину або відому(-і) діючу(-і) речовину(-и), що входить до складу іншого зареєстрованого лікарського засобу.

Для лікарських засобів, які реєструються за повною незалежною заявою реєстраційні досьє містять: повні модулі 1 та 2, у модулі 3 – результати власних фармацевтичних випробувань (фізико-хімічних, біологічних або мікробіологічних), у модулях 4 та/або 5 – або результати власних доклінічних випробувань (фармакологічних та токсикологічних) та клінічних досліджень, або власних обмежених доклінічних випробувань (фармакологічних та токсикологічних) та клінічних досліджень та докладні бібліографічні дані, або тільки докладні бібліографічні доклінічні та/або клінічні дані. Загальні вимоги до структури та змісту реєстраційного досьє у форматі Загального технічного документа (далі – ЗТД) викладено у додатку 7 та додатку 8 до цього Порядку.

Будь-які відхилення від загальних вимог до реєстраційного досьє, зокрема відсутність звітів з певних досліджень/випробувань, обґрунтовуються щодо того, чому відсутність цієї інформації є прийнятною.

Обґрунтування наводиться у відповідних оглядах доклінічних та клінічних даних у модулі 2 реєстраційного досьє. Допускається надання загального обґрунтування, яке стосується відсутності одного або більше звіту(-ів) з досліджень, за умови конкретизації того, що обґрунтування стосується декількох звітів.

1.2. Повна заява змішаного типу

Модулі 4 та/або 5 змішаних реєстраційних досьє містять звіти про обмежені доклінічні та/або клінічні дослідження, які проводилися заявником, та докладні бібліографічні дані. Всі інші модулі надаються відповідно до вимог додатку 8 до цього Порядку.

Центр приймає запропонований заявником формат досьє залежно від кожного конкретного випадку, для проведення експертизи.

Відсутність звітів про власні випробування/дослідження та надання замість цього посилань на літературні джерела повинно обґрунтовуватися щодо того, чому надані бібліографічні посилання можуть замінити звіти з досліджень та яким чином представлені матеріали гарантують відповідність реєстраційного досьє загальним вимогам.

Бібліографічні дані, що замінюють необхідні звіти з досліджень, наводяться у відповідних пунктах модуля 4 та/або 5 реєстраційного досьє та узагальнюються у модулі 2, як це вимагається для звіту щодо будь-якого іншого проведеного дослідження.

Бібліографічні дані, представлені додатково до звітів з досліджень, наводяться у розділах ЗТД щодо посилань та не потребують узагальнення у модулі 2 реєстраційного досьє.

Для інноваційних лікарських засобів надається План управління ризиками.

Підготовка звітів щодо доклінічних та/або клінічних досліджень

Для кожного пункту модулів 4.1 та 5.1 реєстраційного досьє заявник повинен вказати, чи містить досьє результати доклінічних досліджень або клінічних випробувань у формі детальних звітів щодо проведених досліджень та/або у формі бібліографічних посилань чи така інформація відсутня;

якщо надаються звіти щодо проведених досліджень і вони включають усі вимоги до певного розділу, то подальші обґрунтування від заявника не потрібні;

якщо надаються бібліографічні посилання на певний пункт, то надається обґрунтування щодо того, чому надані бібліографічні посилання можуть замінити звіти з досліджень, та як представлені результати гарантують відповідність реєстраційного досьє загальним вимогам, викладеним у додатку 8 до цього Порядку;

якщо жодних звітів для певного випробування або дослідження не надано, то надається обґрунтування щодо того, чому такі звіти не надані та чи вважаються виконаними загальні вимоги до реєстраційного досьє, викладені у додатку 8 до цього Порядку. Просте формулювання, таке як «не застосовується», не є прийнятним обґрунтуванням.

Для обґрунтування відсутності звітів щодо проведених власних досліджень у кожному розділі використовуються такі принципи:

спеціальна часткова відміна передбачена у чинному законодавстві;

спеціальна часткова відміна передбачена у Керівництвах ЕМА та/або настановах МОЗ України;

дбайливе ставлення до тварин (*Директива Комісії щодо охорони тварин 86/609/ЄЕС та рішення Комісії щодо Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин*) та етичні питання (*Гельсінська декларація*), що супроводжуються експертними висновками про малоймовірність того, що подальші випробування або дослідження розширять наукові знання у досліджуваній області;

експертний висновок щодо того, що повторні дослідження, імовірно за все, не принесуть нових відомостей у досліджуваній області (наприклад, клінічний досвід із застосування діючої речовини на момент розробки замінить певні доклінічні випробування);

наукова аргументація щодо неприйнятності тих чи інших випробувань та досліджень;

неможливість надання вичерпних даних, як зазначено у пункті 8 розділу IV цього Порядку (виняткові випадки);

інші докази, які наводяться для обґрунтування відсутності даних щодо тих чи інших випробувань та досліджень.

До реєстраційних досьє окремих категорій лікарських засобів, що подаються на реєстрацію за повною заявою з урахуванням їх особливої природи, застосовуються спеціальні вимоги, викладені у додатку 12 (вакцини та препарати з плазми, радіофармацевтичні лікарські засоби та прекурсори, гомеопатичні лікарські засоби, рослинні лікарські засоби), додатку 13 (препарати прогресивної терапії) та додатку 11 (препарати-сироти) до Цього Порядку.

1.3. Заява на генеричний, гібридний лікарський засіб або біосиміляр

1) Заява на генеричний лікарський засіб

Заява на генеричний лікарський засіб подається при доведенні згідно з положеннями Керівництва з дослідження біоеквівалентності та/або настанови МОЗ України, що лікарський засіб є генериком до референтного препарату.

Цей тип заяви передбачає, що реєстраційне досьє містить посилання на реєстраційну інформацію, що міститься у досьє на референтний препарат, за умови доведення їх еквівалентності.

Генеричний лікарський засіб (генерик) визначається як лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад АФІ і таку саму лікарську форму, що й референтний препарат, та чия еквівалентність до референтного лікарського засобу була доведена відповідними дослідженнями біодоступності. Різні солі, складні ефіри, прості ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини будуть вважатися однієї і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та/або ефективності. У таких випадках заявник має надати додаткову інформацію, що доводить безпеку та/або ефективність різних солей, ефірів або похідних діючої речовини. Різні лікарські форми для перорального застосування з негайним вивільненням будуть вважатися однією і тією самою лікарською формою. Дослідження біодоступності не вимагатимуться від заявника, якщо він доведе відповідність генеричного лікарського засобу встановленим критеріям, зазначеним у додатку 18 до Цього Порядку.

Якщо діюча речовина генерика містить такий самий активний компонент молекули, що й оригінальний зареєстрований лікарський засіб, але у формі іншої солі/ефіру/комплексу/похідних, необхідно підтвердити, що при цьому не змінюється фармакокінетика, фармакодинаміка та/або токсичність того компоненту речовини, який є відповідальним за дані властивості, і може змінити профіль безпека/ефективність. Якщо таких доказів не існує, то дану речовину можна вважати новою діючою речовиною.

2) Заява на гібридний лікарський засіб

У разі, коли лікарський засіб не підпадає під визначення «генеричний лікарський засіб» та не може бути зареєстрований за повною заявою (автономною або змішаною) або коли його біоеквівалентність не може бути продемонстрована дослідженнями біодоступності, або у випадках змін у діючій(-их) речовині(-ах), терапевтичному використанні, дозуванні, лікарській формі або шляхах введення, заявник надає результати відповідних токсикологічних і фармакологічних досліджень та/або клінічних випробувань.

Якщо лікарський засіб призначено для іншого терапевтичного використання або він представлений у інших лікарських формах або має інші шляхи введення, або застосовується в інших дозах або за іншої нозології,

надаються результати відповідних токсикологічних і фармакологічних досліджень та/або клінічних випробувань.

Гібридні лікарські засоби відрізняються від генеричних тим, що для них результати відповідних власних доклінічних досліджень та клінічних випробувань вимагаються у трьох ситуаціях, наведених нижче:

коли лікарський засіб не підпадає під визначення «генеричний лікарський засіб»;

якщо дослідження біодоступності не можна застосовувати для підтвердження біоеквівалентності;

коли є зміни діючої речовини, терапевтичних показань, дози, лікарської форми або шляху введення порівняно з референтним препаратом.

У таких випадках результати випробувань та досліджень повинні відповідати загальним вимогам, викладеним у додатку 8 до цього Порядку.

Реєстраційні досьє на гібридні лікарські засоби містять посилання на результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань референтного препарату, доповнених результатами власних досліджень, проведених заявником.

Реєстраційні досьє на генеричний та гібридний лікарський засіб повинні відповідати структурі ЗТД, як викладено у додатку 7 до цього Порядку.

Спеціальними вимогами до цих досьє є таке:

реєстраційні досьє на лікарські засоби, які подаються без власних доклінічних та клінічних даних, містять дані, описані в модулях 1, 2 і 3, за умови, що заявник має згоду власника реєстраційного посвідчення референтного лікарського засобу на можливість зробити перехресне посилання на зміст модулів 4 і 5 його реєстраційного досьє (якщо застосовне)

або

реєстраційні досьє містять дані, описані в модулях 1, 2 і 3 ЗТД, а також дані, що доводять біодоступність і біоеквівалентність з оригінальним лікарським засобом, за умови, що останній не є біологічним лікарським засобом (див. підпункт 2 підпункту 1.3 пункту 1 цього розділу).

Модуль 1

У розділі 1.5.2 модуля 1 реєстраційного досьє надається коротка довідка (обсягом до 5 сторінок), у якій підсумовані усі підстави та докази, використані для демонстрації того, що заявлений лікарський засіб є:

генериком до референтного лікарського засобу (див. підпункт 1 підпункту 1.3 пункту 1 цього розділу). Ця коротка довідка містить відомості про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарська форма; профіль безпека-ефективність його діючої(-их) речовини(-н) порівняно з діючою(-ими) речовиною(-ами) референтного лікарського засобу, а також питання, пов'язані з біодоступністю та біоеквівалентністю, де це застосовне до генеричного лікарського засобу;

так званим гібридом до референтного лікарського засобу (див. підпункт 2 підпункту 1.3 пункту 1 цього розділу). Ця коротка довідка повинна містити відомості про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарська форма; сила дії; терапевтичні показання, шлях введення, за необхідності – порівняно з референтним лікарським засобом, а також питання, пов'язані з біодоступністю та біоеквівалентністю, де це застосовне до гібридного лікарського засобу.

У розділі 1.5.2 модуля 1 надається таблиця «Огляд вибору референтного препарату». Вибраний референтний лікарський засіб повинен бути, перш за все, лікарським засобом з доведеною безпекою та ефективністю, що зареєстрований на підставі повного досьє (див. додаток 18 до цього Порядку).

Всі інші вимоги модуля 1 ЗТД застосовуються до генеричних та гібридних лікарських засобів.

Якщо певна інформація відсутня, заявник у відповідному розділі надає обґрунтування того, чому відсутність даної інформації у реєстраційному досьє вважається прийнятною.

Модуль 2

Модуль 2 реєстраційного досьє містить: загальне резюме з якості, огляди доклінічних та клінічних даних. Може бути надано резюме доклінічних та клінічних даних, але це резюме є обов'язковим у разі, якщо у документації представлено дані щодо проведених нових додаткових досліджень.

Для цих лікарських засобів доклінічні/клінічні огляди/резюме включають такі елементи:

обґрунтування того, що лікарський засіб є генериком;

короткий опис домішок, наявних у партіях діючої речовини, а також у готовому лікарському засобі (і, за можливості, продуктів розпаду, що виникають при зберіганні), який передбачається використовувати як лікарський засіб, призначений для випуску, разом з оцінкою цих домішок;

оцінка досліджень біоеквівалентності або обґрунтування того, чому дослідження не проводилися відповідно до Керівництва з дослідження біоеквівалентності та/або настанови МОЗ України;

опубліковану літературу щодо діючої речовини та лікарського засобу. Для цього можна використовувати резюме статей з наукових журналів щодо експертної оцінки;

кожне твердження в короткій характеристиці лікарського засобу, яке не є відомим або не витікає з властивостей лікарського засобу та/або його терапевтичної групи, розглядається у доклінічних/клінічних оглядах/резюме та підтверджується опублікованою літературою та/або додатковими дослідженнями. При цьому інструкція для медичного застосування генеричного лікарського засобу має містити інформацію, ідентичну до тієї, яка наведена в інструкції для медичного застосування референтного лікарського засобу. Будь-які відмінності інструкції для медичного застосування генеричного лікарського засобу обґрунтовуються результатами, отриманими при багатоцентрових клінічних дослідженнях;

у разі відмінностей у діючій речовині надаються додаткові дані, які доводять еквівалентність характеристик безпеки та ефективності різних солей, ефірів або похідних зареєстрованої діючої речовини, якщо стверджується, що лікарський засіб є генериком.

Модуль 3

Заявник подає повний модуль 3, як зазначено у додатку 8 до цього Порядку.

Модулі 4 та 5

Заявник подає модулі 4 та 5, як зазначено у додатку 8 до цього Порядку, з урахуванням такого:

для генериків (див. підпункт 1 підпункту 1.3 пункту 1 цього розділу) немає необхідності надавати результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань або клінічних досліджень. Результати досліджень біоеквівалентності генериків/гібридів включаються у розділ 5.2.1 модуля 5. Додаткові дані з метою демонстрації еквівалентності профілю безпека-ефективність різних солей, складних ефірів, простих ефірів, ізомерів, сумішей ізомерів, комплексів або похідних діючої речовини референтного лікарського засобу, представляються відповідно до структури досьє у форматі ЗТД, як викладено у додатку 7 до цього Порядку;

для гібридних лікарських засобів (див. підпункт 2 підпункту 1.3 пункту 1 цього розділу) представляються результати відповідних доклінічних і клінічних досліджень.

При реєстрації генериків, гібридів та при змінах, що потребують нової реєстрації, додаткові дані зазвичай необхідні у випадках:

різних солей/ефірів, комплексів/похідних діючої речовини (з тим самим активним компонентом молекули).

Надаються докази того, що не відбулося жодних змін у фармакокінетиці активного компонента молекули, фармакодинаміці та/або токсичності, які могли б змінити профіль безпека-ефективність (у іншому випадку необхідно розглядати як нову діючу речовину);

іншого шляху введення/лікарської форми (для парентеральних лікарських форм внутрішньоартеріальний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, підшкірний шляхи введення є різними шляхами введення):

новий шлях введення;

нова лікарська форма (той самий шлях введення).

Надаються клінічні дані (безпека-ефективність), фармакокінетичні, доклінічні (наприклад, місцевоподразнююча дія) у залежності від наявних відмінностей;

різної сили дії при тому ж самому шляху введення/лікарській формі та нозології.

Надаються дані з дослідження біодоступності;

супербіодоступності лікарського засобу: ті самі інтервали між дозами, але зменшена доза, призначена для досягнення тих же концентрацій у плазмі/крові як функція від часу.

Може бути достатнім надання результатів дослідження біодоступності (див. розділ 5 Керівництва з дослідження біоеквівалентності та/або настанови МОЗ України);

діючі речовини у іншому співвідношенні/іншій нозології або коли одна або більше призначені для модифікованого вивільнення.

Надаються результати порівняльних клінічних досліджень існуючих та нових співвідношень/режимів дозування, у тому числі дослідження біодоступності.

3) Заява на подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)

Коли біологічний лікарський засіб, подібний до референтного біологічного препарату, не відповідає умовам, викладеним у визначенні генеричного лікарського засобу, надаються результати відповідних доклінічних досліджень та/або клінічних випробувань.

Тип та кількість додаткових даних, які необхідно надати, повинні відповідати критеріям, зазначеним у відповідних детальних Керівництвах ЕМА та/або настановах МОЗ України.

При поданні заяви на реєстрацію біосиміляру після закінчення патентного захисту даних щодо зареєстрованого раніше оригінального біологічного лікарського засобу застосовується такий підхід:

інформація, що подається, не обмежується модулями 1, 2, 3 (фармацевтичні, хімічні та біологічні дані), доповненими даними з біоеквівалентності та біодоступності. Вид і кількість додаткових даних (тобто токсикологічних, інших неклінічних та відповідних клінічних даних) визначається у кожному окремому випадку згідно з відповідними вимогами, викладеними у Керівництвах ЕМА та/або настановах МОЗ України;

у зв'язку з різноманітністю біологічних лікарських засобів може бути потрібним проведення ідентифікувальних досліджень, передбачених у модулях 4 і 5 реєстраційного досьє, враховуючи специфічну характеристику кожного конкретного лікарського засобу.

Основні принципи, яких слід дотримуватися, зазначено в Керівництвах ЕМА та/або настановах МОЗ України, розроблених для певного типу біотехнологічних продуктів.

У разі, коли зареєстрований оригінальний біологічний лікарський засіб має більше одного показання до застосування, ефективність і безпека біосиміляру повинні підтверджуватися або, якщо необхідно, доводитися окремо для кожного із заявлених показань.

Реєстраційне досьє на біосиміляр має відповідати формату ЗТД (додаток 8 до цього Порядку) з урахуванням наведеного нижче.

Модуль 1

У розділі 1.5.2 модуля 1 надається коротка довідка (обсягом до 5 сторінок), у якій підсумовані усі підстави та докази, використані для демонстрації того, що лікарський засіб, на який подано заяву, є подібним біологічним лікарським засобом – біосиміляром.

Ця довідка містить детальну інформацію про подібний біологічний лікарський засіб, його активну речовину, вихідну сировину та виробничий процес. Також включається інформація про усі відмінності біосиміляру щодо відповідних характеристик референтного препарату та описуються будь-які інші зміни, внесені виробником під час розробки, які можуть впливати на порівнянність препарату.

Описується порівнянність біосиміляру з референтним препаратом щодо якості, безпеки та ефективності та вказується референтний препарат, що використовувався у розробці з якості, безпеки та ефективності.

У розділі 1.5.2 модуля 1 надається таблиця «Огляд вибору референтного препарату для досліджень порівнянності». Вибраний референтний лікарський засіб, з яким досліджується порівнянність біосиміляру, повинен бути лікарським засобом, що вперше у світі зареєстрований на підставі повного досьє (інноваційний препарат). Повинно використовуватися єдине джерело референтного препарату для усіх досліджень порівнянності, переважно зареєстрований у країні зі строгою регуляторною системою. Якщо використовується референтний препарат з іншої країни, необхідна додаткова інформація (наприклад, підтримка холодового ланцюга при транспортуванні тощо).

Для біосимілярів необхідно надати План управління ризиками.

Всі інші вимоги модуля 1 застосовуються до біосимілярів.

Якщо певна інформація відсутня, у відповідному розділі обґрунтовується, чому відсутність даної інформації у реєстраційному досьє вважається прийнятною.

Модуль 2

Модуль 2 містить: загальне резюме з якості, огляди доклінічних та клінічних даних. Надається резюме доклінічних та клінічних даних, якщо у документації представлено дані щодо нових додаткових досліджень.

Питання, що стосуються порівнянності біосиміляру та референтного препарату, зазначаються у окремих розділах резюме доклінічних та клінічних даних шляхом посилання на відповідні розділи реєстраційного досьє, що містять дані досліджень порівнянності.

Модуль 3

Заявник подає повний модуль 3, як зазначено у додатку 8 до цього Порядку.

Крім того, додатково до повного модуля 3 надаються дані досліджень порівнянності біосиміляру та референтного препарату, проведених відповідно до положень *Керівництва з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять протеїни, отримані шляхом біотехнологій, як активні речовини: питання якості* та/або настанови СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013. Дані порівняння біосиміляру з референтним препаратом є додатковим елементом загальних вимог до досьє з якості та розглядаються окремо від даних, представлених у модулі 3. Конкретне місце розміщення цих даних у структурі ЗТД може бути обговорене у ході консультацій, що передують поданню заяви, але рекомендовано зазначати цю інформацію у модулі 3.2.R. (Regional Information).

Модулі 4 та 5

Для біосимілярів надаються результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань відповідно до структури ЗТД, як визначено у додатку 7 до цього Порядку.

Дослідження безпеки та ефективності біосимілярів проводяться згідно з вимогами, викладеними у відповідних Керівництвах ЕМА та/або настановах МОЗ України.

Загальні та специфічні підходи до проведення порівняльних досліджень для певної фармакотерапевтичної групи біотехнологічних продуктів викладені у наукових Керівництвах ЕМА та методичних рекомендаціях «Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, отримані за допомогою біотехнологій» та додатках до них. Якщо для продуктів певної фармакотерапевтичної групи відповідне Керівництво відсутнє, заявникам рекомендується звертатися за науковою консультацією до МОЗ України та Центру.

1.4. Заява на лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням

Заява на лікарський засіб з добре вивченим медичним застосування подається якщо заявник може довести, що діюча(-і) речовина(-и) лікарського засобу з добре вивченими у рамках ЄС та/або України терапевтичними властивостями принаймні протягом 10 років мала(-и) визнану ефективність та прийнятний рівень безпеки у будь-яких лікарських формах. У такому випадку результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які містяться у модулях 4 та 5 реєстраційного досьє, замінюють відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).

Для підтвердження добре вивченого медичного застосування слід застосовувати такі правила:

фактори, які необхідно враховувати при визначенні добре вивченого медичного застосування компонентів лікарських засобів:

час, протягом якого використовується діюча речовина у медичній практиці у будь-якій лікарській формі;

кількісні аспекти застосування діючої речовини, враховуючи міру її застосування у медичній практиці, міру застосування у географічному аспекті;

ступінь наукового інтересу у використанні діючої речовини (відображена в опублікованих наукових джерелах);

узгодженість наукових оцінок;

ступінь, у якому застосування речовини контролюється з боку фармаконагляду або за допомогою інших методів.

Для визначення добре вивченого застосування різних діючих речовин застосовуються різні періоди часу. У кожному випадку період часу, необхідний для визначення добре вивченого медичного застосування, не може бути меншим за 10 років з моменту першого систематичного та документованого використання цієї діючої речовини як лікарського засобу у будь-яких лікарських формах;

документація, надана заявником, повинна включати всі аспекти оцінки безпеки та ефективності, містити або давати посилання на огляд відповідної літератури з урахуванням до- та післяреєстраційних досліджень та опублікованої наукової літератури стосовно отриманого досвіду застосування у формі епідеміологічних досліджень і, зокрема, у порівняльних епідеміологічних дослідженнях. Надаються усі матеріали, як позитивні, так і негативні. Для визначення «добре вивченого медичного застосування» бібліографічне посилання на інші джерела доказів (післяреєстраційні дослідження, епідеміологічні дослідження тощо), а не тільки наявні дані, що стосуються методів контролю та випробувань, є вагомим доказом безпеки та ефективності лікарського засобу за умови, що в матеріалах реєстраційного досьє чітко пояснено та обґрунтовано використання цих джерел інформації;

якщо певної інформації не вистачає, надається обґрунтування того, чому може вважатися доведеним прийнятний рівень безпеки та/або ефективності, незважаючи на відсутність деяких досліджень;

у доклінічних та/або клінічних оглядах необхідно пояснити значимість будь-яких поданих даних, що стосуються лікарського засобу, відмінного від того, який призначений для випуску. Необхідно надати обґрунтування з приводу того, чи можна досліджуваний лікарський засіб вважати подібним до вже зареєстрованого лікарського засобу у будь-якій лікарській формі, незважаючи на існуючі розбіжності;

надаються дані щодо післяреєстраційного досвіду використання інших лікарських засобів, що містять ті самі компоненти, для підтвердження безпеки та ефективності діючої речовини.

Структура реєстраційного досьє на лікарські засоби з добре вивченим медичним застосуванням має відповідати додатку 7 до цього Порядку. Такі заяви розглядаються як повна змішана заява (власні дослідження щодо розробки, власні та/або бібліографічні дані щодо безпеки та ефективності).

У розділі 1.5.1 модуля 1 надається коротка довідка (обсягом до 5 сторінок), у якій підсумовані усі підстави та докази, використані для демонстрації того, що діюча речовина лікарського засобу, на який подана заява, є добре вивченою у медичному застосуванні.

Ця довідка містить детальну інформацію про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарську форму, силу дії, показання до застосування, шлях введення; а також питання, пов'язані з науковим інтересом у використанні діючої речовини у медичній практиці у будь-якій лікарській формі та часовими рамками її систематичного застосування.

Всі інші вимоги до модуля 1 застосовуються до лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням.

Якщо певна інформація відсутня, у відповідному розділі надається обґрунтування, чому відсутність даної інформації у реєстраційному досьє вважається прийнятною.

Модуль 2

Модуль 2 містить: загальне резюме з якості, резюме та огляди доклінічних та клінічних даних.

Модуль 3

Надається повний модуль 3, відповідно до вимог додатку 8 до цього Порядку, з урахуванням наведеного нижче:

лікарська форма та допоміжні речовини не мають жодного впливу на безпеку та/або ефективність готового лікарського засобу;

не відбулося жодних змін у фармакокінетиці та фармакодинаміці діючої речовини та її стабільності;

відсутні проблеми з біодоступністю, пов'язані з діючою речовиною або її формами.

Модулі 4 та 5

У модулях 4 та 5 наводяться докладні наукові бібліографічні дані щодо доклінічних та клінічних характеристик, їх резюме включається до модуля 2. Якщо у досьє відсутня деяка інформація, особливу увагу слід приділити обґрунтуванню її відсутності у доклінічних/клінічних оглядах.

Посилання необхідно робити на опубліковану наукову літературу. Опублікована література означає, що текст має бути загальнодоступним та опублікованим науковим джерелом, переважно спеціалізованим науковим виданням.

Надаються копії повного тексту з літературного джерела, включаючи у разі необхідності їх переклади.

Публічний звіт ЕМА з оцінки реєстраційного досьє на лікарський засіб не розглядається як джерело для отримання достатньої наукової інформації для підтвердження добре вивченого медичного застосування.

Добре вивчене медичне застосування стосується конкретного терапевтичного показання.

Якщо добре відомі діючі речовини застосовуються для цілком нових терапевтичних показань, то посилання тільки на добре вивчене застосування неприйнятне. У таких випадках надаються додаткові дані щодо нового терапевтичного показання разом з відповідними доклінічними даними та даними про безпеку для людини.

1.5. Заява на лікарський засіб з фіксованою комбінацією

Комбінація декількох діючих речовин в одній лікарській формі з терапевтичною метою є так званою фіксованою комбінацією. Діючі речовини, що містяться в окремих лікарських формах та представлені у комбінованому пакуванні, не можна розглядати як фіксовану комбінацію.

Структура реєстраційного досьє на лікарські засоби з фіксованою комбінацією має відповідати додатку 7 до цього Порядку.

Реєстраційне досьє на лікарський засіб з фіксованою комбінацією діючих речовин містить усю інформацію модулів 1–5 щодо цієї комбінації. Відсутність будь-яких даних щодо фіксованої комбінації належним чином обґрунтується та ця інформація надається в оглядах доклінічних та/або клінічних даних. За можливості надається інформація щодо ділень виробництва, допоміжних речовин та оцінки безпеки.

Модулі 4 та 5

Об'єм та дизайн доклінічних та клінічних досліджень, які вимагаються для фіксованої комбінації, буде залежати від наявних даних щодо окремих діючих

речовин, які будуть комбінуватися, а також від запланованого клінічного застосування.

При розробці лікарського засобу з фіксованою комбінацією необхідно користуватися положеннями Керівництв ЕМА щодо доклінічної та клінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією.

Для лікарських засобів, які містять діючі речовини, що входять до складу окремих зареєстрованих лікарських засобів, але жодного разу не комбінувалися з терапевтичною метою, надаються результати нових доклінічних досліджень або нових клінічних випробувань, пов'язаних з цією комбінацією, але надання наукових даних, що стосуються кожної окремої діючої речовини, не вимагається.

Для комбінованих лікарських засобів, що містять відомі діючі речовини, які раніше використовувались у медичній практиці як окремі лікарські засоби у тих самих лікарських формах, дозах та відповідному співвідношенні для досягнення тієї самої терапевтичної мети, надаються результати досліджень, що засвідчать, як на стадії виробництва, так і протягом терміну зберігання комбінованого лікарського засобу відсутність між складовими будь-якої взаємодії, яка може вплинути на ефективність та безпеку лікарського засобу.

Для лікарських засобів, які містять одну або більше нову діючу речовину у комбінації з відомою(-ими) діючою(-ими) речовиною(-ами), надаються результати доклінічного та клінічного вивчення нової(-их) діючої речовини(-н) разом з доклінічними та клінічними даними щодо комбінації.

1.6. Заява інформованої згоди.

Після отримання реєстраційного посвідчення його власник може дозволити іншому заявнику використовувати свою фармацевтичну документацію, дані доклінічних досліджень та клінічних випробувань, що містяться у реєстраційному досьє на зареєстрований лікарський засіб, для розгляду наступних заяв щодо реєстрації інших лікарських засобів з таким самим якісним та кількісним складом діючих речовин та тією самою лікарською формою.

Передумовою для подання такої заяви є те, що від власника реєстраційного посвідчення на зареєстрований лікарський засіб отримано згоду на використання всієї інформації модулів 3, 4 та 5, що містять фармацевтичні дані, дані доклінічних досліджень та клінічних випробувань, і заявник, який подає заяву на реєстрацію іншого лікарського засобу, повинен мати постійний доступ

до цієї документації або мати у своєму розпорядженні вищенаведену інформацію.

Для заяв інформованої згоди надається тільки повний модуль 1, включаючи форму заяви з відповідними додатками, а також модулі 2, 3, 4 та 5 разом з листом доступу від власника реєстраційного посвідчення на зареєстрований лікарський засіб, який надає дозвіл на доступ до свого реєстраційного досьє та до будь-якої подальшої документації.

Якщо досьє зареєстрованого лікарського засобу містить мастер-файл на АФІ, новий лист доступу до нього включається у модуль 1 реєстраційного досьє.

2. Крім наведених у пункті 1 цього розділу основних типів заяв на державну реєстрацію, застосовують також й інші заяви на реєстрацію лікарських засобів з іншим форматом реєстраційного досьє. Реєстраційні досьє інших форматів містять повні модулі 1, 2 та 3, а у модулях 4 та/або 5 замість повних даних щодо власних доклінічних та клінічних досліджень містяться: або перехресні посилання на інші досьє, або бібліографічні дані, або дані щодо обмежених досліджень, проведених заявником/виробником для цього лікарського засобу. Формат модулів 4 та/або 5 залежить від типу лікарського засобу, які наведені нижче.

2.1. Заява на традиційний лікарський засіб.

Реєстраційне досьє іншого формату подається для традиційних лікарських засобів, зокрема рослинного походження, що відповідають таким умовам:

лікарські засоби мають показання, застосовні виключно до традиційних лікарських засобів, які завдяки особливостям своїх складу та дії, розроблені та призначені для застосування без лікарського спостереження з діагностичною, лікувальною метою;

лікарські засоби призначені виключно для застосування відповідно до точно вказаних сили дії та дозування (у вказаних дозах та відповідно до наведеного режиму прийому);

лікарські засоби призначені для перорального, зовнішнього або інгаляційного застосування;

закінчився період традиційного застосування (понад 30 років у світі та понад 15 років у ЄС та/або Україні);

даних про традиційне використання лікарського засобу достатньо, зокрема препарат не є шкідливим за звичайних умов застосування та фармакологічні ефекти або ефективність лікарського засобу достовірні на підставі досвіду його тривалого використання.

Наявність у складі лікарського засобу рослинного походження вітамінів та мінералів, безпеку яких добре задокументовано, за умови, що їх дія є допоміжною або здатна підсилювати дію активних інгредієнтів відповідно до заявлених показань, не унеможлиблює реєстрацію таких лікарських засобів.

Положення цього підпункту не застосовуються, коли МОЗ України або Центр виносить рішення про те, що традиційний лікарський засіб відповідає критеріям, які застосовуються для реєстрації лікарського засобу за повною заявою, або лікарського засобу, що відповідає додатку 9 до цього Порядку.

Реєстраційне досьє на традиційні лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, містить докладні відомості, зазначені у модулях 1, 2 та 3, а також:

результати фармацевтичних тестів (фізико-хімічних, біологічних або мікробіологічних) без результатів доклінічних (токсикологічних або фармакологічних) та клінічних досліджень;

коротку характеристику лікарського засобу та/або інструкцію для медичного застосування без розгорнутих клінічних даних;

у випадку комбінацій рослинних субстанцій з вітамінами та мінералами – інформацію, вказану у п.1 г); якщо окремі діючі речовини не є достатньо відомими, також вказуються дані щодо окремих діючих речовин;

бібліографічні або експертні дані на доказ того, що лікарський засіб, який розглядається, або відповідний препарат застосовувався у медичній практиці протягом усього періоду тривалістю не менше 30 років, що передує даті подання заяви на реєстрацію традиційного лікарського засобу, включаючи не менше 15 років в ЄС та/або Україні.

Відповідний препарат, про який йдеться у попередньому абзаці, характеризується тим, що містить такі ж самі діючі речовини, незалежно від використовуваних допоміжних речовин, призначений для застосування за такими самими або подібними показаннями, має еквівалентну силу дії, дозування, а також такий самий або аналогічний шлях введення, що й лікарський засіб, на який подається заява;

бібліографічний огляд даних з безпеки разом з експертним звітом, а за необхідності – за додатковим запитом компетентного органу надаються додаткові дані, необхідні для оцінки безпеки лікарського засобу.

Вимога щодо надання доказу медичного використання протягом 30 років виконується і у випадку відсутності реєстрації лікарського засобу в Україні. Лікарський засіб також вважається таким, що відповідає даній вимозі, навіть якщо якісний та кількісний склад інгредієнтів лікарського засобу були зменшені протягом цього періоду.

2.2. Заява на лікарський засіб з продукції *in bulk*

Заява на реєстрацію лікарського засобу з продукції *in bulk* подається, коли відповідний лікарський засіб в упаковці *in bulk* зареєстрований в Україні, або заявлений до реєстрації разом з лікарським засобом з продукції *in bulk*. При реєстрації лікарських засобів з продукції *in bulk* не надається підтвердження відповідності умов виробництва лікарського засобу вимогам до виробництва лікарських засобів в Україні (належної виробничої практики) на продукцію *in bulk*, якщо таке підтвердження наявне для цього лікарського засобу у споживчій упаковці в країні виробника та/або заявника, а у разі відсутності підтвердження для споживчої упаковки – надається підтвердження відповідності умов виробництва лікарського засобу вимогам до виробництва лікарських засобів в Україні (належної виробничої практики) на продукцію *in bulk*.

Для готових лікарських засобів, які виготовлені за такими стадіями виробничого процесу, як кінцеве пакування та/або маркування, застосовуються наведені нижче підходи при поданні реєстраційного досьє.

Заявник подає модуль 1 відповідно до вимог додатку 8 до цього Порядку.

Для модулів 2, 3, 4 і 5 фармацевтичні, доклінічні та клінічні характеристики лікарського засобу вказуються у повному обсязі на підставі реєстраційного досьє виробника продукції *in bulk*. Відповідні розділи модуля 3 містять додаткові дані та документацію заявника (який подає заяву на реєстрацію) щодо стадій виробничого процесу, які ним виконуються.

Крім того, у відповідних розділах реєстраційного досьє вказується назва та адреса виробника продукції *in bulk* (який відповідає за контроль якості) та виробника, який відповідає за випуск серії. Інформація щодо виробника, який відповідає за випуск серії, зазначається на упаковці лікарського засобу.

ІV. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРТИЗИ РЕЄСТРАЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЩО ПОДАЄТЬСЯ НА ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ТА ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЮ

1. Проведенню експертизи за бажанням заявника передуює надання Центром безкоштовних консультацій з питань державної реєстрації лікарських засобів.

Для проведення експертизи, заявник подає до Центру заяву про державну реєстрацію лікарського засобу, у тому числі МІБП, згідно з додатком 1 до цього Порядку, для гомеопатичних лікарських засобів – заяву про державну реєстрацію згідно з додатком 2 до цього Порядку, а у випадку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами, подається заява про державну реєстрацію лікарського засобу за формою, наведеною у додатку 3 до цього Порядку;

заяву про державну реєстрацію АФІ за формою, наведеною у додатку 4 до цього Порядку;

На бажання заявника може проводитись одночасно реєстрація готового лікарського засобу та АФІ, що входить до складу цього лікарського засобу, із наданням окремих реєстраційних посвідчень про державну реєстрацію АФІ та готового лікарського засобу. Заявник має подати одне реєстраційне досьє на готовий лікарський засіб і окремі заяви про державну реєстрацію лікарського засобу та про державну реєстрацію АФІ.

Якщо лікарський засіб, що подається на державну реєстрацію, не зареєстрований в країні заявника/виробника або інших країнах, дозволяється його реєстрація в Україні при наявності реєстраційних документів у обсягах, визначених цим Порядком, у тому числі при реєстрації лікарських засобів заявниками/виробниками, які є резидентами, та користуються за контрактом виробничими потужностями, розташованими поза межами України.

Інформація про подану заяву про державну реєстрацію лікарського засобу вноситься до електронної бази даних.

Збір та обробка персональних даних здійснюються відповідно до вимог Закону України «Про захист персональних даних».

2. Проведення експертизи лікарського засобу, що подається на державну реєстрацію, включає такі етапи:

попередня експертиза комплектності матеріалів реєстраційного досьє лікарського засобу відповідно до типу заяви та вимог, визначених у пункті 4 цього розділу;

спеціалізована експертиза матеріалів реєстраційного досьє лікарського засобу, що проводиться з метою складання вмотивованого висновку щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу.

3. Після надходження заяви Центр протягом 7 робочих надає рахунок на сплату вартості експертних робіт згідно з договором, укладеним між заявником та Центром.

4. Після оплати рахунку заявником до Центру подаються матеріали реєстраційного досьє у відповідності до типу заяви та вимог:

розділу III цього Порядку та додатків 8, 11, 12, 13 до цього Порядку (залежно від типу лікарського засобу);

додатка 9 до цього Порядку – для реєстрації певних гомеопатичних лікарських засобів;

додатка 10 до цього Порядку – для реєстрації лікарських засобів, які виробляються згідно із затвердженням прописом;

додатка 14 до цього Порядку – для реєстрації АФІ.

Центр приймає матеріали реєстраційного досьє у строк, що не перевищує 7 робочих днів з дати звернення заявника.

Реєстраційні матеріали подаються відповідно до вимог розділу V цього Порядку.

У разі державної реєстрації лікарських засобів, які належать до групи «Медичні гази», подається заява згідно з додатком 3 до цього Порядку, матеріали реєстраційного досьє подаються відповідно до переліку, наведеного у додатку 14 до цього Порядку, та додається інструкція для медичного застосування, складена з урахуванням вимог додатку 20 до цього Порядку.

У разі реєстрації одним й тим самим заявником лікарського засобу під іншою назвою, відмінною від тієї, під якою цей лікарський засіб вже був зареєстрований, заява подається відповідно до додатку 1 або додатку 2 до цього Порядку (залежно від типу лікарського засобу). Заявник подає оновлену інформацію, що міститься в модулі 1 ЗТД на паперовому носії, та оновлені

реєстраційні матеріали на цей лікарський засіб, що містяться у модулях 2 – 5 ЗТД можуть подаватися у електронному вигляді. Під час спеціалізованої експертизи встановлюється відповідність реєстраційних матеріалів тим, що подавалися при первинній реєстрації цього лікарського засобу з урахуванням усіх змін, які були внесені заявником протягом дії реєстраційного посвідчення. При цьому лабораторні випробування лікарського засобу відповідно до додатку 17 до цього Порядку не проводяться.

Якщо заявник подає лікарський засіб на реєстрацію у регуляторний(-і) орган(-и) іншої країни вперше у світі, то заяву на реєстрацію цього лікарського засобу в Україні та реєстраційне досьє він може подавати не раніше, ніж буде опублікований остаточний експертний звіт з оцінки реєстраційного досьє на лікарський засіб на офіційному сайті регуляторного органу. Проте рішення про реєстрацію цього лікарського засобу в Україні буде прийнято МОЗ України після затвердження відповідного рішення регуляторним(-и) органом(-и) країни(-н), у якій(-их) цей лікарський засіб подавався на реєстрацію.

Заявник та/або його представник мають гарантувати достовірність інформації, наведеної у наданих матеріалах реєстраційного досьє.

У разі, коли заявник протягом 3 місяців з дати подання заяви не подає до Центру матеріалів реєстраційного досьє або листа (одноразово) з обґрунтуванням терміну відстрочення їх надання (не більше ніж 20 робочих днів), Центр у строк до 3 робочих днів письмово повідомляє заявника про зняття заяви з розгляду.

Надалі така заява може бути повторно подана до Центру у встановленому порядку.

Попередня експертиза матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб, що подається на державну реєстрацію, починається з дати отримання матеріалів реєстраційного досьє, сформованих відповідно до типу заяви. Інформація про це вноситься до електронної бази даних.

Під час проведення попередньої експертизи здійснюється перевірка комплектності матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб відповідно до типу заяви та вимог цього Порядку і додатків до нього, визначених у абзацах другому – п'ятому цього пункту, без оцінки їх змісту. При позитивних результатах попередньої експертизи, матеріали реєстраційного досьє направляються на спеціалізовану експертизу, про що Центр письмово

повідомляє заявника та вносить відповідну інформацію до електронної бази даних.

Термін відстрочення надання засвідченої копії документа, що підтверджує відповідність умов виробництва лікарського засобу вимогам до виробництва лікарських засобів в Україні (належної виробничої практики), не входить до встановлених законодавством строків проведення експертизи реєстраційних матеріалів. Попередня експертиза реєстраційних матеріалів здійснюється протягом 14 робочих днів. За результатами попередньої експертизи Центр надає заявнику письмову відповідь та заносить відповідну інформацію до електронної бази даних.

У разі негативних результатів попередньої експертизи Центр письмово повідомляє заявника про те, що матеріали реєстраційного досьє не можуть бути направлені на спеціалізовану експертизу, докладно зазначивши підстави з посиланням на номери розділів, пунктів, підпунктів, абзаців цього Порядку, або одноразово запитує у заявника додаткові дані та/або інформацію, необхідні для забезпечення відповідності матеріалів реєстраційного досьє вимогам, встановленим цим Порядком.

Заявник має надати додаткові дані та/або інформацію згідно із зауваженнями Центру у строк до 90 робочих днів або листа з обґрунтуванням термінів, необхідних для їх доопрацювання (не більше ніж 20 робочих днів). Ця інформація вноситься протягом 3 робочих днів до електронної бази даних.

Час, потрібний для підготовки та подання додаткових даних та/або інформації, не входить до строку проведення експертизи.

Центр має прийняти доопрацьовані заявником матеріали реєстраційного досьє протягом 3 робочих днів після звернення заявника та внести отриману інформацію до електронної бази даних.

Якщо заявник не надає Центру в установлені терміни додаткових даних та/або інформації або надає їх у неповному обсязі, а також якщо надані заявником додаткові дані та/або інформація не забезпечують відповідності матеріалів реєстраційного досьє встановленим вимогам, за винятком засвідченої копії документа, що підтверджує відповідність умов виробництва лікарського засобу вимогам до виробництва лікарських засобів в Україні (належної виробничої практики) реєстраційні матеріали знімаються з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом трьох робочих днів.

Рішення Центру про зняття матеріалів з розгляду, може бути оскаржене у встановленому законодавством порядку.

При цьому вартість проведених експертних робіт заявникові не повертаються. Надалі на бажання заявника матеріали з урахуванням зауважень Центру подаються на державну реєстрацію лікарського засобу в установленому порядку.

5. Спеціалізовану експертизу матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб здійснюють експерти з питань реєстрації Центру із залученням позаштатних експертів та консультантів. Метою спеціалізованої експертизи є складання вмотивованого висновку щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу та надання рекомендацій до затвердження інструкції для медичного застосування, тексту маркування упаковки готового лікарського засобу і методів контролю якості лікарського засобу. Рекомендовані до затвердження методи контролю якості оформлюються окремим документом (МКЯ) на підставі специфікації/методів контролю лікарського засобу, які розроблені та обґрунтовані результатами досліджень, проведених заявником (виробником). Інформація, наведена у МКЯ, має повністю відповідати інформації, яка міститься у відповідних розділах реєстраційного досьє, наданого заявником (виробником).

Під час проведення спеціалізованої експертизи матеріалів реєстраційного досьє з метою одержання повних даних щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу кожна з експертних комісій Центру може дворазово запитати у заявника необхідні матеріали, що доповнюють дані з ефективності, безпеки та якості лікарського засобу, з посиланням на номери розділів, підрозділів, пунктів, підпунктів, абзаців цього Порядку, при цьому не допускається нових запитів щодо матеріалів, які вже розглядалися експертом, за винятком випадків, коли додаткові матеріали надані не в повному обсязі. Інформація, що викладається у запитах Центру до заявника, вносяться до електронної бази даних.

Якщо заявник протягом 90 робочих днів після другого запиту Центру щодо додаткових матеріалів не надсилає цих матеріалів або не обґрунтовує інший строк надання матеріалів, або надає їх у неповному обсязі, за винятком засвідченої копії документа, що підтверджує відповідність умов виробництва лікарського засобу вимогам до виробництва лікарських засобів в Україні (належної виробничої практики), реєстраційні матеріали знімаються з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом трьох робочих днів.

При цьому вартість проведення експертних робіт заявникові не повертаються. Надалі на бажання заявника матеріали реєстраційного досьє з урахуванням зауважень Центру повторно подаються на державну реєстрацію лікарського засобу в установленому порядку.

При реєстрації лікарських засобів, які були ліцензовані Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою (див. пункт 9 розділу V цього Порядку), оригінальних лікарських засобів, зазначених у підпункті 10.1 пункту 10 розділу V цього Порядку, та лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.2 пункту 10 розділу V цього Порядку, встановлюється відповідність поданого на реєстрацію в Україні реєстраційного досьє звіту регуляторного органу (ЄМА та/або ВООЗ та/або регуляторним органом іншої країни) з оцінки лікарського засобу. Крім того підтверджується відповідність інструкції для медичного застосування, короткої характеристики (за наявності), тексту маркування упаковок готового лікарського засобу та методів контролю якості (далі – МКЯ), наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє без проведення лабораторних випробувань відповідно до додатку 17 до цього Порядку.

При цьому заявнику не надаються зауваження щодо внесення змін та виправлень у реєстраційні матеріали на ці групи лікарських засобів.

Під час проведення спеціалізованої експертизи матеріалів реєстраційного досьє Центр може направити лікарський засіб, поданий на реєстрацію, до уповноваженої(-их) лабораторії(-ій) відповідно до галузі акредитації для проведення лабораторних випробувань. Лабораторні випробування проводяться відповідно до положень додатку 17 до цього Порядку для гарантії того, що методи контролю, запропоновані заявником та наведені у матеріалах реєстраційного досьє, відтворюються.

Під час спеціалізованої експертизи, Центр забезпечує можливість для незалежного експерта, який представляє інтереси заявника, спілкування із відповідним експертом Центру по суті експертних висновків.

6. Лікарський засіб не може бути рекомендований до державної реєстрації, якщо за результатами спеціалізованої експертизи не підтвердились висновки щодо його ефективності, безпеки та якості, а саме:

лікарський засіб шкідливий для здоров'я людини (переважання ризику від застосування лікарського засобу над очікуваною користю);

склад лікарського засобу не відповідає зазначеному в матеріалах реєстраційного досьє;

матеріали реєстраційного досьє, що додаються до заяви, не відповідають вимогам цього Порядку та додатків до нього;

якщо під час проведення спеціалізованої експертизи матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб, що містить ту саму діючу речовину, що й референтний/оригінальний лікарський засіб, було виявлено, що використано або посилались на інформацію щодо ефективності та безпеки цього референтного/оригінального лікарського засобу, зареєстрованого в Україні вперше на підставі поданої в повному обсязі (повної) реєстраційної інформації, у період раніше ніж через 5 років з дня першої реєстрації референтного/оригінального лікарського засобу в Україні. Зазначена вимога не поширюється на випадки, коли заявник відповідно до закону одержав право посилатися та/або використовувати реєстраційну інформацію референтного/оригінального лікарського засобу або подав власну повну реєстраційну інформацію, що відповідає вимогам до реєстраційної інформації референтного/оригінального лікарського засобу, або в інших випадках, передбачених статтею 9 Закону України «Про лікарські засоби»;

якщо прийнятим за результатами розгляду заяви про порушення прав рішенням суду, яке набрало законної сили, встановлено, що внаслідок такої реєстрації будуть порушені захищені патентом України майнові права інтелектуальної власності, у тому числі при виробництві, використанні, продажу лікарських засобів. Відомості про факт такого порушення надаються МОЗ України та Центру.

7. Якщо заявник може довести, що у нього відсутні можливості для надання повних даних про ефективність і безпеку лікарського засобу за нормальних умов застосування з об'єктивних причин, та посилається на один з таких аргументів:

показання, при яких застосовується лікарський засіб, зустрічаються вкрай рідко, тому заявник не може, із зрозумілих причин, надати достатньо даних або

при існуючих наукових даних не може бути представлена повна інформація, або

збір такої інформації буде суперечити загальноприйнятим принципам медичної етики, –

то реєстраційне посвідчення може видаватися з урахуванням певних зобов'язань.

Ці зобов'язання можуть включати таке:

заявник повинен завершити певну програму досліджень у період часу, вказаний уповноваженим органом, результати якої мають бути основою для повторної оцінки співвідношення користь/ризик,

лікарський засіб, що подається на реєстрацію, може відпускатися тільки за рецептом та у певних випадках застосовуватися тільки під суворим медичним наглядом, можливо у лікарні, а у випадку радіофармацевтичних препаратів – кваліфікованим спеціалістом,

у інструкції для медичного застосування та будь-якій медичній інформації необхідно звертати увагу лікаря на той факт, що наявні характеристики даного лікарського засобу є певною мірою недостатніми.

заявник повинен повідомляти про побічні реакції на лікарський засіб.

За результатами експертизи реєстраційного дос'є складається експертний звіт, на підставі якого надаються вмотивовані висновки щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу. Експерти з питань реєстрації відповідних підрозділів Центру несуть персональну відповідальність за результати проведеної ними експертизи.

Результати проведених експертиз розглядаються під час засідань відповідного дорадчого органу Центру за участі голів та заступників голів робочих експертних груп відповідно до напрямків.

За результатами засідань Центру надаються рекомендації щодо складання для МОЗ України висновків про можливість державної реєстрації лікарських засобів.

8. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб видається відповідно по положень розділу VIII цього Порядку.

Після отримання реєстраційного посвідчення на готовий лікарський засіб заявник повинен виконувати таке:

включити усі взяті на себе зобов'язання, зазначені у пункті 7 цього розділу, до Плану управління ризиками;

своєчасно вносити будь-які зміни у реєстраційні матеріали на зареєстрований лікарський засіб відповідно до положень розділу VI цього Порядку. Ці зміни підлягають затвердженню наказом МОЗ України;

вносити зміни до інструкції для медичного застосування будь-якого лікарського засобу у разі отримання нових даних, включаючи приведення інструкції для медичного застосування генеричного лікарського засобу у відповідність до затвердженої інструкції для медичного застосування оригінального (референтного) лікарського засобу;

гарантувати, що інформація про лікарський засіб відповідає сучасним науковим знанням;

надавати регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу (регулярний звіт) на вимогу Центру або з такою періодичністю:

відповідно до періодичності, зазначеній у реєстраційному посвідченні при його видачі,

або

згідно із строком, зазначеним у Переліку строків подання регулярних звітів за МНН (далі – Перелік), затвердженому МОЗ України,

або

для лікарського засобу, зареєстрованого в Україні, як у першій країні світу, або вперше у будь-якій іншій країні світу - кожні 6 місяців протягом перших 2-х років (незалежно від наявності лікарського засобу в обігу), один раз на рік протягом наступних 2-х років та у подальшому – 1 раз кожні 3 роки, починаючи відлік від дати реєстрації лікарського засобу. Якщо строки надання регулярних звітів, зазначені у цьому абзаці, співпадуть із строками, вказаними у Переліку – регулярний звіт надається відповідно до строків, зазначених у Переліку;

для лікарських засобів, що були зареєстровані після набуття чинності цим наказом – регулярний звіт надається згідно зі строком, встановленим у Переліку або на бажання заявника, але не раніше встановленого законодавством строку.

9. Після закінчення терміну дії реєстраційного посвідчення готовий лікарський засіб може бути перереєстрований на підставі експертної оцінки

оновлених даних щодо співвідношення користь/ризик, проведеної Центром, за винятком випадків, коли МОЗ України приймає рішення про проведення додаткової перереєстрації через 5 років з обґрунтованих причин, пов'язаних з фармаконаглядом.

При перереєстрації готового лікарського засобу з продукції *in bulk* також продовжується термін дії реєстраційного посвідчення на продукцію *in bulk*, з якої виробляється цей лікарський засіб, за умови їх одночасної перереєстрації.

При перереєстрації будь-якого готового лікарського засобу продовжується термін дозволу на використання АФІ, який входить до складу лікарського засобу та відомості щодо якого зазначені у реєстраційному посвідченні на готовий лікарський засіб.

У разі перереєстрації МІБП, що були перекваліфіковані у категорію лікарських засобів, проводиться їх реєстрація як лікарських засобів відповідно до положень цього розділу. Для цієї групи лікарських засобів реєстраційне досьє подається у форматі, який наявний (або у форматі чотирьох частин, або у форматі ЗТД).

Під час проходження процедури перереєстрації лікарського засобу заявник може вносити зміни до матеріалів реєстраційного досьє відповідно до положень розділу VI цього Порядку. Ці процедури проходять паралельно та незалежно одна від другої.

Для проведення експертизи заявник подає до Центру:

заяву на перереєстрацію готового лікарського засобу згідно з додатком 5 до цього Порядку;

заяву про перереєстрацію АФІ згідно з додатком 4 до цього Порядку разом з переліком усіх затверджених змін у формі таблиці порівняння, включаючи дату подання, дату затвердження та короткий опис змін, затверджені в Україні МКЯ, сертифікат аналізу однієї серії АФІ.

Заява про перереєстрацію лікарського засобу подається не раніше ніж за рік, але не пізніше ніж за 90 календарних днів до закінчення строку дії реєстраційного посвідчення. У разі подання заяви після зазначеного строку перереєстрація здійснюється за процедурою нової реєстрації.

Інформація про подану заяву вноситься до електронної бази даних.

10. Проведення експертизи документів при перереєстрації включає такі етапи:

експертиза заяви з метою перевірки відповідності інформації Державному реєстру лікарських засобів України та відповідності вимогам цього Порядку;

попередня експертиза проводиться з метою перевірки комплектності наданих заявником документів у відповідності до вимог, визначених цим Порядком та додатками 15 або 16 до цього Порядку для готових лікарських засобів;

експертна оцінка співвідношення користь/ризик готового лікарського засобу, яка проводиться з метою складання вмотивованого висновку щодо підтвердження позитивного співвідношення очікуваної користі до можливого ризику при застосуванні лікарського засобу.

11. Після надходження заяви Центр протягом 7 робочих днів надає рахунок на сплату вартості експертних робіт згідно з договором, укладеним між заявником та Центром. Після оплати рахунку заявник подає комплект документів відповідно до додатка 15 до цього Порядку; для лікарських засобів, які виробляються згідно із затвердженим прописом, надається комплект документів відповідно до додатка 16 до цього Порядку.

У разі, коли заявник протягом 3 місяців з дати подання заяви не подає до Центру відповідних документів або листа (одноразово) з обґрунтуванням терміну відстрочення їх надання (не більше ніж 20 робочих днів), заява знімається з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом 3 робочих днів.

Надалі така заява може бути повторно подана до Центру у встановленому порядку.

12. Попередня експертиза починається з дати отримання комплекту документів та здійснюється протягом 14 днів. За результатами попередньої експертизи Центр надає заявнику письмову відповідь та заносить відповідну інформацію до електронної бази даних.

При негативних результатах попередньої експертизи Центр письмово повідомляє заявника про те, що надані документи не можуть бути направлені на спеціалізовану експертизу, докладно зазначивши підстави з посиланням на номери розділів, підрозділів, пунктів, підпунктів, абзаців цього Порядку, або одноразово запитує у заявника додаткові дані та/або інформацію, необхідні для

забезпечення відповідності наданих документів вимогам, встановленим цим Порядком.

Заявник має надати додаткові дані та/або інформацію згідно із зауваженнями Центру у строк до 60 робочих днів або листа з обґрунтуванням термінів, необхідних для їх доопрацювання (не більше 20 робочих днів). Ця інформація вноситься протягом 3 робочих днів до електронної бази даних.

Час, потрібний для підготовки та подання додаткових даних та/або інформації, не входить до строку проведення експертизи.

Якщо заявник протягом 60 робочих днів після запиту Центру щодо додаткових матеріалів не надсилає цих матеріалів, або не обґрунтовує інший строк надання матеріалів (не більше 20 робочих днів), або надає їх у неповному обсязі, матеріали знімаються з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом 3 робочих днів.

У разі відповідності, встановленої за результатами попередньої експертизи, комплекту документів вимогам цього Порядку та додатку 15 або додатку 16 до цього Порядку, відповідні документи направляються на експертну оцінку співвідношення користь/ризик, інструкції для медичного застосування та тексту маркування упаковок готового лікарського засобу, про що Центр письмово повідомляє заявника та вносить відповідну інформацію до електронної бази даних.

13. Експертну оцінку співвідношення користь/ризик лікарського засобу здійснюють експерти з післяреєстраційного нагляду із залученням, за необхідності, позаштатних експертів та консультантів.

Експертна оцінка співвідношення користь/ризик лікарських засобів, які були ліцензовані Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою (див. пункт 9 розділу V цього Порядку), оригінальних лікарських засобів, зазначених у підпункті 10.1 пункту 10 розділу V цього Порядку, та лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.2 пункту 10 розділу V цього Порядку, а також вакцин, анатоксинів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.3 пункту 10 розділу V цього Порядку проводиться позачергово.

Під час проведення експертної оцінки з метою одержання повних даних щодо позитивного співвідношення очікуваної користі до можливого ризику застосування лікарського засобу та даних, що містяться в інструкції для медичного застосування кожна з експертних комісій Центру може дворазово

запитати у заявника необхідні матеріали, що доповнюють дані, з посиланням на номери розділів, пунктів, підпунктів, абзаців цього Порядку. Інформація, що викладається у запитах Центру до заявника, вносяться до електронної бази даних.

Якщо заявник протягом 60 робочих днів після запиту Центру щодо додаткових матеріалів не надсилає цих матеріалів, або не обґрунтовує інший строк надання матеріалів, або надає їх у неповному обсязі, реєстраційні матеріали знімаються з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом трьох робочих днів.

При цьому вартість проведення експертних робіт заявникові не повертаються. Надалі, на бажання заявника, комплект документів з урахуванням зауважень Центру повторно подаються для перереєстрації лікарського засобу в установленому порядку.

За наявності зауважень Центру щодо внесення змін до документів на лікарський засіб, поданий на перереєстрацію, щодо безпеки його застосування, включаючи приведення інструкції для медичного застосування генеричного лікарського засобу у відповідність до інструкції для медичного застосування оригінального (референтного) лікарського засобу, допускається внесення таких змін під час перереєстрації без зупинки експертних робіт.

У такому випадку заявник надає гарантійний лист щодо сплати вартості експертних робіт щодо цих змін.

За наявності зауважень Центру про внесення змін щодо ефективності лікарського засобу до відповідних документів на лікарський засіб, поданий на перереєстрацію, ці зміни повинні бути заявлені відповідно до положень розділу VI цього Порядку після завершення процедури перереєстрації.

За результатами експертиз складаються вмотивовані висновки щодо оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу, відповідності інструкції для медичного застосування та тексту маркування упаковок готового лікарського засобу. Експерти відповідних підрозділів Центру несуть персональну відповідальність за результати проведеної ними експертизи.

14. Лікарський засіб не може бути перереєстрований, якщо під час проведення експертизи документів за результатами післяреєстраційного нагляду було встановлено, що лікарський засіб шкідливий для здоров'я людини (переважання ризику від застосування лікарського засобу над очікуваною користю).

15. Спірні питання, які виникли під час проведення експертних робіт щодо реєстрації (перереєстрації) та/або внесення змін до реєстраційних матеріалів, а також інші питання щодо обігу лікарських засобів, які відносяться до компетенції Центру, розглядаються під час засідань дорадчого органу Центру за участі голів та заступників голів робочих експертних груп відповідно до напрямків.

У разі наявності позитивних висновків за результатами експертиз реєстраційних матеріалів щодо реєстрації (перереєстрації) та/або внесення змін до реєстраційних матеріалів, Центром щотижнево складаються матеріали відповідно до пункту 1 розділу VIII цього Порядку.

16. У разі незгоди з результатами експертиз під час державної реєстрації та/або перереєстрації заявник може оскаржити рішення Центру в установленому МОЗ порядку протягом 30 робочих днів з дати його одержання. Заявник протягом 30 робочих днів після подання такого оскарження надає до Центру відповідні матеріали, що обґрунтують позицію заявника.

Центр здійснює спеціалізовану експертизу наданих заявником додаткових матеріалів у строк до 60 робочих днів з дати їх одержання та надає відповідні обґрунтовані рекомендації МОЗ України.

За бажанням заявника у обговоренні результатів експертизи реєстраційних матеріалів, проведеної Центром, може брати участь його представник у особі незалежного експерта.

17. За бажанням заявника Центр надає йому доступ до окремих розділів електронної бази даних у частині лікарських засобів, поданих на експертизу до Центру. Умови доступу заявника до окремих розділів електронної бази визначаються умовами договору на проведення експертизи, укладеного між заявником та Центром.

V. ОСНОВНІ ВИМОГИ ДО МАТЕРІАЛІВ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ

1. Матеріали реєстраційного досьє, що надаються на експертизу, повинні містити наступну інформацію.

1.1. Для державної реєстрації – відомості за структурою, наведеною у додатку 7 до цього Порядку. При підготовці реєстраційних матеріалів на готові лікарські засоби заявник має керуватися загальними вимогами до реєстраційного досьє, викладеними у додатку 8 до цього Порядку, з

урахуванням вимог розділу III цього Порядку та додатків 9, 10, 11, 12 та 13 до цього Порядку (залежно від типу лікарського засобу); для АФІ – документи, зазначені у додатку 14, структуровані згідно з додатком 7 до цього Порядку у частинах, що стосуються АФІ;

1.2. Для перереєстрації – інформацію, яка зазначена у додатку 15 до цього Порядку або у додатку 16 до цього Порядку (для лікарських засобів, які виробляються згідно із затвердженням прописом).

1.3. Для внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє – інформацію, яка зазначена у додатку 23 до цього Порядку, або інформацію, необхідну для експертизи при внесенні змін II типу з урахуванням вимог пункту 6 розділу VI цього Порядку, для змін, що потребують нової реєстрації, – інформацію, необхідну для експертизи цих змін.

2. Матеріали реєстраційного досьє оформлюються з урахуванням викладеного у додатках 18, 19, 21, 22, 26 та 27 до цього Порядку.

3. Для державної реєстрації лікарських засобів, на які відповідно до чинного законодавства України видано патент, заявник подає копію патенту або ліцензії, якою дозволяється виробництво та продаж зареєстрованого лікарського засобу, а також документ, що підтверджує чинність патенту в Україні. Заявник подає лист, в якому вказується, що права третьої сторони, захищені патентом або передані за ліцензією, не порушуються у зв'язку з реєстрацією лікарського засобу, за формою, наведеною у додатку 28 до цього Порядку.

4. У разі реєстрації АФІ визначається можливість їх використання як лікарських засобів в упаковці *in bulk* та обсяг реєстраційних матеріалів у таких випадках.

5. У разі реєстрації АФІ, які частково пройшли технологічні стадії їх переробки у готову лікарську форму (зокрема у формах грануляту, пелет, інших формах випуску), визначається обсяг додаткових матеріалів у форматі ЗТД (додаток 7 до цього Порядку) щодо підтвердження властивостей, наданих діючим речовинам внаслідок зазначеної часткової технологічної переробки, що заявлені у реєстраційних матеріалах (пролонгована або відтермінована дія, стійкість до дії шлункового соку тощо).

6. При реєстрації готового лікарського засобу специфікації на діючу речовину (розділи реєстраційного досьє 3.2.S.4 ЗТД) можуть містити додаткові показники щодо технологічних параметрів діючої речовини, що обґрунтовані

при фармацевтичній розробці (розділи реєстраційного досьє 3.2.P.2 ЗТД) та доповнюють показники специфікацій, що містяться у МКЯ на діючу речовину та/або у сертифікаті якості, виданому виробником.

7. Обсяг матеріалів реєстраційного досьє на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, визначається типом заяви (див. розділ III цього Порядку). Перелік документів для проведення експертизи матеріалів для державної реєстрації АФІ та медичних газів визначено в додатку 14 до цього Порядку.

8. Якщо лікарські засоби є гомеопатичними лікарськими засобами, що реєструються відповідно до додатку 9 до цього Порядку, або лікарськими засобами, що виробляються згідно із затвердженими МОЗ України прописами (додаток 10 до цього Порядку), заявник надає реєстраційне досьє у обсязі, визначеному у наведених додатках до цього Порядку. При цьому у разі недостатності даних для експертизи безпеки лікарського засобу Центр може запросити додаткові дані з безпеки.

9. Якщо лікарський засіб був ліцензований ЄМА за централізованою процедурою, заявник може подавати інформацію, що міститься в модулі 1 ЗТД (з перекладом на українську або російську мову) та модулі 2 ЗТД (з перекладом на українську або російську мову за необхідності), на паперовому носії. Модулі 3, 4 та 5 ЗТД заявник може подавати в електронному вигляді, а також надаються: МКЯ, текст маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, інструкція для медичного застосування лікарського засобу, а за бажанням заявника – коротка характеристика лікарського засобу. Разом з реєстраційним досьє надається офіційний звіт з оцінки лікарського засобу, складений ЄМА.

10. З метою надання необхідної медичної допомоги населенню при лікуванні соціально небезпечних хвороб (туберкульоз, ВІЛ/СНІД, вірусні гепатити), а також рідкісних та онкологічних захворювань, та у разі загрози виникнення небезпечної інфекційної хвороби або масового поширення небезпечної інфекційної хвороби з метою надання необхідної медичної профілактичної допомоги населенню при проведенні імунопрофілактики при реєстрації оригінальних лікарських засобів та лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ та включені до переліку ВООЗ прекваліфікованих лікарських засобів, можуть бути застосовані окремі вимоги до матеріалів реєстраційного досьє. Заявник може подавати інформацію, що міститься в модулі 1 ЗТД (з перекладом на українську або російську мову) та модулі 2 ЗТД (з перекладом на українську або російську мову за необхідності),

на паперовому носії. Модулі 3, 4 та 5 ЗТД заявник може подавати в електронному вигляді, а також надаються: МКЯ, текст маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, інструкція для медичного застосування лікарського засобу, а за бажанням заявника – коротка характеристика лікарського засобу для лікарських засобів, наведених у підпунктах 10.1 – 10.3 пункту 10 цього розділу.

10.1. При реєстрації оригінальних (інноваційних) лікарських засобів (молекула не представлена на ринку України) для лікування соціально небезпечних хвороб (туберкульоз, ВІЛ/СНІД, вірусні гепатити), а також лікарських засобів з оригінальною молекулою для лікування рідкісних та онкологічних захворювань, що були зареєстровані в країнах, регуляторні органи яких застосовують високі стандарти якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, зокрема: Адміністрація з харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA); Європейське агентство з медичних продуктів (EMA) (за централізованою процедурою); Агенція з терапевтичних продуктів Швейцарії (Swissmedic); Агентство з лікарських засобів та продуктів медичного призначення Японії (PMDA); Агентство з регулювання лікарських засобів та продуктів медичного призначення Великобританії (MHRA); Австралійська адміністрація лікарських засобів (TGA), крім того, необхідно надати:

1) офіційний звіт з оцінки лікарського засобу, складений регуляторним органом, завірений печаткою заявника (для фізичної особи – за наявності)/представника заявника;

2) письмове підтвердження від заявника, що заявлений на реєстрацію лікарський засіб відповідає лікарському засобу, що зареєстрований в країні, регуляторний орган якої застосовує високі стандарти якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ.

10.2. При реєстрації лікарських засобів для лікування туберкульозу або ВІЛ/СНІДу, що пройшли процедуру прекваліфікації та включені до переліку ВООЗ прекваліфікованих лікарських засобів (далі – перелік ВООЗ). При цьому поданий на реєстрацію лікарський засіб має вироблятися на виробничій дільниці, що пройшла інспектування ВООЗ у рамках програми прекваліфікації та зазначена у переліку ВООЗ; вид та розмір упаковки заявленого до реєстрації лікарського засобу зазначено в переліку ВООЗ, крім того, необхідно надати:

1) офіційний звіт ВООЗ з оцінки препарату (WHOPAS(s)), завірений печаткою заявника/представника заявника;

2) офіційний звіт ВООЗ з інспектування виробників та відділів клінічного тестування (WHOPIR(s)), завірений печаткою заявника/представника заявника;

3) офіційний лист від заявника (за затвердженою ВООЗ формою) про початок процедури державної реєстрації лікарського засобу в Україні після отримання коду доступу до офіційного сайту програми прекваліфікації ВООЗ;

4) письмове підтвердження від заявника, що заявлений на реєстрацію лікарський засіб відповідає лікарському засобу, що пройшов прекваліфікацію та внесений до офіційного переліку ВООЗ на підставі документів, зазначених у підпунктах 1 та 2 цього підпункту. При цьому лікарський засіб може реєструватися в Україні під назвою, що відрізняється від назви, під якою він зареєстрований в іншій країні або зазначений у переліку ВООЗ.

10.3. При реєстрації вакцин, анатоксинів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ та включені до переліку ВООЗ прекваліфікованих вакцин та анатоксинів. При цьому подана на реєстрацію вакцина та/чи анатоксин має вироблятися на виробничій дільниці, що пройшла інспектування ВООЗ у рамках програми прекваліфікації та зазначена у переліку ВООЗ; вид та розмір упаковки заявленої до реєстрації вакцини та/чи анатоксину зазначено в переліку ВООЗ, крім того, необхідно надати:

1) офіційний звіт ВООЗ з оцінки препарату (WHOPAR(s)), завірений печаткою заявника/представника заявника;

2) офіційний звіт ВООЗ з інспектування виробників та відділів клінічного тестування (WHOPIR(s)), завірений печаткою заявника/представника заявника;

3) сертифікат контролю на серію, виданий національним контролюючим органом країни-виробника вакцини та/чи анатоксину;

4) сумарний протокол виробника на три послідовні кінцеві серії, які виготовлені з трьох послідовних серій *in bulk* вакцини та/чи анатоксину;

5) інформацію щодо Vaccine Vial Monitor (VVM) або інших засобів контролю умов дотримання холодового ланцюга (зокрема, термоіндикатори);

6) офіційний лист від заявника (за затвердженою ВООЗ формою) про початок процедури державної реєстрації вакцини та/чи анатоксину в Україні після отримання коду доступу до офіційного сайту програми прекваліфікації ВООЗ;

7) письмове підтвердження від заявника, що заявлена на реєстрацію вакцина та/чи анатоксин відповідають таким, що пройшли прекваліфікацію та внесені до офіційного переліку ВООЗ на підставі документів, зазначених у підпунктах 1 та 2 цього підпункту.

Такі вакцини та/чи анатоксини реєструються на виконання окремого наказу МОЗ України для забезпечення швидкого реагування у разі загрози виникнення небезпечної інфекційної хвороби або масового поширення небезпечної інфекційної хвороби з метою надання необхідної медичної профілактичної допомоги населенню при проведенні імунопрофілактики.

При реєстрації лікарських засобів, визначених у пунктах 10.1 – 10.3 пункту 10 цього розділу, реєстраційні матеріали розглядаються позачергово.

11. Матеріали реєстраційного досьє подаються до Центру відповідно до типу заяви у 3-х примірниках. За погодженням з Центром заявник може подавати окремі частини реєстраційного досьє на електронному носії.

Матеріали реєстраційного досьє, а також додаткові дані та/або інформація, необхідні для забезпечення відповідності матеріалів реєстраційного досьє, подаються у вигляді сформованих томів. За обсягом кожний том не повинен перевищувати 250 аркушів.

Матеріали реєстраційного досьє подаються українською, або російською, або англійською мовою.

VI. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРТИЗИ МАТЕРІАЛІВ ПРО ВНЕСЕННЯ ЗМІН ДО МАТЕРІАЛІВ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1. Проведенню експертизи за бажанням заявника передуює надання Центром безкоштовних консультацій з питань внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб.

2. Заявник зобов'язаний повідомити Центр про будь-які зміни, наведені у додатку 23 до цього Порядку та в підпунктах 2.2 – 2.4 цього пункту, щодо зареєстрованого лікарського засобу з наданням інформації про причини цих змін та їх можливий вплив на ефективність, безпеку, якість лікарського засобу і внести відповідні зміни до матеріалів реєстраційного досьє. Заявник не зупиняє внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє відповідно до положень цього розділу також коли лікарський засіб проходить процедуру перереєстрації. Ці процедури проходять паралельно та незалежно одна від одної.

У разі необхідності внесення до інструкції для медичного застосування лікарського засобу змін щодо безпеки заявник повідомляє про це Центр у будь-який спосіб та подає заяву на внесення змін не пізніше ніж через 60 календарних днів з дати отримання інформації щодо необхідності внесення таких змін.

2.1. За характером зміни класифікують на:

зміни типу ІА – незначні зміни, що виявляють незначний вплив або не виявляють впливу на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу та стосуються внесення поправок до змісту матеріалів реєстраційного досьє, поданих на момент прийняття рішення про реєстрацію лікарського засобу, і не потребують його нової реєстрації;

зміни типу ІБ – незначні зміни, які не можуть бути змінами типу ІА та типу ІІ і не потребують нової реєстрації;

зміни типу ІІ – будь-які зміни до матеріалів реєстраційного досьє, що не потребують нової реєстрації лікарського засобу та можуть виявляти значний вплив на його якість, безпеку та ефективність, але не можуть розглядатися як зміни типу ІА та ІБ.

2.2. Термінові зміни, що стосуються безпеки лікарського засобу, – термінові обмеження, пов'язані з безпекою використання лікарського засобу, які впроваджуються заявником у разі виявлення ризику для здоров'я людини при застосуванні зареєстрованого лікарського засобу. Про кожну причину, характер і дату передбачуваного введення в дію термінових обмежень заявник повідомляє негайно Центр. У разі якщо протягом 24 годин з моменту отримання такої інформації в Центру не виникає заперечень, заявник вводить у дію ці термінові обмеження і одночасно не пізніше ніж через 48 годин від моменту прийняття рішення щодо введення термінових змін подає заяву на внесення таких змін разом із документами, що їх підтверджують, згідно з цим Порядком.

У разі якщо заявнику стало відомо про виявлені небезпечні властивості лікарського засобу для здоров'я або життя людини, що стали підставою для прийняття заявником рішення про введення обмежень до його застосування, заявник повідомляє Центр у будь-який спосіб та подає заяву на внесення, пов'язаних з виявленими проблемами з безпеки, разом з відповідними документами щодо цих виявлених проблем з безпеки негайно, але не пізніше ніж протягом 15 календарних днів від дати отримання цієї інформації.

Запропоновані зміни затверджуються відповідним наказом МОЗ України, після чого лікарський засіб має застосовуватись відповідно до зміненої інструкції для медичного застосування.

У разі якщо Центр отримав обґрунтовану інформацію про виявлені небезпечні властивості лікарського засобу для здоров'я або життя людини, що стали підставою для прийняття відповідного рішення про введення обмежень для застосування лікарського засобу в установленому законодавством порядку, Центр повідомляє про це заявника у будь-який спосіб негайно, але не пізніше ніж протягом 15 календарних днів з дати прийняття такого рішення.

У разі згоди заявника з прийнятим рішенням він повинен негайно, але не пізніше ніж протягом 15 календарних днів з дати отримання цієї інформації подати до Центру заяву про внесення змін щодо безпеки лікарського засобу разом із документами, що їх підтверджують. Запропоновані зміни затверджуються відповідним наказом МОЗ України, після чого лікарський засіб повинен застосовуватись відповідно до зміненої інструкції для медичного застосування.

У разі незгоди заявника з прийнятим рішенням та його відмови від унесення змін щодо безпеки лікарського засобу до матеріалів реєстраційного досьє без наданих обґрунтувань або відсутності його реагування стосовно цього рішення, МОЗ України приймає рішення про анулювання або припинення дії реєстраційного посвідчення у порядку, визначеному чинним законодавством.

У разі якщо 15-й календарний день припадає на вихідний або святковий день, інформація повинна бути надана в перший після нього робочий день.

2.3. Зміна заявника (власника реєстраційного посвідчення) належить до процедури передачі прав власності на зареєстрований лікарський засіб від затвердженого заявника (власника реєстраційного посвідчення) іншій юридичній/фізичній особі – новому заявнику (правонаступнику). Зміна назви та/або адреси заявника не вважається зміною заявника, коли заявник залишається тією ж самою фізичною/юридичною особою. При зміні власника реєстраційного посвідчення видається вкладка до реєстраційного посвідчення без продовження терміну його дії із зазначенням нового заявника.

Якщо зміна заявника (власника реєстраційного посвідчення) стосується декількох зареєстрованих лікарських засобів, то для кожного реєстраційного посвідчення необхідно подавати окрему заяву.

2.4. Технічна помилка – невідповідності, допущені у затверджених при реєстрації документах. Це не потребує проведення експертизи експертами з питань реєстрації Центру та виявляється при порівнянні затверджених при реєстрації документів з матеріалами реєстраційного дос'є заявника. До технічних помилок належать:

1) помилки, пов'язані з орфографічними та/або граматичними помилками, в тому числі з транслітерацією;

2) помилки, пов'язані з некоректним перекладом на українську та/або іншу мову адміністративних даних, таких як форма власності, найменування, місцезнаходження заявника/виробника лікарського засобу;

3) невідповідність у МКЯ, тексті маркування первинної та вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, короткій характеристиці лікарського засобу, інструкції для медичного застосування лікарського засобу;

4) помилки у МКЯ, пов'язані з перекладом або перенесенням інформації щодо:

назви, кількісного та якісного складу лікарського засобу та/або пакувальних матеріалів, терміну придатності, умов зберігання, найменування та місцезнаходження виробника/заявника тощо;

помилки у специфікації та/або методах контролю, зокрема цифрові, та помилки, пов'язані з перекладом; помилки в розрахункових формулах, що виникли при скороченні розгорнутих формул;

помилки при посиланні на загальні статті та монографії фармакопеї, нормативні документи за умови, що основна інформація розділу містить вищезазначені посилання;

5) невідповідність інформації (різночитання) у межах одного документа;

6) орфографічні та/або граматичні помилки у короткій характеристиці лікарського засобу та інструкції для медичного застосування лікарського засобу за умови, що вони не впливають на зміст;

7) наявність розбіжностей у короткій характеристиці лікарського засобу та інструкції для медичного застосування лікарського засобу, які були затверджені одночасно, щодо викладення інформації, яка стосується медичного застосування лікарського засобу; зазначення доз препарату в одиницях лікарської форми, детальніше викладення інформації в одному з документів;

8) внесення до затверджених під час реєстрації лікарського засобу документів назви лікарського засобу або МНН за умови, що така інформація наявна хоча б в одному з таких документів;

9) орфографічні та/або граматичні помилки у реєстраційному посвідченні на лікарський засіб; наявність розбіжностей між інформацією, наведеною у реєстраційному посвідченні на лікарський засіб, та в затверджених короткій характеристиці, та/або інструкції для медичного застосування та/або МКЯ.

Виправлення технічної помилки, за винятком зазначених у підпункті 9 цього підпункту, затверджується відповідним наказом МОЗ України. Щодо помилок, зазначених підпункті 9 цього підпункту, виправлене реєстраційне посвідчення надається на візування до МОЗ України.

3. Зміни, що потребують нової реєстрації лікарського засобу:

3.1. Зміни діючих речовин:

1) заміна діючої речовини на іншу сіль, ефір, похідну тощо за умови, що характеристики, які визначають співвідношення користь/ризик, суттєво не відрізняються від зареєстрованих, або використання інших ізомерів, або зміна ізомерного складу, або незначні зміни молекулярної структури речовин біологічного походження, за винятком зміни у діючій речовині вакцин для профілактики грипу;

2) зміна вектора, який використовується для виробництва антигену або вихідного матеріалу, включаючи новий головний банк клітин від іншого джерела, якщо характеристики, які визначають співвідношення користь/ризик, суттєво не відрізняються від зареєстрованих;

3) новий ліганд або механізм з'єднання для радіофармацевтичного лікарського засобу, якщо характеристики, які визначають співвідношення користь/ризик, суттєво не відрізняються від зареєстрованих;

4) застосування інших екстрагентів або співвідношення рослинна лікарська сировина/рослинний препарат для рослинного лікарського засобу, якщо характеристики, які визначають співвідношення користь/ризик, суттєво не відрізняються від зареєстрованих.

3.2. Зміни сили дії, лікарської форми та способу застосування:

1) зміна біодоступності;

- 2) зміна фармакокінетики;
- 3) зміна або введення додаткового дозування лікарського засобу (додаткова доза);
- 4) зміна або додання нової лікарської форми;
- 5) зміна або додання нового шляху введення (для парентеральних форм у зв'язку з відмінностями в ефективності та безпеці лікарського засобу при внутрішньоартеріальному, внутрішньовенному, внутрішньом'язовому та інших шляхах введення).

При таких змінах заявник разом з обґрунтуванням потреби внесення змін подає до Центру відповідні розділи матеріалів реєстраційного дос'є, які обґрунтовують указані зміни і є достатніми для експертизи лікарського засобу. Експертиза реєстраційних матеріалів при внесенні змін, що потребують нової реєстрації, проводиться відповідно до положень розділу IV цього Порядку як для первинної реєстрації лікарського засобу. Після затвердження змін, що потребують нової реєстрації, заявнику видається або окреме реєстраційне посвідчення або вкладка до існуючого реєстраційного посвідчення, залежно від типу внесених змін.

4. Експертизі підлягає кожна конкретна зміна, навіть за умови одночасного їх внесення.

Для проведення експертизи матеріалів про внесення змін заявник подає до Центру:

- для змін типу ІА, ІБ або ІІ – заяву згідно з додатком 6 до цього Порядку;
- для зміни заявника (власника реєстраційного посвідчення) – заяву згідно з додатком 6 до цього Порядку разом із супровідним листом щодо передачі права власності на зареєстрований лікарський засіб (підписаний затвердженням заявником, який передає права власності);
- для змін, що потребують нової реєстрації, – заяву згідно з додатком 1 до цього Порядку;
- для виправлення технічної помилки – лист у довільній формі, у якому зазначені помилка та обґрунтування її виправлення.

До заяви додаються:

копія чинного реєстраційного посвідчення;

підтвердження затвердження запропонованих змін уповноваженим органом країни виробника/заявника або іншої країни, на ринку якої розміщений цей лікарський засіб, або обґрунтування щодо відсутності відповідного документа.

Інформація про подану заяву вноситься до електронної бази даних.

Після надходження заяви Центр протягом 7 робочих днів надає рахунок на сплату згідно з договором між заявником та Центром. Заявник здійснює оплату та подає до Центру матеріали реєстраційного досьє, що обґрунтовують запропоновані зміни. Центр приймає матеріали реєстраційного досьє у строк, що не перевищує 7 робочих днів з дати звернення заявника.

У разі ненадання заявником матеріалів реєстраційного досьє або листа (одноразово) з обґрунтуванням терміну відстрочення їх надання (не більше ніж на 20 робочих днів) протягом 3 місяців, заява знімається з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом трьох робочих днів.

При цьому вартість проведення експертних робіт заявнику не повертається.

Надалі така заява може бути подана за процедурою, установлену цим Порядком. Відповідна інформація вноситься до електронної бази даних.

5. У разі внесення змін типу ІА або ІБ до реєстраційного досьє одного лікарського засобу заява повинна стосуватися лише однієї зміни типу ІА або ІБ. У разі одночасного внесення декількох змін типу ІА або ІБ окрема заява подається щодо кожної зміни, яка повинна містити посилання на інші заяви про внесення змін.

У разі якщо зміна типу ІА призводить до інших послідовних змін типу ІА, одна заява може включати всі послідовні зміни разом з описом відповідностей між такими послідовними змінами типу ІА.

У разі якщо зміна типу ІБ призводить до інших послідовних змін типу ІА або ІБ, одна заява може включати всі послідовні зміни разом з описом відповідностей між такими послідовними змінами типу ІА або ІБ.

Якщо зміни потребують послідовної перевірки короткої характеристики, інструкції для медичного застосування лікарського засобу, МКЯ, тексту

маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, це вважається частиною змін.

6. У разі внесення значних змін типу II заява повинна стосуватися лише однієї зміни типу II. Якщо необхідно внести декілька змін типу II, окрема заява повинна подаватися щодо кожної зміни; кожна така заява повинна містити посилання на іншу заяву.

У разі якщо зміна типу II призводить до інших послідовних змін типу II, одна заява може включати всі послідовні зміни разом з описом відповідностей між такими послідовними змінами типу II.

Якщо зміни потребують послідовної перевірки короткої характеристики, інструкції для медичного застосування, МКЯ, тексту маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок, це вважається частиною змін.

7. У разі відсутності класифікації запропонованих змін у додатку 23 до цього Порядку, ця зміна зазначається як підпункт «інші зміни» у відповідному пункті заяви (додаток 6 до Порядку).

8. Зміни, у тому числі й «інші зміни», за класифікацією можуть бути як зміни типу IA, IB, так і зміни II типу.

8.1. До змін типу IA відносять:

1) зміни виключно адміністративного характеру:

зміна найменування та/або місцезнаходження заявника (власника реєстраційного посвідчення);

зміна найменування та/або місцезнаходження виробника готового лікарського засобу;

зміна найменування та/або місцезнаходження виробника АФІ;

2) виключення будь-якої виробничої ділянки для таких стадій виробництва готового лікарського засобу: виробництво АФІ, виробництво проміжного продукту чи готового лікарського засобу, пакування, випуск серії, контроль серії;

3) зміни, пов'язані зі змінами у затвердженому фізико-хімічному методі аналізу, за умови, що не змінюється сама методика (наприклад, змінюється довжина хроматографічної колонки, але не її тип), проведена валідація

зміненого методу контролю, яка показує відповідність попередньому методу, та не змінюються межі, встановлені у специфікації;

4) зміни, пов'язані зі змінами у специфікації АФІ або допоміжної речовини, у зв'язку зі змінами у ДФУ або Європейській фармакопеї, або іншій фармакопеї і стосуються виключно приведення у відповідність з цими фармакопеями;

5) зміни в пакувальному матеріалі лікарського засобу, що не контактує безпосередньо з лікарським засобом та не впливає на доставку, застосування, безпеку або стабільність лікарського засобу;

6) зміни у специфікаціях на лікарський засіб, АФІ або діючу речовину, вихідні матеріали, проміжні продукти, допоміжні речовини, що призводять до звуження меж, за умови, що нові параметри залишаються у рамках заявленого діапазону та не є результатом непередбачених обставин у процесі виробництва.

8.2 До змін типу II відносять:

1) зміни, пов'язані з введенням нового показання до застосування або змінами вже існуючого;

2) значні зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, зокрема, на підставі нових відомостей щодо якості, результатів доклінічних досліджень та клінічних випробувань, нових повідомлень про безпеку лікарського засобу, включаючи термінові зміни, що стосуються безпеки;

3) зміни, пов'язані зі змінами поза діапазоном затверджених специфікацій, меж та критеріїв прийнятності, якщо це не пов'язано із приведенням у відповідність з вимогами ДФУ чи Європейської фармакопеї;

4) зміни, що стосуються суттєвих змін у виробничому процесі, складі лікарського засобу, специфікаціях, складі домішок у АФІ або діючій речовині чи готового лікарського засобу і можуть мати істотний вплив на його якість, безпеку та ефективність;

5) зміни, пов'язані зі змінами у виробничому процесі або дільниці для виробництва АФІ або діючої речовини біологічного походження;

6) зміни, пов'язані з введенням нового проектного простору або розширенням затвердженого, який був розроблений відповідно до Європейських та міжнародних наукових керівництв;

7) зміни, пов'язані зі змінами у діючій речовині сезонної, передпандемічної або пандемічної вакцини проти грипу людини.

8.3. До змін типу ІБ відносять незначні зміни, які не можуть бути змінами типу ІА та типу ІІ і не потребують нової реєстрації.

9. Експертиза пропозицій щодо внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє проводиться у Центрі після отримання матеріалів реєстраційного досьє, що підтверджують запропоновані зміни, та оплати її вартості, установлені договором між заявником та Центром.

Експерта пропозицій щодо внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє лікарських засобів, які були ліцензовані Європейським агентством з лікарських засобів (ЄМА) за централізованою процедурою (див. пункт 9 розділу V цього Порядку), оригінальних лікарських засобів, зазначених у підпункті 10.1 пункту 10 розділу V цього Порядку, та лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.2 пункту 10 розділу V цього Порядку, а також вакцин, анатоксинів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.3 пункту 10 розділу V цього Порядку проводиться позачергово.

10. При внесенні змін типу ІА, ІБ до Центру на експертизу подаються матеріали згідно з додатком 23 до цього Порядку.

Якщо заявник вносить зміни типу ІА до матеріалів реєстраційного досьє, то за бажанням заявника, заява про внесення змін подається до Центру не пізніше, ніж за 12 місяців після впровадження заявником цих змін. Це не стосується змін типу ІА_{нп} (зміни типу ІА з негайним повідомленням). Для цих змін заявник повинен подати заяву до Центру негайно після їх впровадження із зазначення дати.

Для змін типу ІБ заявник повинен подавати заяву до Центру про внесення змін перед їх впровадженням.

При внесенні змін ІІ типу заявник повинен надати Центру:

матеріали, які обґрунтовують внесення змін;

відповідні матеріали, що стосуються поданих змін;

доповнені або оновлені існуючі експертні звіти (огляди, висновки) з урахуванням змін (за необхідності);

якщо зміни призводять до змін у МКЯ, тексті маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, інструкції для медичного застосування, надаються примірники цих документів для затвердження, викладені згідно з вимогами додатків 26 та 20 до цього Порядку, відповідно.

У разі внесення змін в інструкцію для медичного застосування, які не стосуються та не впливають на клінічну інформацію (назва лікарського засобу, склад, лікарська форма, основні фізико-хімічні властивості, виробник, місцезнаходження, умови зберігання, термін придатності тощо), у складі інших матеріалів реєстраційного дос'є разом із заявою заявник подає зміни до інструкції для медичного застосування лікарського засобу за формою, наведеною у додатку 24 до цього Порядку.

За бажанням заявника матеріали реєстраційного дос'є можуть подаватися у вигляді змін до певних розділів реєстраційного дос'є у форматі ЗТД.

11. При внесенні змін II типу до реєстраційних матеріалів для сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцин для профілактики грипу заявник повинен надати Центру:

заповнену форму заяви про внесення змін;

оновлену версію або доповнення до розділу з якості, доклінічних оглядів і клінічних оглядів (за наявності);

супровідні дані щодо запропонованої(-их) зміни(-н);

оновлену інформацію про вакцину, що представлена у певних розділах реєстраційного дос'є у форматі ЗТД;

примірники змін до МКЯ, тексту маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, інструкції для медичного застосування для затвердження, викладені згідно з додатками 26 та 20 до цього Порядку, відповідно.

12. При зміні заявника (власника реєстраційного посвідчення) новий заявник (правонаступник) повинен надати до Центру документи, перелік яких наведено у додатку 25 до цього Порядку.

13. Експертиза матеріалів про внесення змін складається з таких етапів:

попередня експертиза матеріалів реєстраційного досьє, метою якої є перевірка їх відповідності заявленому типу змін, яка триває 14 робочих днів з дати їх надходження до Центру;

спеціалізована експертиза матеріалів реєстраційного досьє про внесення змін.

Розгляд виправлення технічних помилок здійснюється у рамках попередньої експертизи (протягом 20 днів з дати надання заявником листа-звернення та необхідних документів, що їх обґрунтовують) шляхом порівняння виправлених матеріалів реєстраційного досьє з матеріалами оригінального реєстраційного досьє заявника. У випадках, зазначених у підпунктах 3, 4, 5, 6, 7 підпункту 2.4 пункту 2 цього розділу здійснюється спеціалізована експертиза наданих матеріалів.

14. У разі відповідності матеріалів реєстраційного досьє лікарського засобу заявленому типу змін, що було встановлено за результатами попередньої експертизи матеріалів реєстраційного досьє, вони направляються на спеціалізовану експертизу, а у разі виправлення технічних помилок Центром надаються рекомендації МОЗ України щодо затвердження таких виправлень, про що Центр письмово повідомляє заявника та вносить відповідну інформацію до електронної бази даних.

15. У разі невідповідності матеріалів реєстраційного досьє лікарського засобу заявленому типу змін, що було встановлено за результатами попередньої експертизи матеріалів реєстраційного досьє, Центр повідомляє про це заявника письмово і надає відповідне обґрунтування з посиланням на номери розділів, підрозділів, пунктів, підпунктів, абзаців цього Порядку або одноразово запитує у заявника додаткові дані та/або інформацію, необхідні для забезпечення відповідності наданих матеріалів реєстраційного досьє вимогам. Відповідна інформація вноситься до електронної бази даних.

Заявник має надати додаткові дані та/або інформацію згідно із зауваженнями Центру, або листа з обґрунтуванням термінів, необхідних для їх доопрацювання, у строк до 30 робочих днів. Час, потрібний для доопрацювання, не входить до строку проведення експертизи. Центр має прийняти доопрацьовані матеріали протягом 3 робочих днів після звернення заявника. Відповідна інформація вноситься до електронної бази даних.

Якщо заявник не надає Центру додаткових даних та/або інформації, а також якщо надані заявником додаткові дані та/або інформація не забезпечують

відповідності матеріалів реєстраційного досьє встановленим вимогам, реєстраційні матеріали знімаються з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом трьох робочих днів.

При цьому вартість проведення експертних робіт заявнику не повертається. Відповідна інформація вноситься до електронної бази даних.

Надалі на бажання заявника матеріали про внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє протягом дії реєстраційного посвідчення з урахуванням зауважень Центру подаються в установленому порядку.

16. Під час проведення спеціалізованої експертизи матеріалів реєстраційного досьє про внесення змін з метою одержання додаткових даних щодо впливу змін на ефективність, безпеку та якість лікарського засобу кожна експертна комісія Центру може одноразово запитати у заявника додаткові дані та/або інформацію з посиланням на номери розділів, пунктів, підпунктів, абзаців цього Порядку. Час, потрібний для їх підготовки, не входить до строку проведення експертних робіт.

Після отримання запитаних додаткових даних та/або інформації Центр здійснює їх експертизу у строк, що не перевищує 30 робочих днів від дати отримання Центром додаткових матеріалів. Цей термін не входить до загального терміну експертизи.

У разі невідповідності наданих матеріалів встановленим вимогам реєстраційні матеріали знімаються з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом трьох робочих днів. Відповідна інформація вноситься до електронної бази даних.

Якщо під час проведення експертизи реєстраційних матеріалів про внесення змін виникає потреба внесення додаткових змін, допускається відстрочення оплати вартості експертизи цих змін без зупинки експертних робіт шляхом надання гарантійного листа щодо сплати до закінчення терміну проведення експертизи відповідних рахунків.

Якщо заявник протягом 60 робочих днів не надсилає запитаних додаткових даних та/або інформації або листа з обґрунтуванням строків, необхідних для їх підготовки, або надає їх у неповному обсязі, матеріали знімаються з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом 3 робочих днів. Відповідна інформація вноситься до електронної бази даних.

При цьому вартість проведення експертних робіт заявнику не повертається. Надалі на бажання заявника матеріали про внесення змін можуть бути подані в установленому порядку.

17. За результатами експертизи Центр складає висновки щодо внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє або змін, що потребують нової реєстрації лікарського засобу, враховуючи при цьому строк, зазначений заявником у заяві, протягом якого заявлені зміни мають бути введені в дію (імплементацийний період).

Відповідна інформація вноситься до електронної бази даних.

У разі, якщо зміни стосуються інструкції для медичного застосування лікарського засобу, МКЯ, тексту маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, Центр також рекомендує МОЗ України до затвердження оновлену інструкцію для медичного застосування або зміни до інструкції, зміни до МКЯ, зміни до тексту маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу (за необхідності).

18. У разі незгоди з рекомендаціями Центру за результатами експертизи щодо змін, які потребують нової реєстрації, заявник може оскаржити це рішення в установленому МОЗ України порядку протягом 30 робочих днів з дати його одержання. Відповідні матеріали для обґрунтування оскарження мають бути надані заявником до Центру протягом 30 робочих днів після подання такого оскарження.

Центр здійснює експертизу наданих заявником матеріалів у строк до 60 робочих днів з дати їх одержання та надає відповідні обґрунтовані рекомендації МОЗ України.

19. Термін введення змін (імплементацийний період) не повинен перевищувати 6 місяців з дати затвердження зміни наказом МОЗ України, якщо не обґрунтовано інше. Це не стосується термінових змін з безпеки лікарського засобу.

VII. СТРОКИ ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРТИЗИ

1. Не більше 210 робочих днів, починаючи з дати офіційного надходження до Центру матеріалів реєстраційного досьє на державну реєстрацію, триває експертиза матеріалів щодо лікарського засобу, який подається на державну

реєстрацію за повною незалежною заявою (автономною заявою), а також щодо МІБП, поданого на державну реєстрацію та біосиміляри.

Не більше 45 робочих днів, починаючи з дати офіційного надходження до Центру матеріалів реєстраційного досьє, триває експертиза матеріалів щодо лікарських засобів, зазначених у пункті 9 та підпунктах 10.1 – 10.3 пункту 10 розділу V цього Порядку.

2. Не більше 90 робочих днів, починаючи з дати офіційного надходження до Центру матеріалів реєстраційного досьє, триває експертиза матеріалів щодо:

лікарських засобів, які подаються на державну реєстрацію відповідно до інших типів заяв, визначених у розділі III Порядку;

лікарських засобів, що подаються на перереєстрацію;

АФІ, що подаються на реєстрацію;

лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами;

змін, що потребують нової реєстрації;

перекваліфікованих у категорію лікарських засобів МІБП при реєстрації їх як лікарських засобів.

3. Не більше 60 робочих днів після надходження до Центру відповідних матеріалів триває експертиза матеріалів про внесення змін до реєстраційного досьє на лікарський засіб.

Цей період може бути скорочений через терміновість питання, якщо зміни стосуються безпеки застосування лікарського засобу.

Не більше 45 робочих днів після надходження до Центру відповідних матеріалів реєстраційного досьє при змінах для сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцин для профілактики грипу, а також перевірка матеріалів у разі внесення технічної помилки.

Не більше 20 робочих днів після надходження до Центру відповідних матеріалів триває експертиза за процедурами:

виправлення технічної помилки;

перереєстрації АФІ.

4. Датою завершення експертизи матеріалів реєстраційного досьє, зазначених у пунктах 1 – 3 цього розділу, вважається дата підписання керівником Центру висновків експертів з питань реєстрації за результатами проведеної експертизи, а саме:

вмотивованих висновків щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу та рекомендацій щодо його державної реєстрації;

рекомендацій щодо відмови у державній реєстрації;

вмотивованих висновків щодо оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу та рекомендацій щодо його перереєстрації;

рекомендацій щодо відмови у перереєстрації;

висновків щодо внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє чи нової реєстрації лікарського засобу в установленому порядку;

рекомендацій щодо відмови у внесенні змін до матеріалів реєстраційного досьє протягом дії реєстраційного посвідчення на лікарській засіб.

5. До строків експертних робіт, зазначених у пунктах 1 – 3 цього розділу, не входить час, коли матеріали були на доопрацюванні в заявника, час, необхідний на отримання відповідей від третіх осіб (у т.ч. – уповноважених органів України та/або інших країн) на запити Центру, пов'язані із проведенням експертизи, а також час проведення лабораторних випробувань.

VIII. ПОРЯДОК ПІДГОТОВКИ НАКАЗУ МОЗ УКРАЇНИ ТА ВИДАЧІ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ (ВКЛАДКИ ДО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ) НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1. У разі складання умотивованих позитивних висновків щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу (далі – позитивні висновки) Центр протягом 5 робочих днів готує та надає заявнику для редакційного узгодження проекти таких документів:

при державній реєстрації лікарського засобу – реєстраційного посвідчення, інструкції для медичного застосування лікарського засобу та короткої характеристики лікарського засобу (за наявності), МКЯ, тексту маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу;

при перереєстрації лікарського засобу – реєстраційного посвідчення, інструкції для медичного застосування лікарського засобу та короткої

характеристики лікарського засобу (за наявності), тексту маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу;

при внесенні змін до матеріалів реєстраційного досьє протягом дії реєстраційного посвідчення на лікарській засіб – вкладки до реєстраційного посвідчення або нового реєстраційного посвідчення (для певних змін, що потребують нової реєстрації), змін (за наявності) до інструкції для медичного застосування лікарського засобу та короткої характеристики лікарського засобу (за наявності), змін (за наявності) до МКЯ, змін (за наявності) до тексту маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу.

Інформація про видачу заявнику для редакційного узгодження проектів документів вноситься до єдиної електронної бази даних.

Якщо заявник не узгоджує редакцію проектів документів протягом 15 робочих днів та не надає лист з обґрунтуванням затримки узгодження (не більше 30 робочих днів), Центр передає ці документи до МОЗ України.

Час, необхідний для узгодження заявником редакції проектів документів, не входить до терміну проведення експертизи матеріалів реєстраційного досьє.

2. Після узгодження з заявником проектів реєстраційних документів Центр протягом 5 робочих днів формує проект наказу МОЗ України «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів» (далі – проект наказу МОЗ України), який включає в себе Переліки лікарських засобів, які пропонуються до державної реєстрації (перереєстрації) або внесення змін до реєстраційних матеріалів (далі – Переліки), комплектує (за наявності, відповідно до процедури) позитивні висновки контрольними примірниками (із штампом Центру «контрольний примірник») документів, зазначених у другому та третьому абзацах пункту 1 цього розділу, та передає їх разом з проектом наказу МОЗ України (у паперовому вигляді та на електронному носії), супровідним листом до МОЗ України.

Інформація про направлення до МОЗ України проекту наказу МОЗ України з позитивними висновками щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу вноситься Центром до єдиної електронної бази даних.

3. У разі наявності підстав для відмови у державній реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу або у внесенні змін до реєстраційних документів Центр готує умотивований висновок з відповідним рекомендаціями

(далі – негативний висновок) та включає лікарський засіб в проект наказу МОЗ України окремим додатком.

4. Інформація щодо дати передачі до МОЗ України позитивних або негативних висновків до проекту наказу МОЗ України, включаючи Переліки, розміщуються на офіційному веб-сайті Центру у день їх передачі.

Проект наказу, направлений Центром, погоджується та затверджується МОЗ в установленому порядку.

У разі виявлення обґрунтованих підстав для перевірки проходження експертизи реєстраційних матеріалів окремих лікарських засобів наведених у проекті наказу, МОЗ у термін, встановлений для погодження та затвердження цього проекту, вилучає позиції цих лікарських засобів з наведенням обґрунтованих підстав щодо такого вилучення. Ця норма не стосується редакційних правок у текстах висновків та/або проекту наказу.

5. Рішенням про державну реєстрацію затверджуються МКЯ на лікарський засіб, текст маркування первинної та вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, інструкція для медичного застосування лікарського засобу, коротка характеристика лікарського засобу (за наявності).

6. Рішенням про державну перереєстрацію затверджуються текст готового лікарського засобу первинної та вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, інструкція для медичного застосування лікарського засобу, коротка характеристика лікарського засобу (за наявності).

7. Рішенням про внесення змін до реєстраційних матеріалів затверджуються зміни до МКЯ (за наявності), зміни до інструкції для медичного застосування (за наявності), зміни до тексту маркування первинної та/або вторинної упаковок готового лікарського засобу (за наявності).

8. У разі проведення процедури реєстрації лікарському засобу присвоюється реєстраційний номер, який у тижневий термін вноситься до Державного реєстру лікарських засобів та міжвідомчої бази даних про зареєстровані в Україні лікарські засоби, а також заноситься інформація щодо можливості рекламування лікарського засобу. До Державного реєстру також вносяться відомості щодо АФІ, який входить до складу зареєстрованого лікарського засобу. Ці відомості включають торгіву (або патентовану) назву АФІ (за наявності), МНН, технологічну форму (форму випуску), назву та адресу виробника.

9. Протягом 3 робочих днів після прийняття МОЗ України рішення про державну реєстрацію лікарського засобу, перереєстрацію або про внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє протягом дії реєстраційного посвідчення (або у відмові заявленої процедури) Центр листом інформує заявника про прийняте рішення, готує оригінали реєстраційних посвідчень (вкладок до реєстраційних посвідчень), листи щодо внесення змін до реєстраційних посвідчень (якщо зміни не стосуються реєстраційного посвідчення) або листи щодо відмови.

10. Оригінали реєстраційного посвідчення (вкладки до реєстраційного посвідчення) протягом 3 робочих днів з дати їх отримання підписуються уповноваженою особою МОЗ України та засвідчується печаткою.

11. Реєстраційне посвідчення із зазначенням строку, протягом якого лікарський засіб дозволяється до медичного застосування в Україні (вкладка до реєстраційного посвідчення) разом із затвердженими МОЗ України реєстраційними документами (інструкцією для медичного застосування лікарського засобу або змінами до неї, короткою характеристикою лікарського засобу (за наявності на бажання заявника); МКЯ або змінами до них (за наявності), текстом маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу видається Центром заявнику за наявності доручення на отримання зазначених документів та документу, що підтверджує сплату реєстраційного збору.

ІХ. ПОРЯДОК РОЗРАХУНКІВ

1. Оплаті підлягають попередня експертиза та спеціалізована експертиза матеріалів реєстраційного досьє для державної реєстрації, перереєстрацію, внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє протягом дії реєстраційного посвідчення лікарського засобу.

2. Оплата вищезазначених робіт проводиться відповідно до умов укладеного договору між заявником та Центром.

3. У разі, якщо заявник після подання до МОЗ України заяви здійснив сплату вартості послуг з проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію/перереєстрацію, а також внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, та у встановлені терміни (не пізніше 3 місяців) не подає до Центру відповідні матеріали реєстраційного досьє, то кошти не повертаються, а перезараховуються для оплати інших експертних робіт для цього заявника.

Х. ЗАХИСТ**КОНФІДЕНЦІЙНОЇ
ІНФОРМАЦІЇ**

1. Під час проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, перереєстрацію, а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення Центр зобов'язаний забезпечити захист конфіденційної реєстраційної інформації від розголошення і недобросовісного комерційного використання.

2. Не допускається ознайомлення третіх осіб з конфіденційною реєстраційною інформацією, зняття копій з таких матеріалів на паперових, електронних або інших носіях без письмової згоди власника такої інформації чи в інших випадках, встановлених чинним законодавством.

3. Обіг документів, що містять конфіденційну реєстраційну інформацію, здійснюється в Центрі.

4. Не допускаються до роботи з документами, що містять конфіденційну реєстраційну інформацію, особи, які можуть мати конфлікт інтересів із заявником.

**В.о. начальника Управління
фармацевтичної діяльності
та якості фармацевтичної продукції**

С. О. Бородін

Додаток 1

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ЗАЯВА**про державну реєстрацію лікарського засобу**

Дата надходження заяви «___» _____ 20__ року	№ _____
---	---------

Назва лікарського засобу	
Діюча(-і) речовина(-и)	
Сила дії (дозування)	
Лікарська форма та упаковка	
Заявник	
Уповноважена особа, що виступає від імені заявника	

Я гарантую достовірність інформації, що міститься у наданих реєстраційних матеріалах, відповідно до типу лікарського засобу та несу за це відповідальність, передбачену чинним законодавством. Згоден, що у разі ненадання реєстраційного досьє протягом 3 місяців, відповідно до типу лікарського засобу, що заяву буде анульовано.

Усі дані одержані заявником в установленому законом порядку і не порушують права третьої сторони, захищені патентом, свідоцтвом про знак для товарів та послуг (підпункт 4.16 пункту 4 цього додатка).

Також цим підтверджується, що всі передбачені збори будуть сплачені відповідно до вимог законодавства.

☐ Додайте доручення, оформлене для ведення переговорів/підписання документів від імені заявника (підпункт 4.4 пункту 4 цього додатка).

Від імені заявника	<i>Підпис</i> <i>ПІБ</i>
М. п	<i>Посада</i>

1. ЗАГАЛЬНІ ПУНКТИ ЗАЯВИ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ

1. Загальні пункти заяви про державну реєстрацію

1.1. Ця заява подається відповідно до такого:

***Примітка.** Розділ повинен бути заповнений для будь-якої заяви, включаючи заяви, на які є посилання нижче.*

У разі надання заяви певного типу вилучають перелік інших типів заяв, які не стосуються цієї заяви.

☐ ПОВНА НЕЗАЛЕЖНА ЗАЯВА/АВТОНОМНА ЗАЯВА

☐ медичний імунобіологічний препарат	☐ інший лікарський засіб
---	---

(надається реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними, доклінічними та клінічними даними)

☐ Нова діюча речовина (ДР)

***Примітка.** ДР використовується вперше*

☐ **Відома діюча речовина**

Примітка. ДР використовувалася раніше

☐ **ЗАЯВА НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЯКИЙ МАЄ ДОБРЕ ВИВЧЕНЕ МЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ**

(надається реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та докладною науковою бібліографією, що свідчить про ефективність та безпеку діючої речовини (див. розділ III Порядку).

☐ **ЗАЯВА ІНФОРМОВАНОЇ ЗГОДИ**

(заява на лікарський засіб з таким самим якісним та кількісним складом ДР у такій самій лікарській формі, що й зареєстрований лікарський засіб, коли існує згода власника реєстраційного посвідчення на використання його даних для реєстрації заявленого лікарського засобу.

Надається реєстраційне досьє з повними адміністративними даними разом із згодою власника реєстраційного посвідчення на зареєстрований препарат використовувати його фармацевтичні, доклінічні та клінічні дані)

Примітка. Зареєстрований лікарський засіб і лікарський засіб, що є предметом цієї заяви, можуть мати як одного, так і різного(-их) власника(-ів) реєстраційного посвідчення.

Зареєстрований лікарський засіб:

назва лікарського засобу, сила дії, лікарська форма	
власник реєстраційного посвідчення	
номер(-и) реєстраційного посвідчення	

☐ Додайте інформовану згоду власника реєстраційного посвідчення на зареєстрований лікарський засіб (підпункт 4.2 пункту 4 цього додатка).

☐ **ЗАЯВА НА ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ**

☐ однокомпонентний	☐ багатокомпонентний
--	--

(надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними, та відповідними доклінічними і клінічними, коли це застосовно, даними, уключаючи еквівалентність до референтного лікарського засобу (якщо дослідження проводилися) (див. розділ III Порядку)

Референтний лікарський засіб:

назва лікарського засобу, сила дії, лікарська форма	
власник реєстраційного посвідчення	
дата реєстрації	
номер(-и) реєстраційного посвідчення	

Лікарський засіб, що використовувався у дослідженнях еквівалентності (якщо такі проводилися):

назва лікарського засобу, сила дії, лікарська форма	
власник реєстраційного посвідчення	
дата реєстрації	
номер(-и) реєстраційного посвідчення	
номер (код) досліджень біодоступності/номер EudraCT (за наявності)	

Примітка. Розділ необхідно заповнювати для кожного лікарського засобу, що використовувався у дослідженнях еквівалентності.

□ ЗАЯВА НА ГІБРИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

(у випадках коли лікарський засіб не підпадає під визначення генеричного лікарського засобу або коли біоеквівалентність не може бути продемонстрована у ході досліджень біодоступності, або у випадку відмінностей у діючій речовині, дозуванні, лікарській формі, шляху введення тощо надається змішане реєстраційне досьє з повними адміністративними, фармацевтичними даними та

відповідними доклінічними та клінічними даними заявника) (див. розділ III Порядку).

Референтний лікарський засіб:

назва лікарського засобу, сила дії, лікарська форма	
власник реєстраційного посвідчення	
дата реєстрації	
номер(-и) реєстраційного посвідчення	

Відмінності порівняно з референтним лікарським засобом:

- ☐ відмінності у ДР;
- ☐ відмінності у терапевтичному застосуванні;
- ☐ відмінності у лікарській формі;
- ☐ відмінності у силі дії (кількісні відмінності у ДР);
- ☐ відмінності у способі введення;
- ☐ біоеквівалентність не може бути продемонстрована у дослідженнях біодоступності.

Лікарський засіб, що використовувався у дослідженнях еквівалентності (якщо такі проводилися) та/або у інших дослідженнях:

номер (код) досліджень/номер EudraCT (за наявності)	
назва лікарського засобу, сила дії, лікарська форма	
власник реєстраційного посвідчення	
номер(-и) реєстраційного посвідчення	

Примітка. Розділ необхідно заповнювати для кожного лікарського засобу, що використовувався у дослідженнях еквівалентності.

☐ ЗАЯВА НА ПОДІБНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

(надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними, а також відповідними доклінічними та клінічними даними (див. розділ III Порядку)

Референтний біологічний лікарський засіб (має бути інноваційним):

назва лікарського засобу, сила дії, лікарська форма	
власник реєстраційного посвідчення	
дата реєстрації	
номер(-и) реєстраційного посвідчення	

Відмінності порівняно з референтним біологічним лікарським засобом (якщо такі є):

- ☐ відмінності у вихідному(-их) матеріалі(-ах);
- ☐ відмінності у виробничому процесі;
- ☐ відмінності у терапевтичному застосуванні;
- ☐ відмінності у лікарській формі;
- ☐ відмінності у силі дії (кількісні відмінності у ДР);
- ☐ відмінності у способі введення;
- ☐ інші відмінності _____

***Примітка.** Огляд обраного референтного лікарського засобу, який використовувався у програмі порівнянності якості, безпеки та ефективності при розробці біосиміляру, включається до модуля 1.5.2.*

☐ ЗАЯВА НА ФІКСОВАНУ КОМБІНАЦІЮ

(надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними, а доклінічні та клінічні дані надаються тільки щодо цієї комбінації (див. розділ III Порядку))

☐ ЗАЯВА НА ТРАДИЦІЙНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

☐ рослинного походження	☐ інший лікарський засіб
--	---

(надається реєстраційне досьє, як указано у розділі III Порядку)

☐ ЗАЯВА НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ПРОДУКЦІЇ *IN BULK*

☐ медичний імунобіологічний препарат	☐ інший лікарський засіб
---	---

(надається реєстраційне досьє з повними адміністративними даними та фармацевтичними даними (виробника продукції *in bulk*, доповненими документацією виробника щодо стадій, які ним виконуються), доклінічними даними (виробника продукції *in bulk*) та клінічними даними (виробника продукції *in bulk*) (див. розділ III Порядку))

☐ ЗАЯВА НА ЗМІНИ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ НОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ

(надаються відповідні розділи реєстраційного досьє, які обґрунтовують указані зміни, і є достатніми для проведення експертизи)

Позначити необхідне (позначається тільки одна зміна) та позначте обов'язково відповідний тип заяви на реєстрацію лікарського засобу із наведених вище, відповідно до якого сформовано реєстраційне досьє:

- **Зміни у ДР, які не призводять до нової ДР:**

☐ інша сіль, ефір, комплекс/похідна (той самий активний компонент молекули);

☐ інші ізомери, суміші ізомерів;

☐ незначні зміни біологічної речовини або біотехнологічного продукту;

☐ новий ліганд або механізм з'єднання для радіофармацевтичного лікарського засобу;

☐ зміна екстрагентів або співвідношення рослинна лікарська сировина/рослинний препарат.

• **Зміни сили дії, лікарської форми та способу застосування:**

☐ зміна біодоступності;

☐ зміна фармакокінетики;

☐ зміна або додавання нової сили дії/розведення;

☐ зміна або додавання нової лікарської форми;

☐ зміна або додавання нового шляху введення;

Примітка: заявник має бути тим самим, що й власник реєстраційного посвідчення на зареєстрований лікарський засіб, до якого вносяться зміни.

Тільки одна зміна, що потребує нової реєстрації, може бути внесена до одного реєстраційного посвідчення, в іншому разі подається заява на нову реєстрацію лікарського засобу.

Лікарський засіб, зареєстрований в Україні, до якого вносяться відповідні зміни

назва лікарського засобу, сила дії, лікарська форма	
власник реєстраційного посвідчення	
номер(-и) реєстраційного посвідчення	

☐ **ЗАЯВА НА ПРЕПАРАТ ОБМЕЖЕНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (ПРЕПАРАТ-СИРОТА)**

Чи наданий лікарському засобу статус препарату обмеженого застосування (препарату–сироти)

☐ Ні

☐ У процесі розгляду

☐ Так

дата	
------	--

номер у реєстрі препаратів обмеженого застосування	
---	--

☐ Відмовлено у присвоєнні статусу препарату обмеженого застосування (препарату–сироти)

дата	
номер рішення	

☐ Заяву на присвоєння статусу відкликано

дата	
------	--

☒ Додайте копію рішення щодо присвоєння статусу препарату обмеженого застосування (препарату–сироти) (якщо є) (підпункт 4.13 пункту 4 цього додатка).

2. ОСОБЛИВІ ПУНКТИ ЗАЯВИ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ

2.1. Назва та код АТХ

2.1.1. Назва лікарського засобу

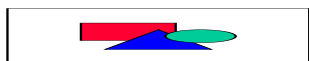
2.1.2. Назва ДР

Примітка. Наводиться тільки одна назва у такому порядку: МНН*, ДФУ, Європейська Фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва.

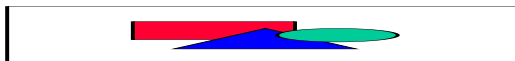
* назва ДР вказується за її рекомендованою МНН з указанням її солей або гідратної форми, якщо необхідно

2.1.3. Фармакотерапевтична група (використовуйте діючий код АТХ)

Код АТХ



Група



Якщо код АТХ не присвоєно, зазначте чи була подана заява на присвоєння коду АТХ

☐ Ні

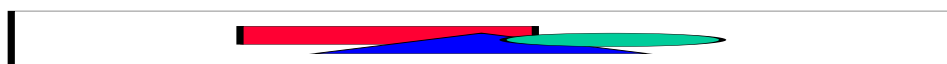
☐ Так
2.2. Сила дії (дозування), лікарська форма, шлях введення, контейнер та розмір упаковки**2.2.1. Сила дії (дозування) і лікарська форма**

(використовуйте діючий список стандартних термінів ДФУ або Європейської фармакопеї)

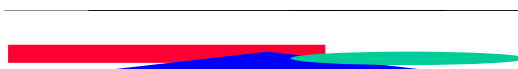
Лікарська форма

Діюча(-і) речовина(-и)

Сила дії (дозування)

2.2.2. Шлях(-и) введення (використовуйте діючий перелік стандартних термінів ДФУ або Європейської фармакопеї)

2.2.3. Упаковка: система контейнер/закупорювальний засіб та пристрої для введення, уключаючи опис матеріалу, з якого вони виготовлені (використовуйте діючий перелік стандартних термінів – ДФУ або Європейської фармакопеї)



Для кожного типу контейнера укажіть:

Опис:

Контейнер

Матеріал

Закупорювальний засіб

Пристрій для введення:



Для кожного типу упаковки укажіть:

2.2.3.1. Розмір(-и) упаковки.

2.2.3.2. Пропонований термін придатності.

2.2.3.3. Пропонований термін придатності (після першого розкриття упаковки/контейнера).

2.2.3.4. Пропонований термін придатності (після відновлення/розчинення або розведення).

2.2.3.5. Пропоновані умови зберігання.

2.2.3.6. Пропоновані умови зберігання після першого розкриття упаковки.

■ Додайте пропозиції до тексту маркування на упаковці (підпункт 4.12 пункту 4 цього додатка).

2.2.4. Лікарський засіб включає, як невід'ємну частину, один або більше медичних виробів (стаття 1(2)(а) Директиви 93/42/ЄЕС або підпункт 3 пункту 2 Технічного регламенту щодо медичних виробів) чи один або більше активних медичних виробів, які імплантуються (стаття 1(2)(с) Директиви 90/385/ЄЕС або підпункт 1 пункту 3 Технічного регламенту

щодо медичних виробів)

2.2.4.1. Виробник пристрою (для виробників поза межами ЄЕС укажіть контактну особу):

Контактна особа

Науковий ступінь/посада

ПІБ

місцезнаходження

країна

телефон/факс

e-mail

2.2.4.2. Ідентифікація медичного виробу:

назва виробу

серійний номер або інша відмітка, необхідна для точної ідентифікації

медичного виробу, який є невід'ємною частиною лікарського засобу

2.2.4.3. CE-маркування:

Чи має медичний виріб CE-маркування?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так, додайте підтвердження у відповідних розділах модуля 3 реєстраційного досьє.

2.2.4.4. Уповноважений орган

Чи виданий Уповноваженим органом сертифікат на медичний виріб?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так, додайте сертифікат у відповідних розділах модуля 3 реєстраційного досьє.

Будь ласка, зазначте кожний задіяний Уповноважений орган:

(для комбінованих лікарських препаратів прогресивної терапії вказуються обов'язково)

назва Уповноваженого органу:

номер Уповноваженого органу:

Контактна особа:

Науковий ступінь/посада

ПІБ

місцезнаходження

країна

телефон/факс

e-mail

2.3. Правовий статус

2.3.1. Пропонована категорія відпуску:

- ☐ за рецептом
- ☐ без рецепта
- ☐ тільки в умовах стаціонару

2.3.2. Для лікарських засобів, пропонованих для відпуску за рецептом, заявник надає свої пропозиції щодо категорії відпуску лікарського засобу, однак право визначати категорію відпуску залишається за МОЗ України.

2.3.3. Постачання лікарських засобів, що відпускаються без рецепта:

- ☐ постачання тільки через фармацевтичні заклади
- ☐ постачання через нефармацевтичні та фармацевтичні заклади (якщо застосовне)

2.3.4. Промоція (просування) лікарських засобів, що відпускаються без рецепта:

- ☐ промоція тільки серед професіоналів охорони здоров'я
- ☐ промоція серед населення та фахівців охорони здоров'я (якщо застосовне)

2.4. Заявник (власник) реєстраційного посвідчення/контактні особи/компанії

2.4.1. Власник реєстраційного посвідчення (заявник):

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи – підприємця	
країна	
телефон/факс	
e-mail	

2.4.2. Уповноважена особа/компанія, визначена для ведення переговорів від імені заявника під час процедури реєстрації в Україні:

ПІБ уповноваженої особи представника заявника	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи	

або фізичної особи – підприємця	
країна	
телефон/факс	
e-mail	

- ▣ Якщо відрізняється від підпункту 2.4.1 цього підпункту, додайте доручення (підпункт 4.4 пункту 4 цього додатка)

2.4.3. Уповноважена особа/компанія, затверджена для ведення переговорів між власником реєстраційного посвідчення та уповноваженими органами України після реєстрації, якщо вони відмінні від зазначених у пункті 2.4.2 цього підпункту:

ПІБ уповноваженої особи представника заявника	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця	
країна	
телефон/факс	
e-mail	

- ▣ Якщо відрізняється від пункту 2.4.1 цього підпункту, додайте доручення (підпункт 4.4 пункту 4 цього додатка)

2.4.4. Короткий опис системи фармаконагляду заявника

Уповноважена особа заявника, відповідальна за фармаконагляд:

ПІБ уповноваженої особи заявника, відповідальної за фармаконагляд	
місце здійснення діяльності	
країна	
цілодобовий телефон/факс	

e-mail	
☐ Додайте біографічну довідку кваліфікованої особи, відповідальної за фармаконагляд (підпункт 4.5 пункту 4 цього додатка) та гарантійний лист заявника (підпункт 4.19 пункту 4 цього додатка) Контактна особа в Україні уповноваженої особи заявника для здійснення фармаконагляду, якщо відмінна від зазначеної вище:	
ПІБ контактної особи уповноваженої особи заявника, відповідальної за фармаконагляд	
місце здійснення діяльності	
країна	
цілодобовий телефон/факс	
e-mail	
☐ Якщо відрізняється від зазначеної вище, додайте біографічну довідку контактної особи в Україні (підпункт 4.5 пункту 4 цього додатка) Мастер-файл системи фармаконагляду Чи наявний Мастер-файл системи фармаконагляду? ☐ Ні ☐ Так Якщо так:	
номер мастер-файлу	
місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця (де зберігається мастер-файл)	
країна	
<i>Примітка. Щодо Плану управління ризиками див. модуль 1, розділ 1.8.2.</i>	

2.5. Виробники

Усі виробничі дільниці, на яких здійснюється виробничі процедури, та дільниці, на яких проводиться контроль якості, зазначені у реєстраційному досьє, МАЮТЬ збігатися щодо їх назв, детальних адрес та видів діяльності протягом усього реєстраційного досьє.

2.5.1. Виробник(-и), що відповідає(-ють) за випуск серії

1) Визначений заявником виробник(-и) (або імпортер(-и)), що відповідає(-ють) за випуск серії (як указано в інструкції для медичного застосування та, у відповідних випадках, – у маркуванні):

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця	
країна	
телефон/факс	
e-mail	

▣ Додайте копію ліцензії на виробництво (підпункт 4.6 пункту 4 цього додатка).

▣ Додайте копію документа, що підтверджує відповідність виробництва вимогам GMP (за наявності) (підпункт 4.7 пункту 4 цього додатка)

2) Офіційний випуск серії для препаратів крові та вакцин:

(Детальна інформація про Офіційну лабораторію з контролю лікарських засобів або лабораторію, призначену для офіційного випуску серії)

назва (найменування) лабораторії	
місцезнаходження лабораторії	
країна	
телефон/факс	
e-mail	

2.5.1.1. Контактна особа, відповідальна за роботу з рекламациями щодо дефектної продукції

Посада

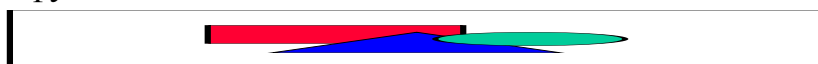
ПІБ	
місцезнаходження	
країна	
цілодобовий телефон/факс	
e-mail	

2.5.2. Виробник(-и) лікарського засобу і дільниця(-і) виробництва

Включаючи дільниці виробництва будь-якого розріджувача/розчинника в окремій упаковці/ємності, що є частиною лікарського засобу, дільниці, на яких здійснюється контроль якості/контроль в процесі виробництва, дільниці виробництва первинної та інших упаковок, а також імпортерів. Для кожної дільниці заповнюється окремо

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи - підприємця	
адреса місця провадження діяльності	
країна	
телефон/факс	
e-mail	

Короткий опис виконуваних функцій



■ Додайте копію документа, що підтверджує відповідність виробництва

вимогам GMP (за наявності) (підпункт 4.7 пункту 4 цього додатка)

☐ Додайте копію ліцензії на виробництво (підпункт 4.6 пункт 4 цього додатка).

Зазначте ПІБ уповноваженої особи (якщо не вказано у ліцензії на виробництво)



Чи проводилася перевірка дільниці на дотримання вимог GMP уповноваженим органом України або органами країн, де діють процедури взаємного визнання?

☐ Ні

☐ Так

Якщо так:

дата останньої перевірки GMP	
назва вповноваженого органу, що проводив перевірку	
вид перевірки (перед-/післяреєстраційна/ спеціальна/повторна)	
категорія лікарських засобів, що перевіряються, і діючих речовин	
Висновок: відповідає GMP: ☐ Ні ☐ Так ☐ Додайте для кожної дільниці виробництва висновок компетентного органу, що проводив перевірку	

2.5.3. Виробник(-и) ДР та виробничі дільниці

Зазначаються усі дільниці виробництва, задіяні у виробничому процесі кожного джерела діючої речовини, включаючи дільниці, на яких проводиться контроль якості/контроль у процесі виробництва. Надання докладних даних про посередника або постачальника не прийнятне. Для біотехнологічних лікарських препаратів слід зазначити усі дільниці зберігання головного та робочого банків клітин та дільниці приготування робочого банку клітин (якщо проводиться). Про кожну дільницю необхідно надати відповідну інформацію

діюча речовина	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи - підприємця	
адреса місця провадження діяльності	
країна	
телефон/факс	
e-mail	
Короткий опис виконуваних операцій на виробничій дільниці ☐ Для кожної ДР додайте заяву уповноваженої особи (підпункт 4.20 пункту 4 цього додатка) Чи проводилася перевірка дільниці на дотримання вимог GMP уповноваженим органом України або органами країн, де діють процедури взаємного визнання? ☐ Ні ☐ Так Якщо так:	
дата останньої перевірки	
найменування уповноваженого органу, що проводив перевірку	
вид перевірки	
Висновок: відповідає GMP: ☐ Ні ☐ Так ☐ Додайте для кожної дільниці виробництва висновок компетентного органу, що проводив перевірку (підпункт 4.6 пункту 4 цього додатка) • Чи виданий сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для ДР?	

☐ Ні ☐ Так	
Якщо так:	
власник сертифікату відповідності Європейській фармакопеї	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (власника сертифікату відповідності)	
номер сертифіката	
дата останнього перегляду	
☐ Додайте копію сертифікату відповідності (підпункт 4.8 пункту 4 цього додатка)	
• Чи буде майстер-файл на ДР використовуватися для цієї ДР?	
☐ Ні ☐ Так	
Якщо так:	
власник мастер-файла на ДР	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (власника мастер-файла)	
референтний номер мастер-файла, присвоєний ЕМА/компетентним органом (якщо наявний)	
дата подання на розгляд	
дата останнього перегляду	
☐ Додайте лист(-и), що дає(-ють) право доступу до майстер-файла на ДР (підпункт 4.8 пункту 4 цього додатка)	
☐ Додайте копію письмового зобов'язання від виробника ДР інформувати заявника про зміни у виробничому процесі або специфікаціях (підпункт 4.9	

пункту 4 цього додатка)

- Чи виданий сертифікат на загальний файл на вакцинний антиген (ВАЗФ), що використовується у даній заяві, або на нього подана заявка?

☐ Ні ☐ Так

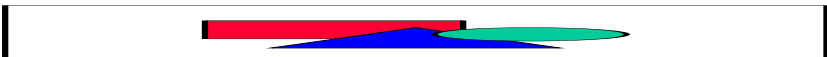
Якщо так:

назва речовини	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця власника сертифіката/заявника на сертифікат ВАЗФ	
номер заявки/сертифіката	
дата подання (якщо на розгляді)	
дата затвердження або останнього перегляду (якщо наявний)	
☐ Додайте копію сертифіката на ВАЗФ (підпункт 4.17 пункту 4 цього додатка)	

2.5.4. Контрактні компанії, що залучалися до клінічного(-их) випробування(-нь) для дослідження біодоступності та/або біоеквівалентності або залучалися для валідації процесів виробництва продуктів крові.

Для кожної контрактної компанії вкажіть, де проводилися аналітичні випробування та де зібрано клінічні дані, а також:

назва дослідження	
код протоколу	
номер EudraCT (за наявності)	
назва (найменування) компанії	
адреса місця провадження діяльності	

країна	
телефон/факс	
e-mail	
Обов'язки відповідно до контракту	
	

2.6. Якісний та кількісний склад лікарського засобу

2.6.1. Якісний та кількісний склад лікарського засобу

(ДР та допоміжні речовини):

Вказується, на яку кількість розрахований склад (наприклад, 1 капсула)

Перелічіть діючі речовини окремо від допоміжних речовин:

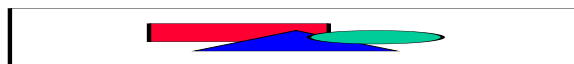
Назва ДР*	Кількість	Одиниця	Посилання/ монографія
1.			
2.			
3.			
тощо			
Назва допоміжної(-их) речовини(-н)	Кількість	Одиниця	Посилання/ монографія
1.			
2.			
3.			
тощо			

*Наводиться тільки одна назва для кожної ДР у такій послідовності: МНН[^], ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва.

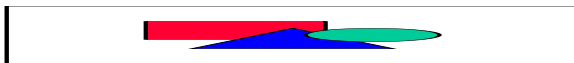
[^]Назву діючої речовини наводять за її рекомендованою МНН з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно.

Інформацію про надлишкову кількість не указують в колонках щодо складу, а викладають нижче:

діюча(-і) речовина(-и)



допоміжна(-і) речовина(-и)



2.6.2. Перелік матеріалів тваринного та/або людського походження, що входять до складу або використовуються у процесі виробництва лікарського засобу

ВІДСУТНІ

Назва	Функція			Тваринного походження, сприятливі до ГЕ ⁴	Інші тваринного походження	Людського походження	Сертифікат відповідності ЄФ щодо ГЕ (укажіть номер)
	ДР ¹	Доп.Р ²	Р ³				
1.							
2.							
3.							
ТОЩО							

¹ДР – діюча речовина;

²Доп.Р - допоміжна речовина (уключаючи вихідні матеріали, які використовуються у виробництві діючої/допоміжної речовини);

³Р - реагент/середовище культивування (уключаючи використовувані для приготування головного та робочого банків клітин)

⁴ ГЕ - губчата енцефалопатія.

Якщо є сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо ГЕ або документ, виданий уповноваженими органами ветеринарного нагляду країни

походження сировини щодо реєстрації в країні (за результатами клінічного та лабораторного контролю) випадків ГЕ, він повинен бути доданий у підпункті 4.10 пункту 4 цього додатка

2.6.3. Чи виданий Європейський сертифікат на мастер-файл на плазму (ПМФ), що використовується у цьому досьє, або на нього подавалася заявка?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так:

плазма, яка є предметом ПМФ	
-----------------------------	--

Функція

ДР¹

Доп.Р²

Р³

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця власника сертифіката/заявника на сертифікат ПМФ	
--	--

референтний номер сертифіката/заявки	
--------------------------------------	--

дата подання (якщо на розгляді)	
---------------------------------	--

дата затвердження або останнього перегляду (якщо затверджений)	
--	--

¹ДР – діюча речовина;

²Доп.Р – допоміжна речовина (включаючи вихідні матеріали, які використовуються у виробництві діючої/допоміжної речовини);

³P – реагент/середовище культивування (включаючи використовувані для приготування головного та робочого банків клітин).

☐ Додайте копію сертифіката (підпункт 4.18 пункту 4 цього додатка)

2.6.4. Чи містить або складається лікарський засіб з генетично модифікованих організмів (ГМО)?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так, то чи відповідає лікарський засіб встановленим вимогам?

Зробіть необхідне посилання

☐ Ні ☐ Так

3. ІНШІ ВІДОМОСТІ

3.1. Чи захищений лікарський засіб патентами на винахід, корисну модель або промисловий зразок, дія яких розповсюджується на Україну?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так:

Номер патенту	Дата видачі	Діє до	Власник патенту

☐ Додайте копії патентів згідно з пунктом 4.14 пункту 4 цього додатка.

☐ Для державної реєстрації лікарських засобів, що базуються або стосуються об'єктів інтелектуальної власності, на які відповідно до законів України видано патент, заявник подає копію патенту або ліцензії, якою дозволяються виробництво та продаж зареєстрованого лікарського засобу. Заявники подають лист, у якому вказується, що права третьої сторони, захищені патентом, не порушуються у зв'язку з реєстрацією лікарського засобу

3.2. Чи захищена торгова марка в Україні?

☐ Ні ☐ Так			
Якщо так, зазначте:			
Номер документа	Дата видачі	Діє до	Власник
☐ Додайте копії документів, що передбачені в підпункті 4.15 пункту 4 цього додатка.			

3.3. Чи зареєстрований лікарський засіб у країні виробника та інших країнах?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так:

☐ Додайте копію реєстраційного посвідчення (підпункт 4.3 пункту 4 цього додатка).

☐ Зазначте перелік країн, де лікарський засіб зареєстрований/перереєстрований

Якщо ні:

☐ Додайте обґрунтування (підпункт 4.3 пункту 4 цього додатка)

3.4. Чи була проведена попередня наукова консультація щодо цього лікарського засобу в Україні?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так, зазначте:

дата проведення

посилання на наукові рекомендації

Чи була проведена попередня наукова консультація щодо цього лікарського засобу в іншій країні?

☐ Ні ☐ Так	
Якщо так, зазначте:	
країна	
дата проведення	
посилання на наукові рекомендації	
☐ Додайте копію консультаційного листа (підпункт 4.11 пункту 4 цього додатка)	

3.5. Чи було прийняте рішення про повну або тимчасову заборону застосування та/або про відмову у реєстрації лікарського засобу в інших країнах?	
☐ Ні ☐ Так	
Якщо так:	
назва(-и) країни(-н)	
причина та дата заборони/відмови	

4. ДОКУМЕНТИ, ЩО ДОДАЮТЬСЯ

☐ 4.1. Обґрунтування типу заяви (розділ 1.5 модуля 1) та/або, за бажанням заявника, модуль 2 реєстраційного доосьє.

☐ 4.2. Інформована згода власника реєстраційного посвідчення на зареєстрований лікарський засіб у довільній формі (за наявності).

☐ 4.3. (*) Копія документа, що підтверджує реєстрацію цього лікарського засобу у відповідності до законодавства країни заявника та/або виробника, а у разі відсутності такого документу – надати обґрунтування з указанням причин його відсутності.

☐ 4.4. Доручення для ведення переговорів/підписання документів від імені заявника (власника реєстраційного посвідчення).

- 4.5. Біографічна довідка, яка повинна включати дані про кваліфікацію та досвід роботи уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду та/або контактної особи в Україні (якщо різні).
- 4.6. Копія ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), слід надати роздруківку із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника. Копія має бути засвідчена печаткою заявника/представника заявника в Україні. Цей документ може не надавати разом із заявою та обов'язково має бути наданий при наданні Центром рекомендації до реєстрації лікарського засобу.
- 4.7. Засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. За необхідності – висновки щодо інших інспекцій, які проводилися. Копії документів мають бути засвідчені печаткою заявника (для фізичної особи – за наявності)/представника заявника в Україні.
- 4.8. Письмова згода на доступ до мастер-файлу на ДР від його власника або копія сертифіката відповідності монографії Європейської фармакопеї. Копія має бути засвідчена печаткою заявника/представника заявника в Україні.
- 4.9. Копія письмового зобов'язання виробника діючої речовини інформувати заявника про зміни у виробничому процесі або специфікаціях (у довільній формі). Копія має бути засвідчена печаткою заявника/представника заявника в Україні.
- 4.10. Сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчастої енцефалопатії або документ, виданий уповноваженими органами ветеринарного нагляду країни походження сировини, щодо реєстрації в країні (за результатами клінічного та лабораторного контролю) випадків губчастої енцефалопатії (за наявності).

- 4.11. Копія консультаційного листа до проведеної попередньої наукової консультації щодо лікарського засобу (за наявності).
- 4.12. Пропозиції до тексту маркування упаковки лікарського засобу.
- 4.13. Копія рішення про присвоєння статусу препарату обмеженого застосування (препарату-сироти) (за наявності).
- 4.14. Копії патентів на винахід, корисну модель або промисловий зразок, дія яких розповсюджується на Україну (за наявності).
- 4.15. Копії документів щодо захисту торговельної марки в Україні (за наявності).
- 4.16. Лист, форма якого наведена у додатку 28 до Порядку.
- 4.17. Копія сертифіката на ВАЗФ (за наявності).
- 4.18. Копія сертифіката на ПМФ (за наявності).
- 4.19. Гарантійний лист заявника щодо забезпечення функціонування належної системи нагляду за безпекою лікарських засобів при їх медичному застосуванні, у тому числі в Україні (у довільній формі).
- 4.20. Для кожної діючої речовини – заява кваліфікованої особи (КО) кожного з власників ліцензії на виробництво, зазначених у заяві, які використовують ДР як вихідний матеріал, та заява КО кожного з власників ліцензії на виробництво, зазначених у заяві як відповідальних за випуск серії, якщо різні. У заявах необхідно зазначити, що виробник(-и) ДР дотримується принципів належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Альтернативно така заява може бути підписана однією КО від імені усіх КО (якщо це чітко вказано).

(*) Не надається заявниками/виробниками, які є резидентами, та користуються за контрактом виробничими потужностями, розташованими поза межами України.

Додаток 2

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ЗАЯВА**про державну реєстрацію гомеопатичного лікарського засобу**

Дата надходження заяви «___» _____ 20__ року	№ _____
---	---------

Назва лікарського засобу	
Назва гомеопатичної сировини та розведень	
Лікарська форма та упаковка	
Заявник	
Уповноважена особа, що виступає від імені заявника	

Я гарантую достовірність та відповідаю за інформацію, що міститься у наданих матеріалах реєстраційного досьє.

Згоден, що у разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом 3 місяців у розгляді цієї заяви буде відмовлено.

Усі дані одержані заявником в установленому законодавством порядку і не порушують права третьої сторони, захищені патентом, свідоцтвом про знак для товарів та послуг (підпункт 4.14 пункту 4 цього додатка).

Також цим підтверджується, що всі передбачені збори буде сплачено відповідно до вимог законодавства.

☐ Доручення для ведення переговорів/підписання документів від імені заявника додається (підпункт 4.4 пункту 4 цього додатка).

Від імені заявника	<i>Підпис</i> <i>ПІБ</i>
М.п	<i>Посада</i>

1. ЗАГАЛЬНІ ПУНКТИ ЗАЯВИ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ

1.1. Ця заява подається відповідно до такого:

***Примітка.** Розділ повинен бути заповнений для будь-якої заяви, уключаючи заяву на зміни, що потребують нової реєстрації.*

☐ ЗАЯВА ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ

- ☐ Додаток 9 до Порядку
- ☐ Загальна процедура реєстрації (позначте необхідне)

повна незалежна заява

заява на генерик

заява на лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням

заява на лікарський засіб з фіксованою комбінацією

заява інформованої згоди

Додаток 9 до Порядку

Розділи реєстраційного досьє	Наявні у досьє
------------------------------	----------------

	(позначте необхідне)
Модуль 1	
Ліцензія на виробництво	
Текст маркування первинної та вторинної упаковки, проект інструкції для медичного застосування	
Модуль 2	
Модуль 3	
Модуль 4	
Обґрунтування гомеопатичного характеру	

Загальна процедура реєстрації

Розділи реєстраційного досьє	Наявні у досьє (позначте необхідне)
Модуль 1	
Ліцензія на виробництво	
Коротка характеристика лікарського засобу, затверджена відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника	
Листок-вкладка, затверджений відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника	
Текст маркування первинної та вторинної упаковки, проект інструкції для медичного застосування	
Модуль 2	
Модуль 3	
Модуль 4	
Обґрунтування гомеопатичного характеру	

□ ЗАЯВА НА ЗМІНИ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ НОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ

(надаються відповідні розділи матеріалів реєстраційного досьє, які обґрунтовують указані зміни і є достатніми для проведення експертизи)

Позначити необхідне (позначається тільки одна зміна):

- **Зміни у ДР, які не призводять до нової ДР:**

- інша сіль, ефір, комплекс/похідна (той самий активний компонент молекули);
- інші ізомери, суміші ізомерів;
- незначні зміни біологічної речовини або біотехнологічного продукту;
- новий ліганд або механізм з'єднання для радіофармацевтичного лікарського засобу;
- зміна екстрагентів або співвідношення рослинна лікарська сировина/рослинний препарат.

- **Зміни сили дії, лікарської форми та способу застосування:**

- зміна біодоступності;
- зміна фармакокінетики;
- зміна або додавання нової сили дії/розведення;
- зміна або додавання нової лікарської форми;
- зміна або додавання нового шляху введення.

Примітка. Заявник має бути тим самим, що й власник реєстраційного посвідчення на зареєстрований лікарський засіб, до якого вносяться зміни.

Тільки одна зміна, що потребує нової реєстрації, може бути внесена до одного реєстраційного посвідчення, в іншому разі подається заява на нову реєстрацію лікарського засобу.

Цю заяву можна застосовувати до лікарських засобів, що зареєстровані за повною та незалежною заявою, заявою на генерик, заявою на лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням, заявою на лікарський засіб з фіксованою комбінацією, заявою інформованої згоди.

Зареєстрований лікарський засіб, до якого вносяться відповідні зміни

назва лікарського засобу, сила дії, лікарська форма	
власник реєстраційного посвідчення	
номер(-и) реєстраційного посвідчення	

2. ОСОБЛИВІ ПУНКТИ ЗАЯВИ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ

2.1. Назва та код АТХ

2.1.1. Назва гомеопатичного лікарського засобу

2.1.2. Назва гомеопатичної сировини та розведення*

**Назву слід наводити у такому порядку: наукова назва, наведена в Європейській фармакопеї або ДФУ, у разі відсутності окремої монографії зазначається наукова назва латиною (ботанічна наукова назва), далі вказується гомеопатична(-і) назва(и).*

2.2. Лікарська форма, шлях введення, вид та розмір упаковки

2.2.1. Лікарська форма (використовуйте діючий перелік стандартних термінів – ДФУ або Європейської Фармакопеї)

2.2.2. Шлях(-и) введення (використовуйте діючий перелік стандартних термінів ДФУ або Європейської фармакопеї)

2.2.3. Упаковка: система контейнер/закупорювальний засіб та пристрої для введення, включаючи опис матеріалу, з якого вони виготовлені (використовуйте діючий перелік стандартних термінів – ДФУ або Європейської Фармакопеї)



Для кожного типу контейнера укажіть:

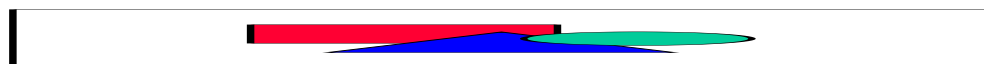
Опис:

Контейнер

Матеріал

Закупорювальний засіб

Пристрій для введення:



Для кожного типу упаковки укажіть:

2.2.3.1. Розмір(-и) упаковки.

2.2.3.2. Пропонований термін придатності.

2.2.3.3. Пропонований термін придатності (після першого розкриття упаковки/контейнера).

2.2.3.4. Пропонований термін придатності (після відновлення/розчинення або розведення).

2.2.3.5. Пропоновані умови зберігання.

2.2.3.6. Пропоновані умови зберігання після першого розкриття упаковки.

- ▣ Додайте пропозиції до тексту маркування на упаковці (підпункт 4.12 пункту 4 цього додатка).

2.3. Правовий статус

2.3.1. Пропонована категорія відпуску:

- ▣ за рецептом
- ▣ без рецепта

2.3.2. Для лікарських засобів, пропонованих для відпуску за рецептом заявник надає свої пропозиції щодо категорії відпуску лікарського засобу, однак право визначати категорію відпуску залишається за МОЗ України.

2.3.3. Постачання лікарських засобів, що відпускаються без рецепта:

- ▣ постачання тільки через фармацевтичні заклади
- ▣ постачання через нефармацевтичні та фармацевтичні заклади (якщо застосовне)

2.3.4. Промоція (просування) лікарських засобів, що відпускаються без рецепту:

- ▣ промоція тільки серед фахівців охорони здоров'я
- ▣ промоція серед населення та фахівців охорони здоров'я (якщо застосовне)

2.4. Заявник (власник) реєстраційного посвідчення/контактні особи/компанії

2.4.1. Власник реєстраційного посвідчення (заявник):

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи	

або фізичної особи – підприємця	
країна	
телефон/факс	
e-mail	

2.4.2. Уповноважена особа/компанія, визначена для ведення переговорів від імені заявника під час процедури реєстрації в Україні:

ПІБ уповноваженої особи представника заявника	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця	
країна	
телефон/факс	
e-mail	

▪ Якщо відрізняється від підпункту 2.4.1 цього підпункту, додайте доручення (підпункт 4.4 пункту 4 цього додатка).

2.4.3. Уповноважена особа/компанія, затверджена для ведення переговорів між власником реєстраційного посвідчення та уповноваженими органами України після реєстрації, якщо вони відмінні від зазначених у підпункті 2.4.2 цього підпункту:

ПІБ уповноваженої особи представника заявника	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця	

країна	
телефон/факс	
e-mail	

▣ Якщо відрізняється від підпункту 2.4.1 цього підпункту, додайте доручення (підпункт 4.4 пункту 4 цього додатка)

2.4.4. Короткий опис системи фармаконагляду заявника (не застосовується до гомеопатичних препаратів, описаних у додатку 9 до Порядку)

Уповноважена особа заявника, відповідальна за фармаконагляд:

ПІБ уповноваженої особи заявника, відповідальної за фармаконагляд	
місце здійснення діяльності	
країна	
цілодобовий телефон/факс	
e-mail	

▣ Додайте біографічну довідку кваліфікованої особи, відповідальної за фармаконагляд (підпункт 4.5 пункту 4 цього додатка) та гарантійний лист заявника (підпункт 4.16 пункту 4 цього додатка)

Контактна особа в Україні уповноваженої особи заявника для здійснення фармаконагляду, якщо відмінна від зазначеної вище:

ПІБ контактної особи уповноваженої особи заявника, відповідальної за фармаконагляд	
місце здійснення діяльності	
країна	
цілодобовий телефон/факс	
e-mail	

▣ Якщо відрізняється від зазначеної вище, додайте біографічну довідку контактної особи в Україні (підпункт 4.5 пункту 4 цього додатка)

Мастер-файл системи фармаконагляду

Чи наявний Мастер-файл системи фармаконагляду?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так, зазначте:

номер мастер-файлу	
місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця (де зберігається мастер-файл)	
країна	

2.5. Виробники

Усі дані щодо виробничих дільниць, на яких здійснюються виробничі процедури, та дільниць, на яких проводиться контроль якості, зазначені у матеріалах реєстраційного досьє, МАЮТЬ збігатися щодо їх найменувань, місцезнаходжень та видів діяльності.

2.5.1. Виробник(-и), що відповідає(-ють) за випуск серії (як указано в інструкції для медичного застосування та, за необхідності, у маркуванні)

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця	
країна	
телефон/факс	
e-mail	
☐ Додайте копію ліцензії на виробництво (підпункт 4.6 пункту 4 цього додатка)	

2.5.2. Виробник(-и) гомеопатичного лікарського засобу і дільниця(-і) виробництва:

Включаючи дільниці виробництва будь-якого розріджувача/розчинника в окремій упаковці/ємності, що є частиною лікарського засобу, дільниці, на яких здійснюється контроль якості/контроль у процесі виробництва, а також (за потреби) імпортерів

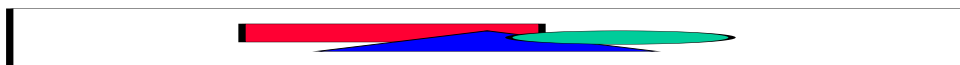
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи - підприємця	
адреса місця провадження діяльності	
країна	
телефон/факс	
e-mail	
Короткий опис виконуваних функцій ☐ Додайте копію документа, що підтверджує відповідність виробництва вимогам GMP (за наявності) (підпункт 4.7 пункту 4 цього додатка) ☐ Додайте копію ліцензії на виробництво (підпункт 4.6 пункту 4 цього додатка). Чи проводилася перевірка дільниці на дотримання вимог GMP уповноваженим органом України або органами країн, де діють процедури взаємного визнання? ☐ Ні ☐ Так Якщо так, зазначте:	
дата останньої перевірки GMP	
найменування уповноваженого органу, що проводив перевірку	
вид перевірки (перед-/післяреєстраційна/ спеціальна/повторна)	
категорія лікарських засобів, що перевіряються, і діючих речовин	
висновок: відповідає GMP: ☐ Ні ☐ Так	

2.5.3. Виробник(-и) розведень та виробничі дільниці

(якщо відрізняються від виробника кінцевого гомеопатичного лікарського засобу)

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (виробника)	
адреса місця провадження діяльності	
країна	
телефон/факс	
e-mail	

Короткий опис виконуваних операцій на виробничій дільниці



- ☐ Додайте копію документа, що підтверджує відповідність виробництва вимогам GMP (за наявності) (підпункт 4.7 пункту 4 цього додатка)
- ☐ Додайте копію ліцензії на виробництво (підпункт 4.6 пункту 4 цього додатка)

Чи проводилася перевірка дільниці на дотримання вимог GMP уповноваженим органом України або органами країн, де діють процедури взаємного визнання?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так, зазначте:

дата останньої перевірки	
найменування уповноваженого органу, що проводив перевірку	
вид перевірки (перед-/післяреєстраційна/	

спеціальна/повторна)	
категорія лікарських засобів, що перевіряються, і діючих речовин	
висновок: відповідає GMP: ☐ Ні ☐ Так	

2.5.4. Виробник(-и) гомеопатичної сировини

Вказується тільки кінцевий виробник

речовина	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (виробника)	
адреса місця провадження діяльності	
країна	
телефон/факс	
e-mail	
• Чи виданий сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для цієї ДР? ☐ Ні ☐ Так Якщо так, зазначте:	
власник сертифікату відповідності Європейській фармакопеї	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (власника сертифікату відповідності)	
номер сертифіката	
дата останнього перегляду	
☐ Додайте копію сертифікату відповідності (підпункт 4.8 пункту 4 цього	

додатка)

- Чи буде майстер-файл на ДР використовуватися для цієї ДР?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так:

власник мастер-файла на ДР	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (власника мастер-файла)	
референтний номер мастер-файла, присвоєний ЕМА/компетентним органом (якщо є)	
дата подання на розгляд	
дата останнього перегляду	

☐ Додайте лист(-и), що дає(-ють) право доступу до майстер-файла на ДР (підпункт 4.8 пункту 4 цього додатка)

☐ Додайте копію письмового зобов'язання від виробника ДР інформувати заявника про зміни у виробничому процесі або специфікаціях (підпункт 4.9 пункту 4 цього додатка)

Якщо проводилася перевірка на дотримання вимог GMP

Необхідно надати такі дані:

- дата останньої перевірки
- найменування уповноваженого органу, який проводив перевірку
- тип перевірки (перед-/післяреєстраційна/спеціальна/повторна)
- категорія речовин та вид діяльності, що інспектувалися
- висновок:

☐ ПОЗИТИВНИЙ ☐ НЕГАТИВНИЙ

2.5.5. Джерело/виробник(-и) вихідних матеріалів	
вихідний матеріал	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (виробника)	
адреса місця провадження діяльності	
країна	
телефон/факс	
e-mail	
• Чи видано сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для вихідного матеріалу? ☐ Ні ☐ Так Якщо так:	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (виробника)	
номер сертифіката	
дата останнього перегляду	
☐ Додайте копію сертифіката відповідності Європейській фармакопеї (підпункт 4.8 пункту 4 цього додатка) Якщо проводилася перевірка на дотримання вимог GMP: Необхідно надати такі дані: - дата останньої перевірки - найменування уповноваженого органу, який проводив перевірку - тип перевірки (перед-/післяреєстраційна/спеціальна/повторна)	

- категорія речовин та вид діяльності, що інспектувалися
- висновок:

☐ ПОЗИТИВНИЙ
☐ НЕГАТИВНИЙ

2.6. Якісний та кількісний склад

2.6.1. Якісний та кількісний склад лікарського засобу (гомеопатичні діючі речовини та допоміжні речовини):

Вказується, на яку кількість розраховано склад (наприклад, 1 капсула).

Перерахуйте гомеопатичні діючі речовини окремо від допоміжних речовин:

Назва ДР*	Кількість	Одиниця	Посилання/ монографія
1.			
2.			
3.			
тощо			
Назва допоміжної(-их) речовини(-н)	Кількість	Одиниця	Посилання/ монографія
1.			
2.			
3.			
тощо			

**Наводиться тільки одна назва для кожної ДР у такій послідовності: МНН[^], ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва.*

[^]Назву діючої речовини наводять за її рекомендованою МНН з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно

2.6.2. Перелік матеріалів тваринного та/або людського походження, що входять до складу або використовуються у процесі виробництва

лікарського засобу

ВІДСУТНІ ☐

Назва	Функція			Тваринного походження, сприятливі до GE ⁴	Інші тваринного походження	Людського походження	Сертифікат відповідності ЄФ щодо GE (укажіть номер)
	ДР ¹	Доп.Р ²	Р ³				
1.							
2.							
3.							
тощо							

¹ДР – діюча речовина;²Доп.Р – допоміжна речовина (уключаючи вихідні матеріали, які використовуються у виробництві діючої/допоміжної речовини);³Р – реагент/середовище культивування (уключаючи використовувані для приготування головного та робочого банків клітин)⁴GE – губчата енцефалопатія.

☐ Якщо наявний сертифікат відповідності Європейській Фармакопеї щодо GE або документ, виданий уповноваженими органами ветеринарного нагляду країни походження сировини щодо реєстрації в країні (за результатами клінічного та лабораторного контролю) випадків GE, його потрібно додати у підпункті 4.10 пункту 4 цього додатка

3. ІНШІ ВІДОМОСТІ

3.1. Чи захищений лікарський засіб патентами на винахід, корисну модель або промисловий зразок, дія яких розповсюджується на Україну?

☐ Ні☐ Так

Якщо так:

Номер патенту	Дата видачі	Діє до	Власник патенту

☐ Додайте копії патентів згідно з підпунктом 4.13 пункту 4 цього додатка.

☐ Для державної реєстрації лікарських засобів, що базуються або стосуються об'єктів інтелектуальної власності, на які відповідно до законів України видано патент, заявник подає копію патенту або ліцензії, якою дозволяються виробництво та продаж зареєстрованого лікарського засобу. Заявники подають лист, у якому вказується, що права третьої сторони, захищені патентом, не порушуються у зв'язку з реєстрацією лікарського засобу

3.2. Чи захищена торгова марка в Україні?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так, зазначте:

Номер документа	Дата видачі	Діє до	Власник

☐ Додайте копії документів, що передбачені у підпункті 4.14 пункту 4 цього додатка.

3.3. Чи зареєстрований лікарський засіб у країні виробника та інших країнах?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так:

☐ Додайте копію реєстраційного посвідчення (підпункт 4.3 пункту 4 цього додатка).

☐ Зазначте перелік країн, де лікарський засіб зареєстрований/перереєстрований

Якщо ні:

☐ Додайте обґрунтування (підпункт 4.3 пункту 4 цього додатка)

3.4. Чи було прийняте рішення про повну або тимчасову заборону застосування та/або про відмову у реєстрації лікарського засобу в інших країнах?

☐ Ні

☐ Так

Якщо так:

назва(-и) країни(-н)	
причина та дата заборони/відмови	

4. ДОКУМЕНТИ, ЩО ДОДАЮТЬСЯ

☐ 4.1. Обґрунтування типу заяви (розділ 1.5 модуля 1) та/або, за бажанням заявника, – модуль 2 реєстраційного доосьє.

☐ 4.2. Інформована згода власника реєстраційного посвідчення на зареєстрований лікарський засіб у довільній формі (за наявності).

☐ 4.3. (*) Копія документа, що підтверджує реєстрацію цього лікарського засобу у відповідності до законодавства країни заявника та/або виробника, а у разі відсутності такого документу – надати обґрунтування з указанням причин його відсутності.

☐ 4.4. Доручення для ведення переговорів/підписання документів від імені заявника (власника реєстраційного посвідчення).

☐ 4.5. Біографічна довідка, яка повинна включати дані про кваліфікацію та досвід роботи уповноваженої особи заявника, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактної особи в Україні (якщо різні).

☐ 4.6. Копія ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), слід надати роздруківку із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчену підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника. Копія має бути засвідчена печаткою заявника/представника

заявника в Україні. Цей документ може не надавати разом із заявою та обов'язково має бути наданий при наданні Центром рекомендації до реєстрації лікарського засобу.

■ 4.7. Засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. За необхідності – висновки інших інспекцій, які проводилися. Копії документів мають бути засвідчені печаткою заявника (для фізичної особи – за наявності)/представника заявника в Україні.

■ 4.8. Письмова згода на доступ до мастер-файла на ДР від його власника або копія сертифіката відповідності монографії Європейської фармакопеї. Копія має бути засвідчена печаткою заявника/представника заявника в Україні.

■ 4.9. Копія письмового зобов'язання виробника діючої речовини інформувати заявника про зміни у виробничому процесі або специфікаціях (у довільній формі). Копія має бути засвідчена печаткою заявника/представника заявника в Україні.

■ 4.10. Сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії або документ, виданий уповноваженими органами ветеринарного нагляду країни походження сировини, щодо реєстрації в країні (за результатами клінічного та лабораторного контролю) випадків губчатої енцефалопатії (за наявності).

■ 4.11. Копія консультаційного листа до проведеної попередньої наукової консультації щодо лікарського засобу (за наявності).

■ 4.12. Пропозиції до тексту маркування упаковки лікарського засобу.

■ 4.13. Копії патентів на винахід, корисну модель або промисловий зразок, дія яких розповсюджується на Україну (за наявності).

■ 4.14. Копії документів щодо захисту торговельної марки в Україні (за наявності).

- 4.15. Лист, форма якого наведена у додатку 28 до Порядку.
- 4.16. Гарантійний лист заявника щодо забезпечення функціонування належної системи нагляду за безпекою лікарських засобів при їх медичному застосуванні, у тому числі в Україні (у довільній формі).
- 4.17. Для кожної діючої речовини – заява кваліфікованої особи (КО) кожного з власників ліцензії на виробництво, зазначених у заяві, які використовують ДР як вихідний матеріал, та заява КО кожного з власників ліцензії на виробництво, зазначених у заяві як відповідальних за випуск серії, якщо різні. У заявах необхідно зазначити, що виробник(-и) ДР дотримується принципів належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Альтернативно така заява може бути підписана однією КО від імені усіх КО (якщо це чітко вказано).

() Не надається заявниками/виробниками, які є резидентами, та користуються за контрактом виробничими потужностями, розташованими поза межами України.*

Додаток 3

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ЗАЯВА

**про державну реєстрацію лікарського засобу, що виробляється згідно із
затвердженням прописом**

Дата надходження заяви " ____ " _____ 20 ____ року	№ _____
---	---------

1. Назва лікарського засобу _____

2. Лікарська форма, сила дії (дозування) _____

3. Упаковка:

первинна _____

вторинна _____

4. Заявник (власник реєстраційного посвідчення) (для вітчизняних заявників – українською, для іноземних – українською та англійською мовами).

Найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця

Місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця

Телефон/факс _____
e-mail _____
Керівник _____

4.1. Представник заявника (уповноважена особа, що виступає від імені заявника) (українською мовою):

ПІБ уповноваженої особи представника заявника _____

Найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця _____

Місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця _____

Телефон/факс _____
e-mail _____

4.2. Уповноважена особа заявника для здійснення фармаконагляду та/або контактна особа в Україні уповноваженої особи заявника для здійснення фармаконагляду (українською мовою):

ПІБ _____

Найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (заявника) _____

Місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи – підприємця (заявника) _____



Цілодобовий телефон/факс _____

e-mail _____

5. Виробник(-и) (для вітчизняних виробників – українською, для іноземних – українською та англійською мовами)

5.1. Виробник(-и) лікарського засобу

Найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця _____

Адреса місця провадження діяльності _____

Телефон/факс _____

e-mail _____

Керівник _____

Виробництво лікарського засобу здійснюється (позначити необхідне):

повністю вказаним виробником

частково вказаним виробником

повністю іншим виробником

5.2. Виробник(-и) діючої(-их) речовини(-н)

Діюча речовина _____

Найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця (виробника)

Адреса місця провадження діяльності

Телефон/факс

e-mail

Керівник _____

6. Якісний і кількісний склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини)

Діюча(-і) речовина(-и) вказується окремо від допоміжних

[illegible]

--	--	--

* Вказується тільки одна назва в такому порядку: МНН[^], ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва.

[^]Назва діючої речовини вказується за її рекомендованою МНН з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно.

** В одиницях ваги чи біологічних одиницях на 1 одиницю лікарської форми: драже, таблетки, супозиторії, ампули, флакони; у відсотках чи мг/мл, мг/г: мазі, креми, розчини, неподільні порошки, збори.

7. Фармакотерапевтична група

8. Код АТХ або пропозиції щодо нього

9. Пропонований термін придатності

10. Пропоновані умови зберігання

11. Пропонована категорія відпуску:

☐ без рецепта

☐ тільки в умовах стаціонару

Я гарантую достовірність та відповідаю за інформацію, що міститься у наданих матеріалах реєстраційного досьє.

Згоден, що у разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом 3 місяців у розгляді цієї заяви буде відмовлено.

Усі дані одержані заявником в установленому законодавством порядку і не порушують права третьої сторони, захищені патентом, свідоцтвом про знак для товарів та послуг.

Також цим підтверджується, що всі передбачені збори буде сплачено відповідно до вимог законодавства.

Від імені заявника	<i>Підпис</i> <i>ПІБ</i>
М.п	<i>Посада</i>

ДОКУМЕНТИ, ЩО ДОДАЮТЬСЯ

- 1. Доручення для ведення переговорів/підписання документів від імені заявника (власника реєстраційного посвідчення).
- 2. Копія ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), слід надати роздруківку із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчену підписом/печаткою заявника (для фізичної особи - за наявності) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника. Копія повинна бути засвідчена печаткою заявника (для фізичної особи – за наявності)/представника заявника в Україні. Цей документ може не надавати разом із заявою та обов'язково має бути наданий при наданні Центром рекомендації до реєстрації лікарського засобу.
- 3. Засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. Копії документів мають бути засвідчені печаткою заявника (для фізичної особи – за

наявності)/представника заявника в Україні
заявника в Україні.

наявності)/представника

Додаток 4

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ЗАЯВА
про державну реєстрацію (перереєстрацію) АФІ

Дата надходження заяви «___» _____ 20__ року	№ _____
---	---------

Торгова (або патентована) назва АФІ (за наявності)	
Назва АФІ*	
Заявник	
Представник заявника (уповноважена особа, що виступає від імені заявника)	
<i>* Тільки одна назва наводиться у такому порядку: МНН (з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно), ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва.</i>	

Я гарантую достовірність та відповідаю за інформацію, що міститься у наданих матеріалах реєстраційного досьє.

Згоден, що у разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом 3 місяців у розгляді цієї заяви буде відмовлено.

Також цим підтверджується, що всі передбачені збори буде сплачено відповідно до вимог законодавства.

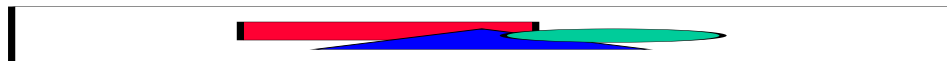
☐ Додайте доручення для ведення переговорів/підписання документів від імені заявника (підпункт 3.1 пункту 3 цього додатка).

Від імені заявника	<i>Підпис</i> <i>ПІБ</i>
М.п	<i>Посада</i>

1. ОСОБЛИВІ ПУНКТИ ЗАЯВИ

1.1. Технологічна форма (форма випуску)

(рідина, порошок, гранулят, пелети тощо)



1.2. Упаковка, включаючи опис матеріалу, з якого вони виготовлені (використовуйте перелік стандартних термінів ДФУ або Європейської фармакопеї)



Для кожного виду упаковки укажіть:

1.2.1. Розмір(и) упаковки.

1.2.2. Пропонований період зберігання.

1.2.3. Пропонований період проведення повторних випробувань (якщо встановлений).

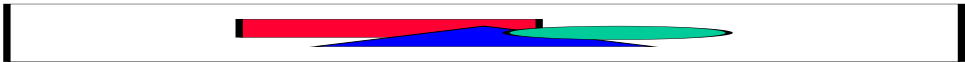
1.2.4. Пропоновані умови зберігання.

1.3. Заявник (власник реєстраційного посвідчення)/контактна особа

1.3.1. Заявник (власник реєстраційного посвідчення) (для вітчизняних заявників – українською, для іноземних – українською та англійською мовами):	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи – підприємця	
країна	
телефон/факс	
e-mail	
1.3.2. Представник заявника (уповноважена особа, що виступає від імені заявника):	
ПІБ уповноваженої особи представника заявника	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця	
місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця	
країна	
телефон/факс	
e-mail	
☐ Додайте доручення (підпункт 3.1 пункту 3 цього додатка)	

1.4. Виробники

1.4.1. Виробник, що відповідає за випуск серії АФІ (для вітчизняних заявників – українською, для іноземних – українською та англійською
--

мовами):	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи - підприємця	
адреса місця провадження діяльності	
країна	
телефон/факс	
e-mail	
1.4.2. Виробник(и) та виробничі дільниці (для вітчизняних заявників – українською, для іноземних – українською та англійською мовами). <i>Зазначаються всі дільниці виробництва, задіяні у виробничому процесі кожного джерела АФІ, включаючи дільниці, на яких проводиться контроль якості/контроль у процесі виробництва.</i>	
речовина	
найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи - підприємця (виробника)	
адреса місця провадження діяльності	
країна	
телефон/факс	
e-mail	
Короткий опис етапів виробництва, виконуваних на виробничій дільниці  • Чи видано сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для цієї АФІ? ☐ Ні ☐ Так Якщо так:	

☐ Додайте копію сертифіката відповідності (підпункт 3.3 пункту 3 цього додатка).

• ***Чи буде використовуватися майстер-файл для цієї АФІ?***

☐ Ні ☐ Так

Якщо так:

☐ Додайте письмову згоду на доступ до мастер-файлу (підпункт 3.2 пункту 3 цього додатка).

• ***Чи використовуються у процесі виробництва АФІ матеріали тваринного та/або людського походження?***

☐ Ні ☐ Так

☐ Якщо наявний сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії (ГЕ) або документ, виданий уповноваженими органами ветеринарного нагляду країни походження сировини щодо реєстрації в країні (за результатами клінічного та лабораторного контролю) випадків ГЕ, він повинен бути доданий у підпункті 3.3 пункту 3 цього додатка.

1.5. Чи містить або складається АФІ з генетично модифікованих організмів (ГМО)?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так, то чи відповідає АФІ встановленим вимогам?

Зробіть необхідну позначку

☐ Ні ☐ Так

2. ІНШІ ВІДОМОСТІ

2.1. Чи захищений АФІ патентами на винахід, корисну модель або промисловий зразок, дія яких розповсюджується на Україну?

☐ Ні ☐ Так

Якщо так:			
Номер патенту	Дата видачі	Діє до	Власник патенту
2.2. Чи захищена торговельна марка в Україні? ☐ Ні ☐ Так Якщо так:			
Номер документа	Дата видачі	Діє до	Власник

3. ДОКУМЕНТИ, ЩО ДОДАЮТЬСЯ (у разі реєстрації)

- ☐ 3.1. Доручення для ведення переговорів/підписання документів від імені заявника (власника реєстраційного посвідчення).
- ☐ 3.2. Копія дозвільного документа на промисловий випуск АФІ, виданого у відповідності до законодавства країни виробника (за наявності).
- ☐ 3.3. Письмова згода на доступ до мастер-файла на АФІ від його власника або копія сертифіката відповідності Європейській фармакопеї (за наявності).
- ☐ 3.4. Сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії або документ, виданий уповноваженими органами ветеринарного нагляду країни походження сировини, щодо реєстрації в країні (за результатами клінічного та лабораторного контролю) випадків губчатої енцефалопатії (за наявності).

Додаток 5

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ЗАЯВА про перереєстрацію лікарського засобу

Дата надходження заяви " ____ " _____ 20__ року	№ _____
--	---------

Цим я подаю заяву на перереєстрацію лікарського засобу.

Я заявляю, що якість лікарського засобу, методи виготовлення та контролю регулярно оновлювалися відповідно до процедури внесення змін з огляду на технічний і науковий прогрес.

Я підтверджую, що до відомостей про лікарський засіб не було внесено інших змін, крім тих, що затверджені МОЗ України.

Я гарантую достовірність та відповідаю за інформацію, що міститься у наданих матеріалах реєстраційного дос'є. Згоден, що у разі ненадання матеріалів реєстраційного дос'є протягом 3 місяців у розгляді цієї заяви буде відмовлено.

Усі передбачені збори буде сплачено відповідно до вимог законодавства.

Від імені заявника	<i>Підпис</i> <i>ПІБ</i>
М.п	

	<i>Посада</i>
--	---------------

Назва лікарського засобу	
Діюча(-і) речовина(-и)	
Фармакотерапевтична група (використовуйте діючий код АТХ)	
Сила дії (дозування)	
Шлях(-и) введення	
Лікарська форма та упаковка	
Номер реєстраційного посвідчення	
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	
Уповноважена особа, що виступає від імені заявника	
Дата першої реєстрації в Україні	
Дата закінчення строку дії реєстраційного посвідчення	

1. Заявник (власник реєстраційного посвідчення) (для вітчизняних виробників – українською, для іноземних – українською та англійською мовами):

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця

місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця

країна

телефон/факс

e-mail

2. Представник заявника (уповноважена особа, що виступає від імені заявника):

ПІБ уповноваженої особи представника заявника

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця

місцезнаходження юридичної особи або фізичної особи – підприємця

країна

телефон/факс

e-mail

3. Затверджені виробники (для вітчизняних виробників – українською, для іноземних – українською та англійською мовами)

1) Виробник(и), що відповідає(ють) за випуск серії

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця

адреса місця провадження діяльності

країна

телефон/факс

e-mail

2) Офіційний випуск серії для препаратів крові та вакцин:

(детальна інформація про Офіційну лабораторію з контролю лікарських засобів або лабораторію, назначену для офіційного випуску серії)

назва (найменування) лабораторії

місцезнаходження лабораторії

країна

телефон/факс

e-mail

3.1. Затверджені виробник(-и) лікарського засобу і дільниця(-і) виробництва

Включаючи дільниці виробництва будь-якого розріджувача/розчинника в окремій упаковці/ємності, що є частиною лікарського засобу, дільниці, на яких здійснюється контроль якості/контроль у процесі виробництва, а також (за потреби) імпортерів

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця

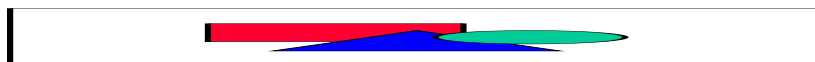
адреса місця провадження діяльності

країна

телефон/факс

e-mail

Короткий опис виконуваних функцій



- ▣ Додайте копію ліцензії на виробництво (підпункт 5.3 пункту 5 цього додатка).
- ▣ Додайте копію документа, що підтверджує відповідність виробництва вимогам GMP, передбаченого у підпункті 5.5 пункту 5 цього додатка.

3.2. Затверджені виробник(-и) ДР та виробничі дільниці

Зазначаються усі дільниці виробництва, задіяні у виробничому процесі кожного джерела діючої речовини, включаючи дільниці, на яких проводиться контроль якості/контроль у процесі виробництва. Для високотехнологічних (біотехнологічних) лікарських засобів слід включити усі дільниці зберігання головного та робочого банків клітин та дільниці приготування робочого банку клітин.

діюча речовина

найменування юридичної особи або ПІБ фізичної особи – підприємця
(виробника)

адреса місця провадження діяльності

країна

телефон/факс

e-mail

Короткий опис етапів виробництва, виконуваних на виробничій дільниці



■ Для кожної ДР додайте заяву уповноваженої особи виробника (підпункт 5.6 пункту 5 цього додатка).

4. Якісний та кількісний склад

4.1. Якісний та кількісний склад лікарського засобу (ДР та допоміжні речовини):

Вказується, на яку кількість розрахований склад (наприклад, 1 капсула)

Перерахуйте діючі речовини окремо від допоміжних речовин:

Назва ДР*

1.

2.

3.

Тощо

Кількість

Одиниця

Посилання/монографія

Назва допоміжної(-их)
речовини(-н)

1.

2.

3.

Тощо

Кількість

Одиниця

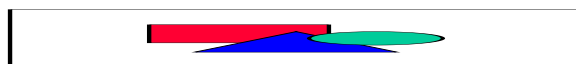
Посилання/монографія

* Назву для кожної ДР вказують у такій послідовності: МНН[^], ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва.

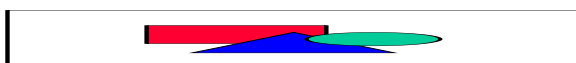
[^] Назву ДР вказують за її рекомендованою МНН з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно.

Інформацію про надлишкову кількість не слід вказувати в колонках щодо складу, а необхідно викласти нижче:

діюча(і) речовина(и)



допоміжна(і) речовина(и)



5. ДОКУМЕНТИ, ЩО ДОДАЮТЬСЯ (позначте необхідне):

- ▣ 5.1. Доручення для ведення переговорів/підписання документів від імені заявника (власника реєстраційного посвідчення).

- 5.2. Перелік у хронологічному порядку усіх заяв про внесення змін, які подавалися до МОЗ України з дати видачі реєстраційного посвідчення в Україні: перелік усіх затверджених змін або змін, що перебувають на розгляді (тип ІА/ІБ, тип ІІ, зміни, що потребують нової реєстрації, термінові зміни, що стосуються безпеки лікарського засобу), включаючи дату подання, дату затвердження (якщо затверджені) та короткий опис змін, у формі таблиці порівняння.
- 5.3. Копія ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), має бути надана роздруківка із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника. Копія повинна бути засвідчена печаткою заявника/представника заявника в Україні.
- 5.4. Копія реєстраційного посвідчення в Україні разом із вкладками до реєстраційного посвідчення.
- 5.5. Засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійного листа заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. Копії документів мають бути засвідчені печаткою заявника/представника заявника в Україні.
- 5.6. Для кожної діючої речовини – заява кваліфікованої особи (КО) кожного з власників ліцензії на виробництво, зазначених у заяві, які використовують ДР як вихідний матеріал, та заява КО кожного з власників ліцензії на виробництво, зазначених у заяві як відповідальних за випуск серії, якщо різні. У заявах необхідно зазначити, що виробник(-и) ДР дотримується вимог належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Альтернативно така заява може бути підписана однією КО від імені усіх КО (якщо це чітко вказано).

Додаток 6

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ЗАЯВА**про внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб**

Дата надходження заяви «___» _____ 20___ року	№ _____
--	---------

Цим я подаю заяву на внесення змін до реєстраційного досьє.

Я заявляю, що:

- ☐ немає інших змін, крім тих, що вказані у цій заяві (за винятком тих, що містяться у інших заявах, які подаються паралельно);
- ☐ усі умови (згідно з 23 до Порядку), які встановлені для змін(-и), виконуються (якщо необхідно);
- ☐ необхідні документи (згідно з додатком 23 до Порядку), що стосуються змін(-и), надані;

Зміни будуть введені*:

- ☐ з наступного виробничого циклу/наступного випуску
- ☐ дата _____

** тільки для змін типу IB та II, а також для адміністративних змін (тип IA) при внесенні їх до інструкції для медичного застосування та тексту маркування упаковок готових лікарських засобів*

Усі внески буде сплачено відповідно до вимог чинного законодавства.

Я гарантую достовірність інформації, що міститься у наданих реєстраційних матеріалах, та несу за це відповідальність, передбачену чинним законодавством. Згоден, що у разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом 3 місяців, цю заяву буде анульовано.

Основний підпис _____

ПІБ _____

Посада _____

Дата _____

Другий підпис _____

(якщо необхідно)

ПІБ _____

Посада _____

Дата _____

Тип змін (позначте необхідне)

☐ Тип ІА_{нп}

☐ Тип ІА

☐ Тип ІБ

☐ Тип ІІ

☐ безпека

☐ термінові обмеження, пов'язані із безпекою

☐ якість

☐ інші

Назва лікарського засобу	
Діюча(-і) речовина(-и)	
Сила дії (дозування)	
Лікарська форма та упаковка	
Номер(-и) реєстраційного посвідчення	
Заявник	
Уповноважена особа, що виступає від імені заявника	

Примітки:

У разі змін типу II із заяви вилучають перелік змін типу I, наведений нижче.

У разі змін типу I вилучають ті зміни типу I, на які не поширюється заява.

Виберіть відповідну зміну з представленого нижче переліку та включити у графу «Тип зміни». Для внесення змін, які не передбачені у класифікації, заявник повинен заявити таку іншу зміну («х») у відповідному розділі.

А. АДМІНІСТРАТИВНІ ЗМІНИ	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ II

	Тип зміни	
☐ А.1. Зміна назви та/або адреси заявника (власника реєстраційного посвідчення)	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни
☐ А.2. Зміна назви лікарського засобу	ІБ

	Тип зміни	
☐ А.3. Зміна назви АФІ або допоміжної речовини	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни	
☐ А.4. Зміна назви та/або адреси виробника (включаючи, за необхідності, місце проведення контролю якості), або власника мастер-файла на АФІ, або постачальника АФІ/вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, що застосовуються у виробництві АФІ (коли зазначено у досьє на лікарський засіб) за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у затвердженому досьє або виробника нової допоміжної речовини (коли зазначено у досьє)	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

А.5. Зміна назви та/або адреси виробника/імпортера готового лікарського засобу, включаючи дільниці випуску серії або місце проведення контролю якості	Тип зміни

☐ а) діяльність, за яку відповідає виробник/імпортер, включаючи випуск серій	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ б) діяльність, за яку відповідає виробник/імпортер, не включаючи випуск серій	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни	
☐ А.6. Зміна коду АТХ	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни	
☐ А.7. Вилучення виробничої дільниці (включаючи дільниці для АФІ, проміжного продукту або готового лікарського засобу, дільниці для проведення пакування, виробника, відповідального за випуск серій, місце проведення контролю серії) або постачальника вихідного матеріалу, реагенту або допоміжної речовини (якщо зазначено у досьє)	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни
☐ А.8. Зміни дати проведення аудиту щодо відповідності виробника АФІ вимогам GMP	☐ ІА

Б. ЗМІНИ З ЯКОСТІ

Б.І. АФІ

Б.І.а) Виробництво

☐ х) інші зміни	Тип зміни
	☐ ІА ☐ ІБ ☐ II

Б.І.а.1. Зміна виробника вихідного/проміжного продукту/реагенту, що використовуються у виробничому процесі АФІ, або зміна виробника (включаючи, де необхідно, місце проведення контролю якості) АФІ (за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у затвердженому досьє)	Тип зміни
---	-----------

☐ а) запропонований виробник належить до тієї ж виробничої групи підприємств, що й затверджений	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ б) введення нового виробника АФІ з наданням мастер-файла на АФІ	ІІ	
☐ в) запропонований виробник використовує спосіб синтезу, що суттєво відрізняється від попереднього, або умови виробництва, які потенційно можуть змінити важливі характеристики якості АФІ, такі як якісний та/або кількісний профіль домішок, що потребують кваліфікації, або фізико-хімічні властивості АФІ, що впливають на біодоступність	ІІ	
☐ г) новий виробник вихідного продукту, для якого вимагається попередня оцінка вірусної безпеки та/або ризику передачі збудників ГЕ	ІІ	
☐ г) зміна у АФІ біологічного походження або вихідному матеріалі/реагенті/проміжному продукті, що використовуються для виробництва біологічного/імунологічного лікарського засобу	ІІ	
☐ д) зміни до заходів, пов'язаних з контролем АФІ, або додавання ділянки, де проводиться контроль/випробування серії	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ е) введення нового виробника АФІ, коли не подається мастер-файл на АФІ та що вимагає значної зміни до відповідного розділу досьє на АФІ	ІІ	
☐ є) додавання альтернативної ділянки, де проводиться стерилізація АФІ з використанням методу, що описаний у Європейській фармакопеї	ІБ	
☐ ж) введення нової ділянки, де здійснюється мікронізація	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ з) зміни до заходів, пов'язаних з контролем активної речовини біологічного походження: заміна або додавання ділянки, де проводиться контроль/випробування серії, включаючи застосування біологічного/імунологічного/іммунохімічного методу	ІІ	
☐ и) нова ділянка для зберігання Головного банку клітин та/або Робочих банків клітин	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.І.а.2. Зміни в процесі виробництва АФІ	Тип зміни	
☐ а) незначна зміна у процесі виробництва АФІ	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) значна зміна у процесі виробництва АФІ, що може мати істотний вплив на якість, безпеку або ефективність лікарського засобу	ІІ	
☐ в) зміна стосується активної речовини біологічного/імунологічного походження або використання хімічних АФІ у виробництві лікарського засобу біологічного/імунологічного походження, яка може мати значний вплив на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу, і не стосується протоколу	ІІ	
☐ г) зміна у лікарському засобі рослинного походження, яка стосується однієї з таких характеристик: джерело походження сировини, спосіб виробництва або виготовлення	ІІ	
☐ г) незначна зміна у закритій частині мастер-файла на АФІ	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.І.а.3. Зміна розміру серії (включаючи діапазони) АФІ або проміжного продукту, який застосовується у процесі виробництва АФІ	Тип зміни	
☐ а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) зменшення обсягу виробництва до 10 разів	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) зміна, що потребує доведення порівнянності активної речовини біологічного/імунологічного походження	ІІ	
☐ г) збільшення у понад 10 разів порівняно із затвердженим розміром	ІБ	
☐ г) розмір серії активної речовини біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни параметрів процесу (наприклад, дублювання лінії)	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.І.а.4. Зміни випробувань або допустимих меж в процесі виробництва АФІ, що встановлені у специфікаціях	Тип зміни	
☐ а) звуження допустимих меж	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) додавання нового випробування та допустимих меж	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) вилучення несуттєвого випробування	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ г) розширення затверджених допустимих меж в процесі виробництва для показників, які можуть істотно вплинути на якість АФІ	ІІ	
☐ г) вилучення випробування в процесі виробництва, що може мати істотний вплив на загальну якість АФІ	ІІ	
☐ д) додавання або заміна випробування за результатами досліджень з безпеки або якості	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.І.а.5. Зміни у активній речовині сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцин проти вірусу грипу людини	Тип зміни
☐ а) заміна штаму(-ів) у сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцинах проти вірусу грипу людини	ІІ

Б.1.б) Контроль АФІ	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ

Б.І.б.1. Зміна у параметрах специфікацій та/або допустимих меж, визначених у специфікаціях на АФІ, або вихідний/проміжний продукт/реагент, що використовуються у процесі виробництва АФІ	Тип зміни	
☐ а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації на лікарські засоби, для яких отримується дозвіл на випуск серії від офіційного регуляторного органу	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ б) звуження допустимих меж, визначених у специфікації	☐ ІА	☐ ІБ*

☐ в) доповнення специфікації новим показником якості та відповідним методом випробування	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ г) вилучення незначного показника якості (наприклад, вилучення застарілого показника)	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ г) вилучення параметра специфікації, який може мати суттєвий вплив на якість АФІ та/або готового лікарського засобу	ІІ	
☐ д) зміна поза межами затвердженого діапазону у специфікації на АФІ	ІІ	
☐ е) розширення допустимих меж, визначених у специфікаціях на вихідні матеріали/проміжні продукти, які мають істотний вплив на якість АФІ та/або готового лікарського засобу	ІІ	
☐ ж) додавання або заміна (за винятком активної речовини біологічного або імунологічного походження) параметра специфікації з відповідним методом випробування за результатами досліджень з безпеки або якості	ІБ	
☐ з) у разі відсутності монографії на АФІ у ДФУ, Європейській фармакопеї або іншій національній Фармакопеї держави ЄС, зміна внутрішньої специфікації на монографію неофіційної фармакопеї або фармакопеї третьої країни	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.І.б.2. Зміна у методах випробування АФІ або вихідного матеріалу/проміжного продукту/реагенту, що використовується у процесі виробництва АФІ	Тип зміни	
☐ а) незначні зміни у затверджених методах випробування	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) вилучення методу випробування для АФІ/реагенту/проміжного продукту, якщо альтернативний метод вже затверджений	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення) для реагенту, що не спричиняє істотного впливу на якість АФІ	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ г) суттєва зміна у біологічному/імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент для біологічного АФІ, або їх заміна	ІІ	
☐ г) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або доповнення) АФІ або вихідного/проміжного продукту	ІБ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.І.в) Система контейнер/закупорювальний засіб	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ

Б.І.в.1. Зміна у безпосередній упаковці АФІ	Тип зміни	
☐ а) якісні та/або кількісні зміни складу	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) якісні та/або кількісні зміни складу для стерильних та не заморожених АФІ біологічного/імунологічного походження	ІІ	
☐ в) рідких АФІ (нестерильних)	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ	☐ ІІ

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.І.в.2. Зміни параметрів специфікацій та/або допустимих меж, зазначених у специфікаціях, для безпосередньої упаковки АФІ	Тип зміни	
☐ а) звуження допустимих меж, зазначених у специфікаціях	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) доповнення специфікації новим показником та відповідним методом випробування	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) вилучення незначного показника специфікації (наприклад, вилучення застарілого показника)	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ г) доповнення або заміна показника за результатами досліджень з безпеки або якості	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ	☐ ІІ

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.І.в.3. Зміна в методах випробування безпосередньої упаковки АФІ	Тип зміни	
☐ а) незначні зміни у затверджених методах випробування	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення)	☐ ІА	☐ ІБ*

☐ в) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування вже затверджений	☐ ІА	☐ ІБ*
--	-----------------------------	------------------------------

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.І.г) Стабільність		
Б.І.г.1. Зміна періоду повторних випробувань/періоду зберігання або умов зберігання АФІ (за відсутності у затвердженому досьє сертифіката відповідності Європейській фармакопеї, що включає період повторного випробування)	Тип зміни	
а) період повторного випробування/період зберігання		
☐ 1. зменшення	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ 2. збільшення періоду повторного випробування на основі екстраполяції результатів дослідження стабільності, проведених не у відповідності до <i>Настанови</i> або <i>Керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності</i>	ІІ	
☐ 3. збільшення періоду зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень, виконаних не у відповідності до затвердженого протоколу	ІІ	
☐ 4. збільшення або введення періоду повторного випробування/періоду зберігання на основі результатів досліджень у реальному часі	ІБ	
б) умови зберігання		
☐ 1. більш жорсткі умови зберігання	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ 2. зміна умов зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження, якщо дослідження стабільності ще не проводились відповідно до затвердженого протоколу	ІІ	
☐ 3. зміна умов зберігання АФІ	ІБ	
☐ в) зміна у затвердженому протоколі стабільності	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.1.г) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління

змiнами	
Б.І.г.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для АФІ щодо:	Тип змiни
☐ а) одного елементу виробничого процесу АФІ, включаючи контроль в процесі виробництва та/або методи випробування	ІІ
☐ б) методів випробувань для вихідних матеріалів/реагентів/проміжних продуктів та/або АФІ	ІІ

☐ Б.І.г.2. Внесення змін у післяреєстраційний протокол управління змiнами для АФІ	Тип змiни
	ІІ

☐ Б.І.г.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змiнами для АФІ	Тип змiни	
	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.І.г.4. Зміни до затвердженого протоколу управління змiнами	Тип змiни
☐ а) суттєві зміни до затвердженого протоколу управління змiнами	ІІ
☐ б) незначні зміни до затвердженого протоколу управління змiнами, які не змінюють стратегію, що визначена у протоколі	ІБ
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ

Б.І.г.5. Впровадження змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління змiнами	Тип змiни
☐ а) впровадження зміни не вимагає жодних додаткових супровідних даних	☐ ІА _{нп} ☐ ІБ*
☐ б) впровадження зміни вимагає додаткові допоміжні дані	ІБ
☐ в) впровадження зміни для біологічного/імунологічного лікарського засобу	ІБ

☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ
--	--

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.ІІ. ГОТОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ	
Б.ІІ.а) Опис та склад	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ

Б.ІІ.а.1. Зміна або додавання штампів, потовщень або інших маркувань, уключаючи заміну або додавання фарб для маркування лікарського засобу	Тип зміни	
☐ а) зміна штампів, потовщень або інших маркувань	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ б) зміна риси, призначеної для розділення таблетки на рівні дози	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.ІІ.а.2. Зміна форми або розмірів лікарської форми	Тип зміни	
☐ а) таблетки з негайним вивільненням, капсули, супозиторії та песарії	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, лікарські форми з модифікованим вивільненням або пролонгованої дії та дилимі таблетки, призначені для розділення на рівні дози	ІБ	
☐ в) додавання нового набору для раіофармацевтичного препарату з іншим об'ємом наповнення	ІІ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.П.а.3. Зміна у складі (допоміжних речовинах) готового лікарського засобу		Тип зміни
а) смакові добавки або барвники		
☐ 1. додавання, вилучення або заміна	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*

☐ 2. збільшення або зменшення	☐ ІА	☐ ІБ*
б) інші допоміжні речовини		
☐ 1. будь-яка незначна зміна кількісного складу допоміжних речовин у готовому лікарському засобі	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ 2. якісні або кількісні зміни щодо однієї або декількох допоміжних речовин, які можуть значно вплинути на безпеку, якість або ефективність готового лікарського засобу	ІІ	
☐ 3. зміна у лікарському засобі біологічного/імунологічного походження	ІІ	
☐ 4. будь-яка нова допоміжна речовина, що включає використання матеріалів людського або тваринного походження, для яких вимагається оцінка даних з вірусної безпеки або ризику передачі збудників ГЕ	ІІ	
☐ 5. зміна, яка підтверджується дослідженнями з біоеквівалентності	ІІ	
☐ 6. заміна однієї допоміжної речовини на іншу з тими самими функціональними характеристиками та на тому ж рівні	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.П.а.4. Зміна маси покриття лікарських форм для перорального застосування або зміна маси оболонки капсул	Тип зміни	
☐ а) тверді лікарські форми для перорального застосування	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, лікарські форми з модифікованим вивільненням або пролонгованої дії, для яких покриття є вирішальним чинником механізму вивільнення	ІІ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Тип зміни

☐ Б.П.а.5. Зміна концентрації в окремій дозі багатодозового лікарського засобу для парентерального застосування, коли кількість АФІ на одиницю дози (тобто сила дії) не змінюється	II
--	----

	Тип зміни
☐ Б.П.а.6. Вилучення контейнера з розчинником з упаковки	ІБ

Б.П.б) Зміни у виробництві	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ II

Б.П.б.1. Заміна або введення додаткової ділянки виробництва для частини або всього виробничого процесу готового лікарського засобу	Тип зміни	
☐ а) ділянка для вторинного пакування	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ б) ділянка для первинного пакування	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ в) ділянка, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, проведення контролю якості та вторинного пакування, для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження або лікарських форм комплексного (складного) виробничого процесу	II	
☐ г) ділянка, яка вимагає проведення первинної перевірки виробництва або перевірки виробництва конкретного готового лікарського засобу	II	
☐ г) ділянка, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, контролю якості, первинного та вторинного пакування, для нестерильних лікарських засобів	ІБ	
☐ д) ділянка, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серії, контролю якості та вторинного пакування для стерильних лікарських засобів (включаючи вироблені асептичним методом), крім лікарських засобів біологічного/імунологічного походження	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ II	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.П.б.2. Зміна імпортера/зміни, що стосуються випуску серії та контролю якості готового лікарського засобу		Тип зміни	
☐ а) заміна або додавання дільниці, на який здійснюється контроль/випробування серії	☐ ІА	☐ ІБ*	
☐ б) заміна або додавання дільниці, на якій здійснюється контроль якості/випробування серії для біологічного/імунологічного лікарського засобу, та будь-якої дільниці, на якій застосовується біологічний/імунологічний метод випробування.	ІІ		
☐ в) заміна або додавання виробника, що відповідає за ввезення та/або випуск серії			
☐ 1. не включаючи контроль/випробування серії	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*	
☐ 2. включаючи контроль/випробування серії	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*	
☐ 3. включаючи контроль/випробування серії для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження та один з методів аналізу, що застосовується на дільниці, є біологічним/імунологічним/імунохімічним методом	ІІ		
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ		

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.П.б.3. Зміни у процесі виробництва готового лікарського засобу, включаючи проміжний продукт, що застосовується при виробництві готового лікарського засобу	Тип зміни	
☐ а) незначна зміна у процесі виробництва	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) суттєва зміна у процесі виробництва, яка може мати істотний вплив на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу	ІІ	
☐ в) лікарський засіб є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження та зміна вимагає проведення порівняльних досліджень	ІІ	
☐ г) ведення нестандартного методу кінцевої стерилізації	ІІ	
☐ ґ) введення або збільшення припустимого надлишку АФІ	ІІ	

☐ д) незначна зміна у процесі виробництва водної суспензії для перорального застосування	ІБ
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.ІІ.б.4. Зміна розміру серії (включаючи діапазон розміру серії) готового лікарського засобу	Тип зміни	
☐ а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) зменшення до 10 разів	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) зміна вимагає оцінки порівнянності (проведення порівняльних досліджень) лікарського засобу біологічного/імунологічного походження або зміна у розмірі серії вимагає проведення нового дослідження біоеквівалентності	ІІ	
☐ г) зміна стосується всіх інших лікарських форм сукупного (комплексного) виробничого процесу	ІІ	
☐ г) збільшення більш ніж у 10 разів порівняно із затвердженим розміром для твердих лікарських форм з негайним вивільненням для перорального застосування	ІБ	
☐ д) масштаб для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни виробничого процесу (наприклад, дублювання лінії)	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.ІІ.б.5. Зміни випробувань або допустимих меж, встановлених у специфікаціях, під час виробництва готового лікарського засобу	Тип зміни	
☐ а) звуження допустимих меж	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) додавання нового методу випробування та допустимих меж	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) вилучення несуттєвого випробування в процесі виробництва	☐ ІА	☐ ІБ*

☐ г) вилучення випробування у процесі виробництва, яке може мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу	II
☐ г) розширення затверджених допустимих меж для показників, які можуть мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу	II
☐ д) доповнення або заміна випробування в процесі виробництва за результатами досліджень з безпеки або якості	ІБ
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ II

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу*

Б.П.в) Контроль допоміжних речовин	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ II

Б.П.в.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж для допоміжної речовини	Тип зміни	
☐ а) звуження допустимих меж	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) вилучення із специфікації незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами специфікацій	II	
☐ г) вилучення із специфікації показника, який може мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу	II	
☐ д) доповнення або заміна (за винятком лікарських засобів біологічного та імунологічного походження) параметру специфікації з відповідним методом випробування за результатами досліджень з безпеки або якості	ІБ	
☐ е) у разі відсутності монографії на допоміжну речовину у ДФУ, Європейській фармакопеї або іншій національній фармакопеї держави ЄС, зміна внутрішньої специфікації на монографію неофіційної фармакопеї або фармакопеї третьої країни	ІБ	

☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ
--	--

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.П.в.2. Зміна у методах випробування допоміжної речовини	Тип зміни	
☐ а) незначні зміни у затверджених методах випробувань	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування вже затверджений	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) суттєва зміна або заміна біологічного/імунологічного/імунохімічного методу випробування або методу, у якому використовується біологічний реагент	ІІ	
☐ г) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або додавання)	ІБ	

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.П.в.3. Заміна джерела одержання допоміжної речовини або реактиву, що становить ризик передачі збудників ГЕ		Тип зміни	
а) матеріалу, що становить ризик передачі збудників ГЕ, на матеріал рослинного або синтетичного походження			
☐ 1. для допоміжних речовин або реактивів, які не використовуються у виробництві активної речовини біологічного/імунологічного походження, або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження	☐ ІА	☐ ІБ*	
☐ 2. для допоміжних речовин або реактивів, які використовуються у виробництві активної речовини біологічного/імунологічного походження, або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження	ІБ		
☐ б) заміна або додавання речовини, що становить ризик передачі збудників ГЕ, або заміна речовини, що становить ризик передачі збудників ГЕ, на іншу речовину, що становить ризик передачі збудників ГЕ, для якої немає ГЕ-сертифіката відповідності Європейській фармакопеї	ІІ		

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.П.в.4. Зміни в методі синтезу або регенерації нефармакопейної допоміжної речовини (якщо описано у досьє) або нової допоміжної речовини	Тип зміни	
☐ а) незначні зміни у методі синтезу або регенерації нефармакопейної допоміжної речовини або нової допоміжної речовини	☐ ІА	☐ ІБ*

☐ б) зміни у специфікації або зміна фізико-хімічних властивостей допоміжної речовини, що може мати вплив на якість готового лікарського засобу	II
☐ в) допоміжна речовина є речовиною біологічного/імунологічного походження	II
☐ х) інші зміни	☐ IA ☐ IB ☐ II

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу*

Б.П.г) Контроль готового лікарського засобу	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ IA ☐ IB ☐ II

Б.П.г.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу	Тип зміни	
☐ а) звуження допустимих меж	☐ IA	☐ IB*
☐ б) звуження допустимих меж, визначених у специфікації на лікарські засоби, для яких отримується дозвіл на випуск серії від офіційного регуляторного органу	☐ IA _{нп}	☐ IB*
☐ в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування	☐ IA	☐ IB*
☐ г) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника, такого як запах та смак, або ідентифікація барвників чи смакових добавок)	☐ IA	☐ IB*
☐ г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами специфікацій	II	
☐ д) вилучення показника, який може мати істотний вплив на якість готового лікарського засобу	II	
☐ е) доповнення або заміна показника специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості (за винятком лікарських засобів біологічного/імунологічного походження)	IB	
☐ є) внесення змін до дос'є після оновлення загальної статті на готову лікарську форму у ДФУ/Європейській фармакопеї *	☐ IA _{нп}	☐ IB*
☐ ж) внесення змін у дос'є для приведення у відповідність до загальної статті 2.9.40 «Однорідність дозованих одиниць» ДФУ/Європейської фармакопеї замість затверджених загальних статей 2.9.5 «Однорідність маси» та/або 2.9.6 «Однорідність дози»	☐ IA	☐ IB*

☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ
--	--

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

Б.П.г.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу	Тип зміни	
☐ а) незначна зміна у затверджених методах випробування	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) вилучення методу випробування, якщо вже затверджений альтернативний метод	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) суттєва зміна у біологічному/імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент, або їх заміна, або біологічного препарату порівняння (стандартного препарату), що не зазначений у затвердженому протоколі	ІІ	
☐ г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення)	ІБ	
☐ ґ) оновлення процедури випробування для приведення у відповідність із зміненою загальною статтею ДФУ або Європейської фармакопеї	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ д) для приведення у відповідність з ДФУ або Європейською фармакопеєю та вилучення посилання на застарілий внутрішній метод випробування та його номер	☐ ІА	☐ ІБ*

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу*

	Тип зміни
☐ Б.П.г.3. Зміни, які стосуються виробничого процесу у реальному часі або випуску за параметрами для готового лікарського засобу	ІІ

Б.П.г) Система контейнер/закупорювальний засіб	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ

Б.П.г.1. Зміна у первинній упаковці готового лікарського засобу		Тип зміни
а) якісний та кількісний склад		
☐ 1. тверді лікарські форми	☐ ІА	☐ ІБ*

☐ 2. м'які та нестерильні рідкі лікарські форми	ІБ	
☐ 3. стерильні лікарські засоби та лікарські засоби біологічного/імунологічного походження	ІІ	
☐ 4. зміна стосується зниження ступеня захисту оновленої упаковки, якщо наявні відповідні зміни в умовах зберігання та/або скорочення терміну придатності	ІІ	
б) тип контейнера або додання нового контейнера		
☐ 1. тверді, м'які та нестерильні рідкі лікарські форми	ІБ	
☐ 2. стерильні лікарські засоби та лікарські засоби біологічного/імунологічного походження	ІІ	
☐ 3. вилучення первинної упаковки, що не призводить до повного вилучення лікарського засобу з певною силою дії або у певній лікарській формі	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.П.г.2. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж первинної упаковки готового лікарського засобу	Тип зміни	
☐ а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ г) додавання або заміна показника за результатами досліджень з безпеки або якості	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.П.г.3. Зміна у методах випробування первинної упаковки готового лікарського засобу	Тип зміни
---	------------------

☐ а) незначні зміни у затверджених методах випробувань	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або додавання)	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) вилучення методу випробування, якщо вже затверджений альтернативний	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.П.г.4. Зміна форми або розміру контейнера чи закупорювального засобу (первинної упаковки)	Тип зміни	
☐ а) нестерильні лікарські засоби	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) зміна форми або розміру основної частини пакувального матеріалу, що може мати значний вплив на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу	II	
☐ в) стерильні лікарські засоби	ІБ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.П.г.5. Зміна розміру упаковки готового лікарського засобу	Тип зміни	
а) зміна кількості одиниць (наприклад, таблеток, ампул та ін.) в упаковці:		
☐ 1. зміна у діапазоні затверджених розмірів упаковки	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ 2. зміна поза діапазоном затверджених розмірів упаковки	ІБ	
☐ б) вилучення упаковки певного розміру	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) зміна маси/об'єму вмісту контейнера багатодозового стерильного лікарського засобу (або однодозового, часткового використання) та багатодозового лікарського засобу біологічного/імунологічного походження для парентерального застосування	ІІ	
☐ г) зміна маси/об'єму вмісту контейнера багатодозового лікарського засобу для непарентерального застосування (або однодозового, часткового використання)	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не
типу

виконується і ця зміна не є зміною II

Б.П.г.6. Зміна будь-якої частини матеріалу первинної упаковки, що не контактує з готовим лікарським засобом (наприклад, колір кришечок з контролем першого відкриття, колір кодівих кілець на ампулах, контейнера для голок (різні види пластмаси))	Тип зміни	
☐ а) зміна, яка впливає на коротку характеристику лікарського засобу	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ б) зміна, яка не впливає на коротку характеристику лікарського засобу	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.П.г.7. Зміна постачальника пакувальних матеріалів або комплектуючих (якщо зазначено в досьє)	Тип зміни	
☐ а) вилучення постачальника	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ б) заміна або додавання постачальника	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ в) будь-яка зміна постачальника спейсерів для дозованих інгаляторів	II	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.П.д) Стабільність		
Б.П.д.1. Зміна у термінах придатності або умовах зберігання готового лікарського засобу	Тип зміни	
а) зменшення терміну придатності готового лікарського засобу		
☐ 1. для торгової упаковки	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ 2. після першого розкриття	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ 3. після розчинення або відновлення	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
б) збільшення терміну придатності готового лікарського засобу		
☐ 1. для торгової упаковки (підтверджується даними реального часу)	ІБ	

☐ 2. після першого розкриття (підтверджується даними реального часу)	ІБ	
☐ 3. після розчинення або відновлення (підтверджується даними реального часу)	ІБ	
☐ 4. збільшення терміну придатності на основі екстраполяції результатів досліджень стабільності, проведених не у відповідності з вимогами <i>Настанови</i> або <i>Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів</i>	ІІ	
☐ 5. збільшення терміну придатності лікарського засобу біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень стабільності, проведених відповідно до затвердженого протоколу	ІБ	
☐ в) зміна в умовах зберігання лікарського засобу біологічного походження, якщо дослідження стабільності були проведені не у відповідності до затвердженого протоколу	ІІ	
☐ г) зміна в умовах зберігання готового лікарського засобу або після розчинення/відновлення	ІБ	
☐ г) зміна у затвердженому протоколі стабільності	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

Б.ІІ.е) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління змінами	
Б.ІІ.е.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для готового лікарського засобу (за винятком лікарських засобів біологічного походження) щодо	Тип зміни
☐ а) одного або більше елементів виробничого процесу готового лікарського засобу, включаючи контроль у процесі виробництва та/або випробування	ІІ
☐ б) методів випробувань для допоміжних речовин/проміжних продуктів та/або готового лікарського засобу	ІІ
	Тип зміни
☐ Б.ІІ.е.2. Внесення змін після затвердження протоколу управління змінами для готового лікарського засобу	ІІ

		Тип зміни	
☐ Б.П.е.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для готового лікарського засобу		☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б. П.е.4. Зміни до затвердженого протоколу управління змінами	Тип зміни
☐ а) значні зміни до затвердженого протоколу управління змінами	II
☐ б) незначні зміни до затвердженого протоколу управління змінами, які не змінюють стратегію, що визначена у протоколі	ІБ
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ II

Б.П.е.5. Внесення змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління змінами	Тип зміни	
☐ а) внесення змін не вимагає будь-яких подальших підтверджувальних даних	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ б) внесення зміни вимагає подальших підтверджувальних даних	ІБ	
☐ в) внесення зміни для біологічного/імунологічного лікарського засобу	ІБ	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ II	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.П.с. Безпека сторонніх агентів	
Б.П.с.1. Оновлення інформації «Оцінка безпеки сторонніх агентів» (розділ 3.2.А.2)	Тип зміни
☐ а) етапи виробництва, які досліджуються вперше щодо одного або більше сторонніх агентів	II
☐ б) заміна застарілих досліджень, пов'язаних з етапами виробництва та сторонніми агентами, про які вже повідомлялося в дос'є	
1) зі зміною оцінки ризику	II

2) без зміни оцінки ризику	ІБ
----------------------------	----

Б.ІІІ. СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ/ГЕ-СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ ЄВРОПЕЙСЬКІЙ ФАРМАКОПЕЇ/МОНОГРАФІЇ

Б.ІІІ.1. Подання нового або оновленого сертифіката відповідності або вилучення сертифіката відповідності Європейській Фармакопеї: для АФІ; для вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, що використовуються у виробництві АФІ; для допоміжної речовини	Тип зміни	
а) сертифікат відповідності Європейській фармакопеї		
☐ 1. новий сертифікат від вже затвердженого виробника	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ 2. оновлений сертифікат від вже затвердженого виробника	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ 3. новий сертифікат від нового виробника (заміна або доповнення)	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ 4. вилучення сертифікатів (за наявності мультиплетного сертифіката на матеріал)	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ 5. новий сертифікат на нестерильну активну АФІ, яка буде використовуватися для виробництва стерильного лікарського засобу, якщо вода використовується на останніх етапах синтезу та матеріал не вільний від бактеріальних ендотоксинів	ІБ	
б) ГЕ-сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для АФІ/вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту або допоміжної речовини		
☐ 1. новий сертифікат для АФІ від нового або вже затвердженого виробника	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ 2. новий сертифікат для вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту або допоміжної речовини від нового або вже затвердженого виробника	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ 3. оновлений сертифікат від вже затвердженого виробника	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ 4. вилучення сертифікатів (у випадку наявності мультиплетного сертифіката на матеріал)	☐ ІА	☐ ІБ*

☐ 5. новий/оновлений сертифікат від вже затвердженого/нового виробника, що використовує матеріали людського або тваринного походження, для яких вимагається оцінка ризику потенційного забруднення сторонніми агентами	II
☐ х) інші зміни	☐ IA ☐ IB ☐ II

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.ІІІ.2. Зміни, пов'язані з необхідністю приведення у відповідність до монографії ДФУ або Європейської фармакопеї, або іншої національної фармакопеї держави ЄС		Тип зміни	
а) зміна у специфікації нефармакопейної АФІ для приведення у відповідність до вимог ДФУ або Європейської фармакопеї, або іншої національної фармакопеї держави ЄС			
☐ 1. АФІ	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*	
☐ 2. допоміжна речовина/вихідний матеріал для виробництва АФІ	☐ ІА	☐ ІБ*	
☐ б) зміна у специфікаціях, пов'язана зі змінами в ДФУ або Європейській фармакопеї, або іншій національній фармакопеї держави ЄС	☐ ІА	☐ ІБ*	
☐ в) зміна у специфікаціях, пов'язана із заміною вимог монографії ДФУ або іншої національної фармакопеї держави ЄС на вимоги монографії Європейської фармакопеї	☐ ІА	☐ ІБ*	
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ		

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Б.ІV. МЕДИЧНІ ПРИСТРОЇ	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ IA ☐ IB ☐ II

Б.ІV.1. Зміна пристроїв для вимірювання дози або введення лікарського засобу		Тип зміни
а) додавання або заміна пристрою, який не є невід'ємною частиною первинної упаковки		
☐ 1. пристрій, який має СЕ-маркування	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ

☐ 2. спейсер для дозованих інгаляторів або інші пристрої, які можуть мати значний вплив на доставку АФІ у лікарській формі (наприклад, небулайзер)	II	
☐ б) вилучення пристрою	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ
☐ в) додавання або заміна пристрою, який є невід'ємною частиною первинної упаковки	II	

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу*

Б.V. ЗМІНИ ДО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ ВНАСЛІДОК ІНШИХ РЕГУЛЯТОРНИХ ПРОЦЕДУР

Б.V.a) ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)

Б.V.a.1. Включення нового, оновленого або зміненого мастер-файла на плазму у реєстраційне досьє на лікарський засіб (процедура 2-го етапу для ПМФ)	Тип зміни	
☐ а) первинне включення нового мастер-файла на плазму, що впливає на властивості готового лікарського засобу	II	
☐ б) первинне включення нового мастер-файла на плазму, що не впливає на властивості готового лікарського засобу	ІБ	
☐ в) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу	ІБ	
☐ г) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу*

Б.V.a.2. Включення нового, оновленого або зміненого загального файлу на вакцинний антиген у реєстраційне досьє на готовий лікарський засіб (процедура 2-го етапу для ВА3Ф)	Тип зміни	
☐ а) первинне включення нового загального файлу на вакцинний антиген	II	
☐ б) включення оновленого або зміненого загального файлу на вакцинний антиген для виготовлення вакцини, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу	ІБ	
☐ в) включення оновленого або зміненого загального файлу на вакцинний антиген, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*

** якщо хоча б одна з умов не виконується та дана зміна не є зміною II типу*

В. ЗМІНИ ЩОДО БЕЗПЕКИ/ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ФАРМАКОНАГЛЯДУ	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ ІІ

В.І.1. Зміна(-и) у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування або інструкції для медичного застосування для лікарського засобу, ліцензованого у ЄС за процедурою взаємного визнання	Тип зміни
☐ а) лікарський засіб входить до сфери дії процедури взаємного визнання	☐ ІА _{нп} ☐ ІБ*
☐ б) лікарський засіб не входить до сфери дії процедури взаємного визнання, але зміна вноситься як результат процедури і від власника торгової ліцензії не вимагається надання жодних нових додаткових даних	ІБ
☐ в) лікарський засіб не входить до сфери дії процедури взаємного визнання, але зміна вноситься як результат процедури, і власник торгової ліцензії надає нові додаткові дані	ІІ

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною ІІ типу

В.І.2. Зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після внесення тієї ж зміни на референтний препарат	Тип зміни
☐ а) зміна не потребує надання жодних нових додаткових даних	ІБ
☐ б) зміна, яку необхідно в подальшому обґрунтувати новими додатковими даними (наприклад, порівнянність біологічних лікарських препаратів)	ІІ

В.І.3. Зміна у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування на підставі регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу або досліджень з безпеки застосування лікарського засобу в післяреєстраційний період, або як результат оцінки звіту з досліджень, проведених відповідно до плану педіатричних досліджень (PIR)	Тип зміни
☐ а) зміну узгоджено з компетентним уповноваженим органом	☐ ІА _{нп} ☐ ІБ*

☐ б) зміна потребує подальшого обґрунтування новими додатковими даними	II
☐ х) інші зміни	☐ IA ☐ IB ☐ II

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу*

	Тип зміни
☐ В.І.4. Зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування у зв'язку із новими даними з якості, доклінічними, клінічними даними та даними з фармаконагляду	II

В.І.5. Зміна у правовому статусі лікарського засобу	Тип зміни
☐ а) для генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після зміни затвердженого правового статусу референтного препарату	IB
☐ б) усі інші зміни правового статусу	II

В.І.6. Зміни у терапевтичних показаннях	Тип зміни
☐ а) додавання нового терапевтичного показання або зміна у затвердженому показанні	II
☐ б) вилучення терапевтичного показання	IB

В.І.7. Вилучення	Тип зміни
☐ а) лікарська форма	IB
☐ б) сила дії	IB

В.І.8. Введення або зміни до узагальнених даних про систему фармаконагляду	Тип зміни	
☐ а) ведення узагальнених даних про систему фармаконагляду, зміна уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду; контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду (включаючи контактні дані) та/або зміни у	☐ IA _{нп}	☐ IB*

розміщенні мастер-файла системи фармаконагляду		
--	--	--

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу*

В.І.9. Зміна(-и) до існуючої системи фармаконагляду, як описано у детальному описі системи фармаконагляду (DDPS)	Тип зміни	
☐ а) зміна уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактних даних та/або процедури підтримки	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ б) зміна(-и) до бази даних з безпеки та/або основних контрактних домовленостей для виконання вимог з фармаконагляду, та/або зміна ділянки, де здійснюється діяльність з фармаконагляду	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ в) інша зміна(-и) до детального опису системи фармаконагляду, що не впливає на функціонування системи фармаконагляду (наприклад, зміна розташування основного місця зберігання/архіву, адміністративні зміни)	☐ ІА	☐ ІБ*
☐ г) зміна(-и) до детального опису системи фармаконагляду після оцінки того ж детального опису системи фармаконагляду відносно іншого лікарського засобу того ж власника реєстраційного посвідчення	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
☐ х) інші зміни	☐ ІА ☐ ІБ ☐ II	

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу*

	Тип зміни	
☐ В.1.10. Зміна частоти та/або термінів подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*

** якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу*

В.1.11. Внесення або зміна(-и) до зобов'язань та умов видачі реєстраційного посвідчення, включаючи План управління ризиками	Тип зміни	
☐ а) застосування тексту, який погоджений з компетентним органом	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*

☐ б) застосування змін(-и), яка вимагає подальшого обґрунтування новими додатковим даними, які мають надаватися компетентним органом, оскільки вимагається суттєва оцінка компетентним органом	II
☐ х) інші зміни	☐ IA ☐ IB ☐ II

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни	
☐ В.1.12. Включення або виключення чорного символу та пояснювальних положень для лікарських засобів з переліку лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу	☐ IA _{нп}	☐ IB*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни
☐ В.1.13. Інші зміни, які не увійшли у цей розділ, які включають подання результатів досліджень до компетентного органу	II

Г. ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)	Тип зміни
☐ х) інші зміни	☐ IA ☐ IB ☐ II

	Тип зміни	
☐ Г.1. Зміна назви та/або адреси власника ВАЗФ	☐ IA _{нп}	☐ IB*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни	
☐ Г.2. Зміна назви та/або адреси власника ПМФ	☐ IA _{нп}	☐ IB*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни
--	-----------

☐ Г.3. Зміна або передача власності на ПМФ від затвердженого власника новому власнику ПМФ (а саме іншій юридичній особі)	☐ ІА _{нп}	☐ ІБ*
---	---	------------------------------

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни	
☐ Г.4. Зміна назви та/або адреси установи крові, включаючи центр відбору крові/плазми	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни	
☐ Г.5. Заміна або додавання нового центру відбору крові/плазми, які зазначені у ПМФ	ІБ	

	Тип зміни	
☐ Г.6. Вилучення або зміна статусу (робочий/ неробочий) установи/центру, яка займається відбором крові/плазми або аналізом зразків донорської крові та пулів плазми	☐ ІА	☐ ІБ

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни	
☐ Г.7. Додавання нової установи забору крові, яка не зазначена у ПМФ	II	

	Тип зміни	
☐ Г.8. Заміна або додавання установи, яка здійснює аналіз зразків донорської крові та/або пулів плазми, у складі установи крові, зазначеної у ПМФ	ІБ	

	Тип зміни	
☐ Г.9. Додавання нової установи, яка здійснює аналіз зразків донорської крові та/або пулів плазми, не зазначеної у ПМФ	II	

	Тип зміни	
--	-----------	--

☐ Г.10. Заміна або додавання нової установи або центру крові, в якій здійснюється зберігання плазми	ІБ
--	----

	Тип зміни	
☐ Г.11. Вилучення установи або центру крові, в якій здійснюється зберігання плазми	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни
☐ Г.12. Заміна або додавання організації, яка здійснює транспортування плазми	ІБ

	Тип зміни	
☐ Г.13. Вилучення організації, яка здійснює транспортування плазми	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни	
☐ Г.14. Додавання тестового набору, який має СЕ-маркування, для тестування окремих зразків донорської крові як нового тестового набору або заміни зазначеного у ПМФ	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Г.15. Додавання тестового набору, який не має СЕ-маркування, для тестування окремих зразків донорської крові в якості нового тестового набору або заміни зазначеного у ПМФ	Тип зміни	
☐ а) новий тестовий набір, який не був затверджений у ПМФ для тестування окремих зразків донорської крові у будь-якій установі крові	II	
☐ б) новий тестовий набір, який був затверджений у ПМФ для тестування окремих зразків донорської крові у іншій установі крові	☐ ІА	☐ ІБ*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни
☐ Г.16. Зміна набору/методу, які використовуються для тестування пулів плазми (антитіла або антигени, або NAT-тестування (технологія ампліфікації нуклеїнових кислот))	II

	Тип зміни	
☐ Г.17. Введення або подовження терміну інвентаризаційної процедури для зразків донорської крові	☐ IA	☐ IB*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

	Тип зміни
☐ Г.18. Вилучення або скорочення терміну інвентаризаційної процедури для зразків донорської крові	IB

Г.19. Заміна або додавання контейнерів для крові (наприклад пляшки, пакети)	Тип зміни	
☐ а) нові контейнери для крові мають СЕ-маркування	☐ IA	☐ IB*
☐ б) нові контейнери для крові не мають СЕ-маркування	II	

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Г.20. Зміни у зберіганні/транспортуванні	Тип зміни	
☐ а) умови зберігання та/або транспортування	☐ IA	☐ IB*
☐ б) максимальний термін зберігання для плазми	☐ IA	☐ IB*

* якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу

Тип зміни

☐ Г.21. Впровадження тестування на вірусні маркери за умови, що таке впровадження буде мати суттєвий вплив на оцінку вірусної безпеки	II
--	----

	Тип зміни
☐ Г.22. Зміни у приготуванні пулів плазми (наприклад, метод приготування, розмір пулу, зберігання зразків пулів плазми)	ІБ

	Тип зміни
☐ Г.23. Зміни у заходах, які будуть вжиті, якщо ретроспективно буде встановлено, що зразки донорської крові необхідно виключити з процесу (ретроспективні дослідження)	II

Зміни у модулі І реєстраційного дос'є	о	Короткий огляд	о
Зміни у модулі 2 реєстраційного дос'є	о	Резюме	о
Зміни у модулі 3 реєстраційного дос'є	о	Оновлення	о
Зміни у модулі 4 реєстраційного дос'є	о	Доповнення	о
Зміни у модулі 5 реєстраційного дос'є	о		

Інші зміни (надайте перелік змін у стислій формі)

Зміни щодо яких подається ця заява:

Зміст запропонованих змін (надайте перелік змін у стислій формі)
--

Точна сфера дії, обґрунтування запропонованих змін та класифікація непередбачуваних змін (якщо є) (Включаючи опис та передумови для усіх запропонованих змін. Якщо зміна стосується непередбачуваних змін, включають обґрунтування пропонованої її класифікації)

Діюча редакція*	Пропонована редакція*
-----------------	-----------------------

--	--

Додайте (за необхідності) оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування, текст маркування та інші матеріали, які обґрунтовують внесення змін.

Додаток 7
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

СТРУКТУРА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ (формат Загального технічного документа)

Повне реєстраційне досьє складається з п'яти модулів:

Модуль 1. Адміністративна інформація

1.1. Зміст.

1.2. Форма заяви (додаток 1 або додаток 2, або додаток 3 до Порядку).

1.3. Коротка характеристика лікарського засобу, текст маркування та інструкція для медичного застосування:

1.3.1. Копія короткої характеристики лікарського засобу/інструкції про застосування лікарського засобу (інструкції для медичного застосування), затвердженої в країні виробника/заявника, або згідно з офіційною інформацією для застосування лікарського засобу, затвердженою відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань.

1.3.2. Маркування.

1.3.3. Інструкція для медичного застосування (на паперовому та електронному носіях).

1.3.4. Коротка характеристика лікарського засобу.

1.4. Інформація про незалежних експертів:

- 1.4.1. Інформація про експерта з якості.
- 1.4.2. Інформація про експерта з доклінічних даних.
- 1.4.3. Інформація про експерта з клінічних даних.
- 1.5. Спеціальні вимоги до різних типів заяв.
 - 1.5.1. Інформація щодо лікарського засобу з добре вивченим медичним застосуванням.
 - 1.5.2. Інформація щодо генеричного, гібридного лікарського засобу або біосиміляра.
- 1.6. Оцінка небезпеки для довкілля.
- 1.7. Інформація щодо ексклюзивності лікарських засобів обмеженого застосування (препаратів-сиріт).
- 1.8. Інформація щодо фармаконагляду.
 - 1.8.1 Система фармаконагляду.
 - 1.8.2 Система управління ризиками.

Примітка. План управління ризиками обов'язковим до надання є через 2 роки від моменту набуття чинності цього наказу. Протягом цього періоду надається за наявності.

Модуль 2. Резюме загального технічного документа

- 2.1. Зміст модулів 2–5.
- 2.2. Вступ.
- 2.3. Загальне резюме з якості.
- 2.4. Огляд доклінічних даних.
- 2.5. Огляд клінічних даних.
- 2.6. Резюме доклінічних даних:
 - 2.6.1. Резюме фармакологічних даних у текстовому форматі.
 - 2.6.2. Резюме фармакологічних даних у вигляді таблиць.

2.6.3. Резюме фармакокінетичних даних у текстовому форматі.

2.6.4. Резюме фармакокінетичних даних у вигляді таблиць.

2.6.5. Резюме токсикологічних даних у текстовому форматі.

2.6.6. Резюме токсикологічних даних у вигляді таблиць.

2.7. Резюме клінічних даних:

2.7.1. Резюме біофармацевтичних досліджень та пов'язаних з ними аналітичних методів.

2.7.2. Резюме досліджень з клінічної фармакології.

2.7.3. Резюме клінічної ефективності.

2.7.4. Резюме клінічної безпеки.

2.7.5. Літературні джерела.

2.7.6. Короткі огляди індивідуальних досліджень.

Модуль 3. Якість. Хімічна, фармацевтична та біологічна інформація про лікарські засоби, що містять хімічні та/або біологічні діючі речовини

3.1. Зміст.

3.2. Основні дані.

3.2.S. Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ).

Примітка. Якщо на АФІ наявний мастер-файл, то для експертизи надаються матеріали тільки щодо відкритої частини мастер-файлу.

3.2.S.1. Загальна інформація:

3.2.S.1.1. Назва.

3.2.S.1.2. Структура.

3.2.S.1.3. Загальні властивості.

3.2.S.2. Процес виробництва АФІ:

3.2.S.2.1. Виробник(-и).

3.2.S.2.2. Опис виробничого процесу та його контролю.

3.2.S.2.3. Контроль матеріалів.

3.2.S.2.4. Контроль критичних стадій і проміжної продукції.

3.2.S.2.5. Валідація процесу та/або його оцінка.

3.2.S.2.6. Розробка виробничого процесу.

3.2.S.3. Опис характеристик АФІ:

3.2.S.3.1. Доказ структури та інші характеристики.

3.2.S.3.2. Домішки.

3.2.S.4. Контроль АФІ:

3.2.S.4.1. Специфікація.

3.2.S.4.2. Аналітичні методики.

3.2.S.4.3. Валідація аналітичних методик.

3.2.S.4.4. Аналізи серій.

3.2.S.4.5. Обґрунтування специфікації.

3.2.S.5. Стандартні зразки або препарати.

3.2.S.6. Система контейнер/закупорювальний засіб.

3.2.S.7. Стабільність:

3.2.S.7.1. Резюме щодо стабільності та висновки.

3.2.S.7.2. Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та зобов'язання щодо стабільності.

3.2.S.7.3. Дані про стабільність.

3.2.P. Готовий лікарський засіб:

3.2.P.1. Опис і склад лікарського засобу.

3.2.P.2. Фармацевтична розробка:

- 3.2.P.2.1. Компоненти лікарського засобу.
- 3.2.P.2.1.1. АФІ.
- 3.2.P.2.1.2. Допоміжні речовини.
- 3.2.P.2.2. Лікарський засіб.
- 3.2.P.2.2.1. Розробка складу.
- 3.2.P.2.2.2. Надлишки.
- 3.2.P.2.2.3. Фізико-хімічні та біологічні властивості.
- 3.2.P.2.3. Розробка виробничого процесу.
- 3.2.P.2.4. Система контейнер/закупорювальний засіб.
- 3.2.P.2.5. Мікробіологічні характеристики.
- 3.2.P.2.6. Сумісність.
- 3.2.P.3. Процес виробництва лікарського засобу:
 - 3.2.P.3.1. Виробник(-и).
 - 3.2.P.3.2. Склад на серію.
 - 3.2.P.3.3. Опис виробничого процесу та контролю процесу.
 - 3.2.P.3.4. Контроль критичних стадій і проміжної продукції.
 - 3.2.P.3.5. Валідація процесу та/або його оцінка.
- 3.2.P.4. Контроль допоміжних речовин:
 - 3.2.P.4.1. Специфікації.
 - 3.2.P.4.2. Аналітичні методики.
 - 3.2.P.4.3. Валідація аналітичних методик.
 - 3.2.P.4.4. Обґрунтування специфікацій.
 - 3.2.P.4.5. Допоміжні речовини людського або тваринного походження.
 - 3.2.P.4.6. Нові допоміжні речовини.

3.2.P.5. Контроль лікарського засобу:

3.2.P.5.1. Специфікація(-ї).

3.2.P.5.2. Аналітичні методики.

3.2.P.5.3. Валідація аналітичних методик.

3.2.P.5.4. Аналізи серій.

3.2.P.5.5. Характеристика домішок.

3.2.P.5.6. Обґрунтування специфікації(й).

3.2.P.6. Стандартні зразки та препарати.

3.2.P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб.

3.2.P.8. Стабільність:

3.2.P.8.1. Резюме щодо стабільності та висновки.

3.2.P.8.2. Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та зобов'язання щодо стабільності.

3.2.P.8.3. Дані про стабільність.

Додаток:

Приміщення та обладнання.

Оцінка безпеки щодо сторонніх агентів.

Нові допоміжні речовини.

Додаткова інформація.

3.3. Літературні джерела.

Модуль 4. Звіти про доклінічні дослідження

4.1. Формат і надання даних.

4.2. Зміст: основні принципи та вимоги.

4.2.1. Фармакологія:

4.2.2. Фармакокінетика:

4.2.3. Токсикологія:

4.3. Літературні джерела.

Модуль 5. Звіти про клінічні випробування

5.1. Формат та надання даних.

5.2. Зміст: основні принципи та вимоги.

5.2.1. Звіти про біофармацевтичні дослідження.

5.2.2. Звіти про дослідження, які стосуються фармакокінетики, з використанням біоматеріалів людського походження.

5.2.3. Звіти про фармакокінетичні дослідження у людини.

5.2.4. Звіти про фармакодинамічні дослідження у людини.

5.2.5. Звіти про дослідження ефективності та безпеки.

5.2.5.1. Звіти про контрольовані клінічні дослідження щодо підтвердження заявлених показань для застосування.

5.2.5.2. Звіти про неконтрольовані клінічні дослідження, звіти про аналізи даних за кількома дослідженнями і звіти про інші клінічні дослідження.

5.2.6. Звіти про дослідження у післяреєстраційний період.

5.2.7. Зразки індивідуальних реєстраційних форм та індивідуальні списки пацієнтів.

5.3. Літературні джерела.

Додаток 8
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО МАТЕРІАЛІВ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ (у форматі Загального технічного документа)

1. Модуль 1: Адміністративна інформація

1.1. Зміст

Необхідно надати повний зміст модулів 1–5 досьє, яке подається разом із заявою про державну реєстрацію лікарського засобу.

1.2. Форма заяви

У заяві має бути вказана назва лікарського засобу, назва діючої(-их) речовини(-н), лікарська форма, шлях введення, сила дії (дозування) та форма випуску готового лікарського засобу, включаючи упаковку.

Зазначаються назва та адреса заявника разом з назвою та адресою виробників і виробничих дільниць, задіяних на різних стадіях виробництва (включаючи виробника готового лікарського засобу та виробника(-ів) діючої(-их) речовини(-н)), а також, за потреби, назва та адреса імпортера.

Заявник має визначити тип заяви та вказати які зразки (якщо вони додаються) надаються.

До адміністративних даних додають: копію ліцензії на виробництво (якщо згідно з законодавством країни-виробника, ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), має бути надана роздруковка із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою

заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника, а також засвідчена копія документа, виданого Держлікслужбою, що підтверджує відповідність умов виробництва лікарського засобу вимогам до виробництва лікарських засобів в Україні (належної виробничої практики) або гарантійного листа заявника щодо надання такого документа протягом терміну проведення спеціалізованої експертизи; перелік країн, у яких на лікарський засіб видано ліцензії, копії усіх коротких характеристик лікарського засобу/інструкції для медичного застосування, розробленої та затвердженої відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника, а також перелік країн, у яких було подано заяви на реєстрацію.

Як зазначено у формі заяви, заявник надає докладну інформацію про лікарський засіб, вказаний у заяві, юридичну підставу для заяви, пропонованого власника реєстраційного посвідчення та виробника(-ів), інформацію про статус препарату обмеженого застосування, наукові консультації та програми розробок у педіатрії.

1.3. Коротка характеристика лікарського засобу, текст маркування та інструкція для медичного застосування

1.3.1. Копія короткої характеристики лікарського засобу/інструкції для медичного застосування, затвердженої в країні виробника/заявника, або згідно з офіційною інформацією для застосування лікарського засобу, затвердженою відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань.

Заявник пропонує проект короткої характеристики лікарського засобу, складений згідно з вимогами додатку 22 до Порядку.

1.3.2. Маркування

Заявник має надати пропонований текст маркування для первинної та вторинної упаковок готового лікарського засобу, складений згідно з вимогами додатку 26 до Порядку.

Для продукції *in bulk* пропонований текст маркування повинен містити відомості, встановлені виробником продукції *in bulk* у рамках системи управління матеріалами на виробництві відповідно до вимог належної

виробничої практики для проміжної продукції. Це маркування надається у відповідному розділі методів контролю якості (МКЯ).

1.3.3. Інструкція для медичного застосування

Заявник має надати проект інструкції для медичного застосування (на паперовому та електронному носіях), складений згідно з вимогами додатку 20 до Порядку.

1.4. Інформація про незалежних експертів

Експерти мають надавати резюме із зауваженнями, зробленими при розгляді документів та матеріалів реєстраційного досьє, зокрема, до модулів 3, 4 і 5 (хімічна, фармацевтична та біологічна документація, доклінічна документація та клінічна документація, відповідно). Резюме незалежного експерта має висвітлювати критичні моменти, пов'язані з якістю лікарського засобу, доклінічними дослідженнями та клінічними випробуваннями, і містити всі дані, необхідні для оцінювання.

Цих вимог необхідно дотримуватися при укладанні загального резюме з якості, доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які знаходяться у модулі 2 реєстраційного досьє на лікарський засіб. У модулі 1 має бути надана інформація, підписана незалежними експертами, в якій вказують дані про їх освіту, спеціалізацію та професійний досвід. У експертів має бути відповідна технічна та професійна кваліфікація. Необхідно вказати професійні стосунки між експертом та заявником.

1.5. Спеціальні вимоги до різних типів заяв

Спеціальні вимоги до різних типів заяв наведено у розділі III Порядку та додатках 9, 10, 11 та 12 до Порядку.

1.5.1. Інформація щодо лікарського засобу з добре вивченим медичним застосуванням.

Для лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням, як зазначено у підпункті 1.4 пункту 1 розділу III Порядку, заявник має надати у цьому розділі коротку довідку (обсягом до 5 сторінок), у якій підсумовані усі підстави та докази, використані для демонстрації того, що діюча речовина лікарського засобу, на який подана заява, є добре вивченою у медичному застосуванні з прийнятним рівнем безпеки та ефективності.

1.5.2. Інформація щодо генеричного, гібридного лікарського засобу або біосиміляра.

Для генеричних, гібридних лікарських засобів та біосимілярів заявник має надати у цьому розділі коротку довідку (обсягом до 5 сторінок), у якій підсумовані усі підстави та докази, використані для демонстрації того, що лікарський засіб є:

генериком до референтного лікарського засобу (підпункт 1.12 пункту 1 розділу II Порядку).

Ця коротка довідка містить відомості про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарська форма; профіль безпека-ефективності його діючої(-их) речовини(-н) порівняно з діючою(-ими) речовиною(-ами) референтного лікарського засобу, а також питання, пов'язані з біодоступністю та біоеквівалентністю, де це застосовно до генеричного лікарського засобу.

Різні солі, складні ефіри, прості ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини будуть вважатися однієї і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та/або ефективності;

гібридом до референтного лікарського засобу (підпункт 1.14 пункту 1 розділу II Порядку).

Ця коротка довідка повинна містити відомості про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарська форма; сила дії; терапевтичні показання, шлях введення, за необхідності – порівняно з референтним лікарським засобом, а також питання, пов'язані з біодоступністю та біоеквівалентністю, де це застосовно до гібридного лікарського засобу;

подібним біологічним лікарським засобом – біосиміляром (підпункт 1.40 пункту 1 розділу II Порядку).

Ця довідка містить детальну інформацію про подібний біологічний лікарський засіб, його активну речовину, вихідну сировину та виробничий процес. Також включається інформація про усі відмінності біосиміляру щодо відповідних характеристик референтного препарату та описуються будь-які інші зміни, внесені виробником під час розробки, які можуть впливати на порівнянність препарату.

Описується порівнянність біосиміляру з референтним препаратом щодо якості, безпеки та ефективності та вказується референтний препарат, що використовувався у розробці з якості, безпеки та ефективності.

У цьому розділі заявник надає таблицю «Огляд вибору референтного препарату».

1.6. Оцінка небезпеки для довкілля

Реєстраційне досьє за необхідності має містити резюме оцінки ризику, в якому оцінюють можливі ризики для довкілля через використання та/або утилізацію лікарського засобу, а також наводять пропозиції щодо відповідної інформації у маркуванні. Необхідно розглянути ризик для довкілля, пов'язаний з вивільненням лікарських засобів, що містять ГМО (генетично модифіковані організми), відповідно до чинного законодавства України щодо ГМО.

Інформація щодо ризику для довкілля надається у вигляді додатка до модуля 1.

Інформація включає:

вступ;

копію будь-якої письмової угоди або угод на заплановане вивільнення в довкілля ГМО, з метою вивчення та розробки відповідно до чинного законодавства України щодо ГМО;

дані про методи виявлення та ідентифікації, а також унікальний код ГМО і будь-яка додаткова інформація про ГМО або лікарський засіб, яка має значення при оцінці ризику для довкілля;

звіт про оцінку ризику для довкілля (ОРД), підготовлений на підставі наявної інформації;

висновок, зроблений на основі вищевикладеної інформації та ОРД, стосовно відповідної стратегії управління ризиками щодо ОРД і досліджуваного лікарського засобу, план моніторингу в післяреєстраційний період та визначення будь-якої спеціальної інформації, яка повинна надаватися в короткій характеристиці лікарського засобу, маркуванні та інструкції для медичного застосування;

відповідні заходи для інформування населення.

Наведена інформація має бути підписана автором із зазначенням дати, даних щодо освіти, стажування та професійного досвіду. Необхідно вказати професійні стосунки між автором і заявником.

1.7. Інформація щодо ексклюзивності лікарських засобів обмеженого застосування (препаратів-сиріт)

Цей розділ може бути наданий за наявності у заявника інформації щодо ексклюзивності на території ЄС заявлених на реєстрацію препаратів-сиріт, а також при внесенні змін II типу, якими вводяться нові терапевтичні показання або показання, які вже затверджені для зареєстрованого препарату-сироти відповідно до статті 8.3 Регламенту (ЄС) № 141/2000. Це не стосується лікарських засобів, які реєструються заявниками резидентами.

1.8. Інформація щодо фармаконагляду

1.8.1. Система фармаконагляду

Надається короткий опис системи фармаконагляду заявника, включаючи:

доказ того, що заявник має у своєму розпорядженні уповноважену особу, відповідальну за фармаконагляд та/або контактну особу в Україні уповноваженої особи заявника для здійснення фармаконагляду;

контактні дані уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд та/або контактної особи в Україні уповноваженої особи заявника для здійснення фармаконагляду, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, а також адреса, де здійснюється основна діяльність з фармаконагляду;

гарантійний лист заявника про те, що він має необхідні ресурси для виконання завдань та зобов'язань з фармаконагляду в Україні, відповідно до законодавства із зазначенням місцезнаходження майстер-файлу системи фармаконагляду, де він зберігається та його номеру, якщо такий наявний.

Короткий опис системи фармаконагляду повинен відповідати вимогам, передбаченим законодавством.

1.8.2. Система управління ризиками

Детальний опис системи управління ризиками надається у вигляді плану управління ризиками (ПУР), формат та структура якого затверджений

законодавчо. ПУР чи його оновлену версію необхідно надавати у таких випадках:

при реєстрації будь-якого лікарського засобу, крім традиційних рослинних та гомеопатичних лікарських засобів, що реєструються за спрощеною процедурою, лікарських засобів;

при змінах, що потребують нової реєстрації, зокрема нової лікарської форми, нового способу введення, нового процесу виробництва біотехнологічного лікарського засобу, педіатричних показань та інших суттєвих змін у показаннях;

при появі нових даних, що впливають на співвідношення користь/ризик лікарських засобів, поточну специфікацію, план з фармаконагляду, заходи з мінімізації ризиків чи їх ефективність або протягом 60 днів після досягнення важливих результатів щодо фармаконагляду чи мінімізації ризиків;

на вимогу Центру протягом 60 днів після надання запиту.

ПУР повинен подаватися в форматі окремого документу (окремі томи на паперовому або електронному носіях) відповідно до структури, передбаченої законодавством.

Заявник може консультуватися з Центром щодо необхідності подання ПУР та його змісту до подання заяви на реєстрацію чи зміни.

Примітка. План управління ризиками обов'язковим до надання є через 2 роки від моменту набуття чинності цього наказу. Протягом цього періоду надається за наявності.

2. Модуль 2: Резюме ЗТД

У цьому модулі наводять резюме хімічної, фармацевтичної та біологічної документації, доклінічних та клінічних даних, наданих у модулях 3, 4 і 5 реєстраційного дос'є на лікарський засіб, а також у резюме незалежних експертів.

Необхідно визначити та проаналізувати критичні питання. Слід передбачити узагальнені фактичні дані, включаючи матеріали у вигляді таблиць. У цих звітах передбачають перехресні посилання на таблиці або на інформацію, що міститься в основній документації, наданій в модулі 3 (хімічна, фармацевтична та біологічна документація), модулі 4 (доклінічна документація) і модулі 5 (клінічна документація).

Огляди і резюме повинні відповідати основним принципам і вимогам, викладеним нижче.

2.1. Загальний зміст

У модулі 2 надають зміст наукової документації, наведеної у модулях 2–5.

2.2. Вступ

Має бути надана інформація про фармакологічну групу, механізм дії та запропоноване клінічне застосування лікарського засобу.

2.3. Загальне резюме з якості

У загальному резюме з якості слід надавати огляд інформації, пов'язаної з хімічними, фармацевтичними та біологічними даними.

Необхідно звернути особливу увагу на основні критичні параметри та питання, пов'язані з аспектами якості, а також надати обґрунтування у тих випадках, коли не дотримано відповідних вимог керівництв. Цей документ повинен охоплювати питання і описувати відповідні дані, які докладно висвітлено в модулі 3.

2.4. Огляд доклінічних даних

Необхідно наводити узагальнену та критичну оцінку доклінічних досліджень лікарського засобу на тваринах/*in vitro*, а також обговорення та обґрунтування стратегії випробування і, за необхідності, відхилення від відповідних вимог керівництв.

Необхідно включити оцінку домішок і продуктів розпаду лікарського засобу, разом з їх потенційними фармакологічними та токсикологічними ефектами, за винятком лікарських засобів біологічного походження. Слід розглянути будь-які розходження у хіральності, хімічній формі та чистоті сполук, які використовувались у доклінічних дослідженнях, і лікарському засобі, що буде вироблятися.

Для лікарських засобів біологічного походження необхідно оцінити порівнянність матеріалу, використаного під час доклінічних досліджень, клінічних випробувань, і у складі лікарського засобу, який буде реєструватися.

Будь-яка нова допоміжна речовина має бути предметом окремої оцінки з безпеки.

Необхідно визначити властивості лікарського засобу, доведені у ході доклінічних досліджень, а також обговорити значення результатів з безпеки лікарського засобу для планованого клінічного застосування за участю людини.

2.5. Огляд клінічних даних

Огляд клінічних даних має містити критичний аналіз клінічних даних, які включено у резюме та модуль 5. Необхідно зазначити спосіб клінічної розробки лікарського засобу, включаючи критичний дизайн дослідження, рішення, прийняті стосовно дослідження, а також проведення досліджень.

Необхідно надати короткий огляд даних клінічних досліджень, включаючи важливі лімітуючі фактори, а також оцінку співвідношення ризик/користь, яка базується на висновках клінічних досліджень. Обґрунтувати запропоновану дозу та показання для застосування, виходячи з отриманих клінічних даних щодо ефективності та безпеки, а також оцінити, як з допомогою короткої характеристики лікарського засобу та інших підходів можна оптимізувати користь та обмежити ризики.

Необхідно пояснити питання щодо ефективності та безпеки, які виникають у процесі розробки, а також питання, які не знайшли пояснення.

2.6. Резюме доклінічних даних

Резюме доклінічних даних потрібно надавати на основі фактичних результатів фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень, проведених на тваринах/*in vitro*, у текстовому форматі та у вигляді таблиць у такому порядку:

Вступ

Резюме фармакологічних даних у текстовому форматі

Резюме фармакологічних даних у вигляді таблиць

Резюме фармакокінетичних даних у текстовому форматі

Резюме фармакокінетичних даних у вигляді таблиць

Резюме токсикологічних даних у текстовому форматі

Резюме токсикологічних даних у вигляді таблиць

2.7. Резюме клінічних даних

Необхідно надати докладне, із наведенням фактичних даних, резюме клінічної інформації з вивчення лікарського засобу, включеної в модуль 5. Резюме повинно містити результати всіх біофармацевтичних досліджень, досліджень з клінічної фармакології, а також досліджень з клінічної ефективності та безпеки. Необхідно надати короткий огляд індивідуальних досліджень.

Клінічна інформація у вигляді резюме повинна надаватися в такому порядку:

Резюме біофармацевтичних досліджень та пов'язаних з ними аналітичних методик

Резюме досліджень з клінічної фармакології

Резюме з клінічної ефективності

Резюме з клінічної безпеки

Короткі огляди індивідуальних досліджень

3. Модуль 3: Якість. Хімічна, фармацевтична та біологічна інформація про лікарські засоби, що містять хімічні та/або біологічні діючі речовини

3.1. Формат та подання

Загальна схема модуля 3:

Зміст.

Основні дані.

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ)

Загальна інформація

Назва.

Структура.

Загальні властивості.

Виробництво

Виробник(-и).

Опис виробничого процесу та методів контролю у процесі виробництва.

Контроль матеріалів.

Методи контролю критичних і проміжних етапів.

Валідація процесу та/або його оцінка.

Розробка виробничого процесу.

Характеристика

Доказ структури та інші характеристики.

Домішки.

Контроль АФІ

Специфікація.

Аналітичні методики.

Валідація аналітичних методик.

Аналізи серій.

Обґрунтування специфікації.

Стандартні зразки та речовини порівняння

Система контейнер/закупорювальний засіб

Стабільність

Резюме щодо стабільності та висновки.

Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та зобов'язання щодо стабільності.

Дані про стабільність.

Готовий лікарський засіб

Опис і склад лікарського засобу

Фармацевтична розробка

Компоненти лікарського засобу.

АФІ.

Допоміжні речовини.

Лікарський засіб.

Розробка складу.

Надлишки.

Фізико-хімічні та біологічні властивості.

Розробка виробничого процесу.

Система контейнер/закупорювальний засіб

Мікробіологічні характеристики.

Сумісність.

Виробництво

Виробник(-и).

Виробнича рецептура.

Опис виробничого процесу та методів контролю у процесі виробництва.

Контроль критичних і проміжних етапів.

Валідація процесу та/або його оцінка.

Контроль допоміжних речовин

Специфікації.

Аналітичні методики.

Валідація аналітичних методик.

Обґрунтування специфікацій.

Допоміжні речовини людського або тваринного походження.

Нові допоміжні речовини.

Контроль готового лікарського засобу

Специфікація(-ї).

Аналітичні методики.

Валідація аналітичних методик.

Аналізи серій.

Характеристика домішок.

Обґрунтування специфікації(-й).

Стандартні зразки та речовини порівняння

Система контейнер/закупорювальний засіб

Стабільність

Резюме щодо стабільності та висновки.

Протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та запланована стабільність.

Дані про стабільність.

Додатки

Приміщення та обладнання (тільки для біологічних лікарських засобів).

Оцінка безпеки допоміжних речовин.

Допоміжні речовини.

Додаткова інформація

Схема валідації виробничого процесу лікарського засобу.

Пристрій для введення лікарського засобу.

Сертифікат(-и) відповідності.

Для лікарських засобів, які містять або в процесі виробництва яких використовують матеріали тваринного та/або людського походження, надається ГЕ-сертифікат.

Посилання на літературні джерела.

3.2. **Зміст: основні принципи та вимоги**

1. Хімічні, фармацевтичні та біологічні дані, які необхідно надавати, включають для АФІ і готового лікарського засобу, всю інформацію про розробку, виробничий процес, характеристики та властивості, процедуру та вимоги контролю якості, стабільність, а також опис складу та оформлення готового лікарського засобу (форма + упаковка).

2. Необхідно надати два основні блоки інформації про АФІ та готовий лікарський засіб відповідно.

3. У цьому модулі додатково має бути надана докладна інформація про вихідні матеріали та сировину, які використовуються при виробництві АФІ, що входять до складу готового лікарського засобу.

4. Усі методики та методи випробувань, використані при виробництві та контролі АФІ та готового лікарського засобу, слід викладати чітко і детально, щоб можна було відтворити їх при проведенні контрольних випробувань на вимогу уповноваженого органу. Всі методи випробувань повинні відповідати сучасному науковому рівню, а також бути валідованими. Слід надавати результати досліджень з валідації. Якщо використовуються методи випробувань, включені до Державної фармакопеї України (далі – ДФУ) або Європейської фармакопеї, то цей виклад необхідно замінити відповідним посиланням на монографію(-ї) та загальний(-і) розділ(-и) фармакопеї.

5. Монографії Європейської фармакопеї або ДФУ мають бути застосовні до всіх АФІ, які у них наведені. Стосовно АФІ, не вказаних в цих фармакопеях, мають надаватися посилання на інші національні фармакопеї.

Однак якщо АФІ, зазначений в ДФУ або Європейській фармакопеї, або в інших національних фармакопеях, одержують способом, при якому можуть виникати домішки, що не контролюються за монографією фармакопеї, то необхідно вказати ці домішки та їх допустимі межі, а також надати методику їхнього визначення. У разі якщо специфікація, включена до монографії ДФУ або Європейської фармакопеї, або іншої національної фармакопеї, є недостатньою для забезпечення якості АФІ, може бути потрібна докладніша специфікація, Уповноважений орган може запросити більш детальну специфікацію від заявника. Уповноважені органи мають проінформувати про це органи, відповідальні за фармакопею. Крім того, власник реєстраційного посвідчення

повинен надати органам, які відповідають за вищезазначену фармакопею, докладну інформацію про передбачуваний неповний обсяг даних і застосування додаткових специфікацій.

Якщо методи аналізу включено до ДФУ або Європейської фармакопеї, то немає необхідності наводити їх повний виклад, достатньо в кожному розділі, в якому планувався виклад даного методу, робити відповідне посилання на монографію(-і) та загальну(-і) статтю(-і).

6. Якщо вихідні матеріали та сировина, АФІ або допоміжні речовини не описано ані в ДФУ, ані в Європейській Фармакопеї, то може бути прийнятним посилання на монографію інших національних фармакопей. У таких випадках заявник повинен надати копію монографії разом з валідацією аналітичних методик, описаних у монографії, а також, за необхідності, переклад.

7. Якщо АФІ та/або допоміжна(-і) речовина(-и) і вихідний матеріал описано в монографії Європейської фармакопеї, заявник може надати сертифікат відповідності, який видається Європейським Директоратом з питань якості лікарських засобів, у відповідному пункті цього модуля. Вважається, що сертифікати відповідності монографії Європейської фармакопеї замінюють суттєві дані у відповідних розділах, зазначених у цьому модулі. Виробник речовини повинен підтвердити письмово заявнику, що виробничий процес не змінювався з часу видачі сертифіката відповідності Європейським Директоратом з питань якості лікарських засобів.

8. Для добре вивчених АФІ виробник або заявник можуть підготувати матеріали з

докладного опису виробничого процесу,

контролю якості в процесі виробництва,

валідації процесу

у вигляді окремого документа, а виробник може подати їх безпосередньо в уповноважений орган у вигляді мастер-файла на АФІ (DMF).

Однак у такому випадку виробник АФІ має надати заявнику всі дані, які можуть бути потрібні останньому для прийняття відповідальності за лікарський засіб. Виробник повинен надати заявнику письмове підтвердження, що він гарантує відповідність між серіями (партіями), а також, що він не буде вносити зміни у виробничий процес або специфікації, не поінформувавши про це

заявника. Документи та докладну інформацію, що супроводжують заяву на внесення такої зміни, необхідно подавати в уповноважені органи; ці документи та дані також надаються заявнику в тих розділах, де вони стосуються відкритої частини мастер-файла на АФІ.

9. Необхідно описати особливі запобіжні заходи щодо передачі губчатої енцефалопатії тварин (сировина, отримана від жуйних тварин): на кожній стадії виробничого процесу заявник повинен продемонструвати відповідність використаних матеріалів, посилаючись на *Керівництво з мінімізації ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами* (діюче видання, опубліковане Комісією в Офіційному бюлетені Європейського Союзу). Підтвердити відповідність, посилаючись на вищевказаний документ, можна або надавши сертифікат відповідності (що краще) конкретній монографії Європейської фармакопеї, який видано Європейським Директоратом з питань якості лікарських засобів, або шляхом надання наукових даних для обґрунтування цієї відповідності.

10. Слід надати інформацію про оцінку ризику потенційного зараження сторонніми агентами (незалежно від того, мають вони вірусне походження чи ні) згідно з вимогами, викладеними в спеціальних керівництвах, а також у загальних монографіях та загальних розділах ДФУ або Європейської фармакопеї.

11. У певному обсязі необхідно описати будь-які спеціальні прилади та обладнання, що можуть застосовуватися на будь-якій стадії виробничого процесу та етапі контролю лікарського засобу.

12. Для пристроїв для введення лікарських засобів необхідно надати СЕ-сертифікат (підтвердження відповідності Директиві 93/42/ЄЕС щодо медичних пристроїв), за наявності, або висновок МОЗ України щодо безпеки пристрою для застосування з лікарським засобом.

Особливу увагу приділяють нищезазначеним підрозділам.

3.2.S. Активний фармацевтичний інгредієнт

Примітка. Якщо на АФІ наявний мастер-файл, то для експертизи надаються матеріали тільки щодо відкритої частини мастер-файлу.

3.2.S.1. Загальна інформація щодо вихідних матеріалів та сировини

1) надається інформація про назву АФІ, включаючи рекомендовану міжнародну непатентовану назву (МНН), за наявності – фармакопейну назву, зазначену в ДФУ, Європейській фармакопеї, та хімічну назву.

Надається структурна формула, включаючи відносну та абсолютну стереохімію, молекулярна формула та відносна молекулярна маса. Для біотехнологічних лікарських засобів за потреби надають схематичну послідовність амінокислот і відносну молекулярну масу;

2) у контексті цього додатка вихідними матеріалами вважають усі матеріали, з яких виробляються або екстрагуються АФІ.

Для лікарських засобів біологічного походження за вихідні матеріали вважають будь-яку речовину біологічного походження, таку як мікроорганізми, органи та тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (включаючи кров або плазму) людського або тваринного походження, біотехнологічні клітинні компоненти (рекомбінантні або нерекомбінантні субстрати клітини, включаючи первинні клітини).

Лікарський засіб біологічного походження – це засіб, АФІ якого є біологічною речовиною. Біологічна речовина – це речовина, що виробляється або екстрагується з біологічного джерела і для опису та визначення якості якої необхідно надавати комбінацію фізичних, хімічних та біологічних методів аналізу разом із описом процесу виробництва та його контролю. Біологічними лікарськими засобами вважають: імунологічні лікарські засоби та лікарські засоби, що є похідними крові та плазми людини; лікарські засоби, отримані за допомогою біотехнологічних методів (наприклад, технології рекомбінантної ДНК; контрольованої експресії генів, що кодують біологічно активні білки прокаріотів і еукаріотів, у тому числі трансформованих клітин тварин; методів отримання гібридом і моноклональних антитіл тощо), а також препарати прогресивної терапії.

Будь-які інші речовини, які використовують для виробництва або екстрагування АФІ, з яких цю діючу речовину безпосередньо не одержують, а саме: реагенти, живильні середовища, сироватка зародка ембріона, добавки та буфери, що застосовуються у препаративній хроматографії тощо, – вважають вихідними матеріалами.

3.2.S.2. Процес виробництва АФІ

1) заявник зобов'язаний надати опис виробничого процесу АФІ. Для адекватного опису процесу виробництва та його контролю потрібну інформацію необхідно викласти відповідно до встановлених вимог, наведених у керівництві;

2) усі матеріали, необхідні для виробництва АФІ, потрібно перелічити із зазначенням стадії виробництва, на якій використовується кожний матеріал. Необхідно надати інформацію про якість і контроль цих матеріалів, а також інформацію, яка доводить, що всі матеріали відповідають вимогам щодо їхнього запланованого використання.

Необхідно перелічити вихідні матеріали (сировину), а також навести показники їх якості та методи контролю.

Необхідно зазначити назву, адресу та вказати обов'язки кожного виробника, включаючи контрактні компанії, а також інформацію про кожну із запланованих виробничих ділень або лабораторій;

3) для лікарських засобів біологічного походження встановлено такі додаткові вимоги.

Необхідно надати опис та документальне підтвердження походження та історії вихідних матеріалів.

Стосовно особливих заходів щодо запобігання передачі губчатої енцефалопатії заявник повинен підтвердити, що діюча речовина відповідає *Керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами* (діюче видання, опубліковане Комісією в Офіційному бюлетені Європейського Союзу).

При використанні банків клітин надаються докази того, що характеристики клітин залишилися незмінними при тій кількості пасажів, які використовуються для виробництва, а також протягом наступного періоду.

Посівні матеріали, банки клітин, пули сироваток або плазми та інші матеріали біологічного походження, а також, за можливості, вихідні речовини, з яких вони отримані, випробовуються на наявність сторонніх агентів.

Якщо присутності потенційно патогенних сторонніх агентів уникнути неможливо, то вихідні речовини необхідно використовувати тільки в тому разі, коли при подальшій обробці буде забезпечуватися видалення та/або інактивація даних сторонніх агентів, і це має бути доведено валідацією.

Там, де це можливо, виробництво вакцин повинно ґрунтуватись на системі посівних партій та відомих банків клітин. При виробництві бактеріальних та вірусних вакцин характеристики збудника інфекції повинні бути продемонстровані на посівному матеріалі. Крім того, щодо живих вакцин стабільність характеристики атенуації повинна бути продемонстрована на посівному матеріалі; якщо докази будуть недостатніми, характеристики атенуації також повинні бути продемонстровані на стадії виробництва.

Для лікарських засобів, отриманих з крові або плазми людини, відповідно до положень, викладених у додатку 12 до Порядку, необхідно описати та документально підтвердити походження, критерії та методики відбору, транспортування та зберігання вихідних матеріалів.

Необхідно описати виробничі приміщення та обладнання;

4) у відповідному порядку необхідно надати інформацію про методи контролю та критерії прийнятності на кожній критичній стадії, інформацію про якість і контроль проміжних продуктів, а також про процес валідації та/або його аналіз;

5) якщо присутності потенційно патогенних сторонніх агентів уникнути неможливо, то вихідні речовини необхідно використовувати тільки у тому разі, коли подальша обробка забезпечує їхнє видалення та/або інактивацію, що має доводитися в розділі, який стосується оцінки вірусної безпеки;

д) необхідно передбачити для АФІ опис і обговорення суттєвих змін, внесених у виробничий процес під час розробки, та/або заміни виробничої дільниці.

3.2.S.3. *Опис характеристик АФІ*

Необхідно надати дані щодо структури та інших характеристик АФІ.

Слід підтвердити структуру АФІ, ґрунтуючись на сучасних фізико-хімічних та/або біологічних методах, а також надати інформацію про домішки.

3.2.S.4. *Контроль АФІ*

Необхідно надати докладну інформацію про специфікації, які використовуються для посерійного контролю АФІ, обґрунтування вибору цих специфікацій, методів аналізу та їх валідації.

Необхідно надати результати контролю окремих серій, виготовлених на етапі розробки.

3.2.S.5. *Стандартні зразки або речовини порівняння*

Необхідно визначити та докладно описати речовини порівняння та стандартні зразки. За можливості необхідно застосовувати хімічні стандартні зразки та біологічні стандартні матеріали, описані в ДФУ або Європейській фармакопеї.

3.2.S.6. *Система контейнер/закупорювальний засіб*

Необхідно надати опис контейнера та системи контейнер/закупорювальний засіб і специфікації її компонентів. За можливості слід використовувати пакувальні засоби, які відповідають вимогам ДФУ або Європейської фармакопеї.

3.2.S.7. *Стабільність для АФІ*

- 1) необхідно надати короткі відомості про тип проведених досліджень, використані протоколи і отримані під час досліджень результати;
- 2) необхідно надати оформлені у відповідному форматі докладні результати дослідження стабільності, включаючи відомості про аналітичні методики, які використовуються для одержання даних, та валідацію цих методик;
- 3) необхідно надати протокол дослідження стабільності в післяреєстраційний період та гарантії заявника щодо стабільності.

3.2.P. *Готовий лікарський засіб*

3.2.P.1. *Опис і склад лікарського засобу*

Необхідно надати опис готового лікарського засобу і зазначити його склад. Інформація повинна охоплювати опис лікарської форми та складу з переліком усіх компонентів готового лікарського засобу, їх кількостей в перерахунку на одиницю дози, функції в лікарському засобі:

АФІ;

допоміжна(-і) речовина(-и) незалежно від її (їх) походження або кількості, включаючи барвники, консерванти, ад'юванти, стабілізатори, згущувачі, емульгатори, смакові та ароматичні речовини тощо;

складові компоненти лікарської форми, зовнішніх оболонок лікарських засобів, що потрапляють в організм пацієнта при застосуванні внутрішньо або будь-яким іншим шляхом введення (тверді капсули, м'які капсули, капсули

ректальні, таблетки, вкриті оболонкою, таблетки, вкриті плівковою оболонкою тощо).

Ці відомості необхідно доповнити будь-якими суттєвими даними, що стосуються типу контейнера та, за потреби, способу його закупорювання, разом з докладною інформацією про пристрої, за допомогою яких буде використовуватися або вводитися лікарський засіб і які поставлятимуться разом з лікарським засобом.

Вираз «прийнята термінологія», який використовується при описі компонентів лікарських засобів, незалежно від застосування інших положень, – це:

для речовин, які наводяться в ДФУ або Європейській фармакопеї, або ж в інших національних фармакопеях, – основна назва, наведена у заголовку відповідної монографії, та посилання на конкретну фармакопею;

для інших речовин – міжнародна непатентована назва (МНН), рекомендована ВООЗ, або, за відсутності такої, точна наукова назва; для речовин, що не мають міжнародної непатентованої назви або точної наукової назви, – дані про те, яким чином та із чого вони вироблені та які добавки в них вводилися; за потреби, ця інформація супроводжується відповідними деталями;

для барвників – відповідний код «Е», присвоєний їм Директивою Ради 78/25/ЄЕС від 12 грудня 1977 року про зближення правил країн ЄС щодо барвників, дозволених для застосування у лікарських засобах, та/або Директивою Європейського Парламенту та Ради 94/36/ЄС від 30 червня 1994 року про барвники, що застосовуються у харчових продуктах.

Для того, щоб зазначити «кількісний склад» АФІ в готових лікарських засобах, необхідно, залежно від розглянутої лікарської форми, вказати масу або кількість одиниць біологічної активності в розрахунку або на одиницю дози, або на одиницю маси або вмісту для кожного АФІ.

Якщо АФІ представлено у вигляді сполук або похідних, то необхідно надати їх кількісне вираження, вказавши їхню загальну масу, а за потреби – масу активного компонента молекули.

Для лікарських засобів, що містять АФІ, який вперше заявлено у складі лікарського засобу, кількісну характеристику АФІ, що є сіллю або гідратом, необхідно завжди виражати в перерахунку на масу активного компонента молекули. Ця кількісна характеристика має бути однаковою у всіх реєстраційних документах незалежно від країни подання.

Для АФІ, які не можна визначати хімічним шляхом, указують одиниці біологічної активності або, якщо такі є, Міжнародні одиниці біологічної активності, встановлені ВООЗ. Якщо Міжнародні одиниці не встановлено, то одиниці біологічної активності потрібно виражати таким чином, аби надати однозначну інформацію про активність АФІ, використовуючи, де необхідно, одиниці Європейської фармакопеї. За можливості, має бути вказана біологічна активність на одиницю маси.

3.2.P.2. *Фармацевтична розробка*

У цьому розділі надається інформація про дослідження з розробки, проведені з метою доведення того, що лікарська форма, склад, виробничий процес, система контейнер/закупорювальний засіб, мікробіологічні властивості та інструкції для медичного застосування відповідають планованому застосуванню, зазначеному в реєстраційному досьє заявника.

Дослідження, описані в цьому розділі, мають відрізнятися від посерійних контрольних випробувань, які проводяться відповідно до специфікацій. Необхідно визначити та описати критичні параметри складу та характеристики процесу, які можуть впливати на відтворюваність серій, дію та якість лікарського засобу. За потреби при наданні додаткових підтверджувальних даних необхідно посилатися на відповідні пункти модуля 4 (звіти про доклінічні дослідження) та модуля 5 (звіти про клінічні випробування) реєстраційного досьє.

- 1) необхідно обґрунтувати сумісність АФІ з допоміжними речовинами, а також основні фізико-хімічні властивості АФІ, які можуть вплинути на дію готового лікарського засобу, або сумісність різних АФІ у разі комбінованих лікарських засобів;
- 2) необхідно обґрунтувати вибір допоміжних речовин, особливо щодо їх відповідних функцій і концентрацій;
- 3) необхідно надати опис розробки готового лікарського засобу, беручи до уваги пропонування шлях введення та спосіб застосування;
- 4) наявність будь-яких надлишків у складі має бути обґрунтованою;
- 5) необхідно вказати та обґрунтувати будь-які фізико-хімічні і біологічні властивості та будь-які параметри, що стосуються дії готового лікарського засобу;

6) необхідно надати інформацію про вибір і оптимізацію виробничого процесу, а також про розходження між виробничим процесом, який використовували при виготовленні серій, задіяних у фазах клінічних випробувань, і планованим серійним процесом виробництва готового лікарського засобу;

7) необхідно обґрунтувати придатність контейнера та системи закупорювання, яка використовується для зберігання, перевезення та застосування готового лікарського засобу. При цьому може бути потрібним опис потенційної взаємодії між лікарським засобом і матеріалом контейнера;

8) як для нестерильних, так і для стерильних лікарських засобів необхідно надати та задокументувати мікробіологічні властивості лікарської форми відповідно до вимог ДФУ або Європейської фармакопеї;

9) метою підтвердження відповідної додаткової інформації, яка міститься у маркуванні щодо застосування розчинника(-ів) чи дозатора, необхідно обґрунтувати сумісність готового лікарського засобу з розчинником(-ами), призначеним(-и) для розведення перед застосуванням, або з дозуючим пристроєм.

3.2.Р.3. Процес виробництва лікарського засобу

1) опис способу виробництва, зазначеного в заяві про державну реєстрацію лікарського засобу (додаток 1 до цього Порядку), укладається таким чином, щоб надати адекватне коротке резюме характеру виконуваних операцій.

З цієї метою він має включати, як мінімум:

опис різних стадій виробництва, включаючи контроль у процесі виробництва та відповідні критерії прийнятності для оцінки того, чи можуть процеси, що використовуються при виробництві, спричинити будь-які небажані зміни компонентів лікарської форми;

у разі безперервного виробничого процесу – докладний опис запобіжних заходів, необхідних для забезпечення однорідності готового лікарського засобу;

експериментальні дослідження з валідації виробничого процесу при використанні нестандартних методів виробництва або у разі, коли процес критичний для лікарського засобу;

для стерильних лікарських засобів – докладний опис існуючих процесів стерилізації та/або асептичних процесів;

детальну виробничу рецептуру (склад на серію).

Необхідно вказати назву, адресу та обсяг відповідальності кожного з виробників, включаючи контрактні компанії, і кожну пропоновану виробничу дільницю, задіяну у виробництві та аналізі;

2) необхідно навести опис аналітичних методик контролю якості лікарського засобу, які можуть застосовуватися на проміжних стадіях технологічного процесу з метою забезпечення постійності виробничого процесу.

Ці методики є важливими з точки зору перевірки відповідності лікарського засобу виробничій рецептурі, особливо тоді, коли заявник пропонує аналітичний метод контролю готового лікарського засобу, який не включає кількісного визначення усіх АФІ (або всіх допоміжних речовин, які повинні відповідати таким самим вимогам, що й АФІ).

Це стосується й випадків, коли контроль якості готового лікарського засобу залежить від контрольних випробувань у процесі виробництва, особливо тоді, коли метод виготовлення лікарського засобу суттєво впливає на його якість;

3) необхідно надати опис, документацію та результати досліджень з валідації для критичних стадій виробництва або критичних методів кількісного визначення, які використовуються у виробничому процесі.

3.2.P.4. Контроль допоміжних речовин

1) слід надати перелік усіх вихідних матеріалів, що використовуються для виробництва допоміжних речовин, із зазначенням того, на якому етапі процесу застосовується кожний із них. Має надаватися інформація про якість і контроль цих матеріалів, а також інформація, яка демонструє, що матеріали відповідають стандартам з точки зору їх передбачуваного застосування.

У всіх випадках барвник повинен відповідати вимогам Директиви 78/25/ЄЕС та/або Директиви 94/36/ЄС. Крім того, барвник має відповідати критеріям чистоти, наведеним у Директиві 95/45/ЄС зі змінами;

2) для кожної допоміжної речовини мають бути надані специфікації та їхнє обґрунтування. Необхідно описати та належним чином валідувати аналітичні методики, що використовуються для контролю їх якості;

3) особливу увагу необхідно приділити допоміжним речовинам людського або тваринного походження.

З метою дотримання особливих заходів щодо запобігання передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин заявник також повинен підтвердити і для допоміжних речовин, що лікарський засіб виробляється відповідно до *Керівництва з мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами* (діюче видання, опубліковане Комісією в Офіційному Бюлетені Європейського Союзу).

Відповідність вимогам вищезгаданого керівництва можна підтвердити, надавши (що краще) сертифікат відповідності конкретній монографії Європейської фармакопеї щодо збудників губчастої енцефалопатії або наукові дані, які обґрунтовують цю відповідність;

4) нові допоміжні речовини:

Для допоміжних речовин, що використовуються вперше в лікарському засобі або застосовуються у разі нового шляху введення, необхідно надавати повний опис виробництва, властивостей і контролю з посиланням на підтверджені доклінічні та клінічні дані щодо безпеки. Ця інформація має бути оформленою так, як указано вище для діючої речовини.

Необхідно надати документ, що містить докладну хімічну, фармацевтичну та біологічну інформацію. Ця інформація має бути оформленою так, як зазначено в модулі 3 щодо АФІ.

Інформація про нову допоміжну речовину може бути наданою у вигляді окремого документа, оформленого так, як описано у попередніх параграфах. Якщо заявник і виробник нової допоміжної речовини не є однією й тією самою особою, даний окремий документ має надаватися виробником заявнику для подачі в уповноважені органи.

Додаткова інформація про результати дослідження токсичності нової допоміжної речовини повинна надаватися в модулі 4 реєстраційного дос'є.

Результати клінічних досліджень для нової допоміжної речовини слід описувати в модулі 5.

3.2.P.5. Контроль готового лікарського засобу

Під час контролю готового лікарського засобу вважається, що до серії готового лікарського засобу належать усі одиниці лікарської форми, які виробляли з однієї кількості сировини та піддавали однаковій послідовності технологічних операцій та/або стерилізації, або в разі безперервного виробничого процесу – усі одиниці готової продукції, які виробляли за певний відрізок часу.

Максимально припустиме відхилення вмісту АФІ в готовому лікарському засобі на момент його виробництва, не повинно перевищувати $\pm 5\%$, за винятком відповідним чином обґрунтованих випадків.

Необхідно надати докладну інформацію про специфікації (при випуску й протягом терміну придатності на підставі проведених випробувань стабільності) з обґрунтуванням їхнього вибору, методів аналізу та їх валідації.

3.2.P.6. Стандартні зразки та речовини порівняння

Необхідно визначити та докладно описати стандартні матеріали та стандартні зразки, які використовуються при контролі готового лікарського засобу, якщо про них не вказано в розділі, що стосується АФІ.

3.2.P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб

Необхідно надати опис контейнера та закупорювальної системи, включаючи зазначення матеріалів, з яких вироблено кожний компонент первинної упаковки, а також їх специфікації. Специфікації повинні включати опис і методи контролю. За потреби має надаватись інформація про нефармакопейні методи (включаючи валідацію).

Для нефункціональних зовнішніх пакувальних матеріалів надається тільки короткий опис. Для функціональних компонентів вторинної упаковки надається додаткова інформація.

Для пристроїв для введення лікарських засобів необхідно надати СЕ-сертифікат (підтвердження відповідності Директиві 93/42/ЄЕС щодо медичних пристроїв), за наявності, або висновок МОЗ України щодо безпеки пристрою для застосування з лікарським засобом.

3.2.P.8. Стабільність готового лікарського засобу

1) необхідно надати короткі резюме про види проведених досліджень, використані протоколи і отримані під час досліджень результати. Додатково

можуть надаватися рекомендації щодо умов транспортування, які за бажанням заявника можуть бути внесені до МКА;

2) необхідно надати оформлені у відповідному форматі докладні результати дослідження стабільності, включаючи відомості про аналітичні методики, які використовуються для одержання даних, і валідацію цих методик.

Для вакцин потрібно надати інформацію про кумулятивну стабільність, за необхідності;

3) необхідно надати протокол з вивчення стабільності у післяреєстраційний період і гарантії заявника щодо стабільності.

4. Модуль 4: Звіти про доклінічні дослідження

4.1. Формат і надання даних модуля 4 повинен мати таку загальну схему:

Зміст.

Звіти про дослідження.

Фармакологія

Первинна фармакодинаміка.

Вторинна фармакодинаміка.

Фармакологія безпеки.

Фармакодинамічні взаємодії.

Фармакокінетика

Аналітичні методики та звіти щодо їх валідації.

Всмоктування.

Розподіл.

Метаболізм.

Виведення.

Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні).

Інші фармакокінетичні дослідження.

Токсикологія

Токсичність при одноразовому введенні.

Токсичність при повторних введеннях.

Генотоксичність.

In vitro

In vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики).

Канцерогенність.

Довгострокові дослідження.

Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості.

Додаткові дослідження.

Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства.

Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток.

Ембріотоксичність.

Пренатальна і постнатальна токсичність.

Дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія.

Місцева переносимість.

Додаткові дослідження токсичності

Антигенність (утворення антитіл).

Імунотоксичність.

Дослідження механізмів дії.

Лікарська залежність.

Токсичність метаболітів

Токсичність домішок.

Інше.

Літературні джерела.

4.2. Зміст: основні принципи та вимоги

Особливу увагу необхідно звернути на низку ключових моментів.

1. Фармакологічні та токсикологічні випробування повинні визначити:

1) потенційну токсичність лікарського засобу та будь-які небезпечні або небажані токсичні реакції, що можуть спостерігатися за пропонованих умов його застосування людиною; має бути наведена їх оцінка з урахуванням відповідних патологічних станів;

2) фармакологічні властивості лікарського засобу з урахуванням взаємозв'язку його якісних та кількісних характеристик і з рекомендованими умовами застосування людиною. Всі результати повинні бути достовірними і мати загальне застосування. При плануванні експериментальних досліджень і оцінці отриманих даних необхідно використовувати методи математичної та статистичної обробки результатів.

Крім того, необхідно надати інформацію про терапевтичний і токсикологічний потенціал лікарського засобу.

2. Для біологічних лікарських засобів, таких як імунологічні лікарські засоби і лікарські засоби, отримані з крові або плазми людини, може бути потрібна адаптація вимог даного модуля до конкретного лікарського засобу, тому заявник повинен надати обґрунтування використаної програми дослідження.

При підготовці програми дослідження необхідно враховувати, що:

всі дослідження, що вимагають повторного введення лікарського засобу, мають плануватися з огляду на ймовірну стимуляцію утворення антитіл і впливу антитіл на організм;

також необхідно розглянути питання доцільності проведення досліджень репродуктивної функції, ембріональної/фетальної і перинатальної токсичності і можливої мутагенної та канцерогенної дії. Якщо причиною токсичності є не діюча речовина, а інші речовини, то можна не проводити дослідження за умови достовірного підтвердження вилучення цих компонентів з лікарського засобу.

3. Якщо допоміжна речовина використовується у фармацевтичній практиці вперше, необхідно провести її токсикологічні та фармакокінетичні дослідження.

4. Якщо існує ймовірність значного розпаду лікарського засобу під час його зберігання, необхідно розглянути питання про проведення токсикологічного дослідження продуктів розпаду.

4.2.1. Фармакологія

До фармакологічних досліджень необхідно застосовувати два різних підходи.

По-перше, фармакодинамічна активність лікарського засобу, що пропонується до терапевтичного застосування, має бути відповідним чином досліджена і описана. По можливості повинні використовуватися визнані й валідовані методики дослідження як *in vivo*, так і *in vitro*. Опис нових експериментальних методик повинен бути достатньо докладним, щоб забезпечити їхнє відтворення. Результати потрібно надавати за кількісними показниками, наприклад, кривими доза-ефект та/або час-ефект тощо. Результати повинні зіставлятися з даними, що характеризують речовину або речовини з аналогічною терапевтичною дією.

По-друге, дослідник повинен вивчити потенційно небажані фармакодинамічні ефекти діючої речовини на функції фізіологічних систем організму. Якщо дози лікарського засобу, що викликають негативні побічні реакції, є близькими до доз, рекомендованих для медичного застосування, такі дослідження потрібно поглибити.

Якщо експериментальні методи не є стандартними, їх необхідно достатньо детально описати, щоб мати можливість їх відтворення і підтвердження їх достовірності. Результати експерименту мають бути чітко викладеними, а їх статистична достовірність – доведена. Будь-які кількісні зміни реакцій, що виникли у відповідь на повторне введення діючої речовини, мають бути досліджені.

Вивчення фіксованих комбінацій діючих речовин стосовно їх фармакодинамічної взаємодії повинно ґрунтуватися або на фармакологічних передумовах, або на показаннях для їх застосування. У першому випадку фармакодинамічне дослідження повинно підтвердити взаємодії, що роблять таку комбінацію значимою для терапевтичного застосування. У другому випадку, коли наукове обґрунтування такої комбінації діючих речовин базується на експериментальній терапії, дослідження має встановити

можливість підтвердження на тваринах дії, що очікується від такої комбінації діючих речовин, і принаймні значимість будь-яких виявлених побічних реакцій.

4.2.2. Фармакокінетика

Фармакокінетичні дослідження включають аналіз всіх процесів, що відбуваються з діючою речовиною і його метаболітами в організмі, та охоплюють вивчення всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення цих діючих речовин.

Дослідження кожного з цих етапів може виконуватися як за допомогою фізичних, хімічних або біологічних методів, так і шляхом вивчення фактичної фармакодинамічної активності самої діючої речовини.

Інформація про розподіл і виведення з організму є необхідною в усіх випадках, коли такі дані є обов'язковими для визначення доз для людини, та стосовно хіміотерапевтичних лікарських засобів (антибіотиків тощо) і діючих речовин, використання яких залежить від їх нефармакодинамічних ефектів (наприклад, численні діагностичні засоби тощо).

Можна також провести дослідження *in vitro*, перевагою яких є використання тест-систем людського походження та порівняння з тест-системами тваринного походження (тобто зв'язування з білками, метаболізм, взаємодія між лікарськими засобами).

Необхідно провести фармакокінетичні дослідження всіх фармакологічно активних діючих речовин. При використанні нових фіксованих комбінацій відомих діючих речовин, що вже були досліджені, відповідно до положень Порядку, фармакокінетичні дослідження можуть не проводитися, якщо таке рішення обґрунтовано результатами дослідження токсичності та експериментальних терапевтичних випробувань.

Дизайн фармакокінетичних досліджень має забезпечувати порівняння даних для тварин і людини та екстраполяцію на людину результатів, отриманих для тварин.

4.2.3. Токсикологія

1) токсичність при одноразовому введенні.

Дослідження токсичності при одноразовому введенні включає якісний і кількісний аналіз токсичних проявів, що можуть виникнути внаслідок одноразового введення діючої речовини, яка містяться в лікарському засобі у таких пропорціях і фізико-хімічному стані, як і у готовому лікарському засобі.

Дослідження токсичності при введенні одноразової дози повинно проводитися відповідно до існуючих вимог і методичних рекомендацій;

2) токсичність при повторних (багаторазових) введеннях.

Дослідження токсичності при повторному (багаторазовому) введенні має бути спрямованим на виявлення будь-яких фізіологічних та/або паталогоанатомічних змін, що виникли внаслідок багаторазового введення діючої речовини або комбінації діючих речовин, та на визначення того, як ці зміни залежать від дози.

Як правило, бажано, щоб було виконано два дослідження: одне короткострокове, тривалістю 2–4 тижні, інше – довгострокове. Тривалість останнього залежить від тривалості клінічного застосування лікарського засобу. Його метою є експериментальне визначення і опис потенційних побічних реакцій, що мають бути врахованими при проведенні клінічних випробувань;

3) генотоксичність.

Метою вивчення мутагенного та кластогенного потенціалу є виявлення порушень, які може спричинити діюча речовина в генетичному матеріалі окремого організму або в клітинах. Мутагенні речовини є небезпечними для здоров'я людини, оскільки дія мутагена спричиняє мутації в статевих клітинах і виникнення спадкових порушень, а також у соматичних клітинах, що може призводити до розвитку злоякісних новоутворень. Ці дослідження є обов'язковими для всіх нових діючих речовин;

4) канцерогенність.

Зазвичай вимагається проведення досліджень з виявлення канцерогенної дії.

Ці дослідження мають поводитися з будь-яким лікарським засобом, який призначено для тривалого безперервного або періодичного (з перервами) застосування протягом усього життя хворого.

Ці дослідження рекомендуються, якщо існує занепокоєння з приводу їхнього канцерогенного потенціалу, наприклад, для лікарських засобів того ж класу або

аналогічної структури або на підставі даних дослідження токсичності при повторному (багаторазовому) введенні.

Немає необхідності проводити такі дослідження з безумовно генотоксичними сполуками, оскільки вважається, що вони є трансвидовими канцерогенами, які становлять небезпеку для людини. Якщо такий лікарський засіб призначається для довготривалого (хронічного) лікування хворих, можливо, буде потрібним проведення довгострокового дослідження для виявлення раннього онкогенного ефекту.

Діюча речовина належить до хімічного класу або є близькою за структурою до відомих канцерогенів або коканцерогенів;

5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства.

Дослідження можливих порушень репродуктивної функції у чоловіків та жінок, а також негативного впливу на потомство здійснюються за допомогою відповідних випробувань. Вони включають дослідження впливу на репродуктивну функцію статевозрілих самців і самиць, дослідження токсичного та тератогенного впливу на потомство на всіх стадіях розвитку від зачаття до статевої зрілості, а також латентних ефектів, коли досліджуваний лікарський засіб застосовувався для лікування вагітних самиць.

Відсутність подібних досліджень має бути відповідним чином обґрунтована.

Залежно від показань для застосування лікарського засобу може бути потрібним проведення додаткових досліджень (розвитку потомства), наприклад, за наявності обґрунтування введення лікарського засобу статевонезрілим тваринам.

Дослідження ембріотоксичності, як правило, проводяться на двох видах ссавців, одним із яких не повинні бути гризуни. Дослідження пери- та постнатальної токсичності має проводитися принаймні на одному виді. Якщо відомо, що метаболізм лікарського засобу для певного виду тварин є аналогічним метаболізму у людини, при проведенні досліджень доцільно використовувати саме цей вид. Бажано також, щоб один з видів тварин був тим самим, який використовувався при проведенні досліджень токсичності при повторному (багаторазовому) введенні.

При плануванні досліджень необхідно враховувати рівень наукових знань на момент подачі заяви;

6) місцева переносимість.

Метою вивчення місцевої переносимості є визначення місцевої дії лікарського засобу (діючих і допоміжних речовин) на тканини організму в тих ділянках, що можуть контактувати з лікарським засобом внаслідок його введення при клінічному застосуванні.

Стратегія дослідження має бути спрямована на те, щоб відрізнити будь-який механічний вплив введення або дію, зумовлену фізико-хімічними властивостями лікарського засобу, від токсичного або фармакодинамічного ефекту.

Дослідження місцевої переносимості потрібно здійснювати з використанням лікарського засобу, розробленого для застосування людиною. Тваринам контрольної групи вводиться наповнювач/розчинник для введення досліджуваного лікарського засобу та/або допоміжні речовини. За необхідності, слід додатково включати позитивний контроль/стандартні речовини.

Дизайн дослідження місцевої переносимості (вибір видів тварин, тривалість, частота, спосіб введення, дози) залежить від проблеми, що вивчається, і запропонованих умов клінічного застосування лікарського засобу. За необхідності, проводять дослідження оборотності місцевих ушкоджень.

Дослідження на тваринах можна замінити випробуваннями з використанням валідованих методів *in vitro*, якщо результати досліджень дають можливість визначити співвідношення користь/ризик.

Для хімічних речовин, що застосовуються місцево (наприклад термальні/нашкірні, ректальні, вагінальні), має бути оцінений їх сенсibiliзуючий потенціал з використанням щонайменше однієї тест-системи (дослідження на морських свинках або місцевих лімфатичних вузлів).

5. Модуль 5: Звіти про клінічні випробування

5.1. Формат і надання даних

Модуль 5 має таку загальну схему:

Зміст звітів про клінічні випробування.

Перелік всіх клінічних випробувань у вигляді таблиць.

Звіти про клінічні випробування.

Звіти про біофармацевтичні дослідження

Звіти про дослідження біодоступності.

Звіти про порівняльне дослідження біодоступності та біоеквівалентності.

Звіт про вивчення кореляції *in vitro/in vivo*.

Звіти про біоаналітичні та аналітичні методики.

Звіти, що стосуються дослідження фармакокінетики при використанні біоматеріалів людського походження

Звіти про дослідження зв'язування з білками плазми.

Звіти про дослідження метаболізму в печінці та взаємодій.

Звіти про дослідження з використанням інших біоматеріалів людського походження.

Звіти про фармакокінетичні дослідження у людини

Звіти про фармакокінетичні дослідження у здорових людей та початкової переносимості.

Звіти про вивчення фармакокінетики на пацієнтах та перші дослідження переносимості.

Звіти про вивчення фармакокінетики і внутрішніх факторів.

Звіти про дослідження в окремих групах пацієнтів.

Звіти про фармакодинамічні дослідження у людини

Звіти про дослідження фармакодинаміки та фармакокінетики/ фармакодинаміки на здорових людях.

Звіти про дослідження фармакодинаміки та фармакокінетики/ фармакодинаміки на хворих.

Звіти про дослідження ефективності та безпеки

Звіти про контрольовані клінічні дослідження щодо заявлених показань для застосування.

Звіти про неконтрольовані клінічні дослідження.

Звіти про аналіз даних більш ніж одного дослідження, включаючи будь-які формальні інтегровані аналізи, мета-аналізи та перехресні аналізи.

Звіти про інші дослідження.

Звіти про післяреєстраційний досвід застосування (якщо застосовне).

Зразки індивідуальних реєстраційних форм та списки пацієнтів

Посилання на літературні джерела.

5.2. Зміст: основні принципи та вимоги

Особливу увагу необхідно звернути на таке:

1) клінічна інформація, яку необхідно надати (для різних типів заяв), повинна давати можливість сформулювати достатньо обґрунтовані й достовірні з наукової точки зору висновки щодо того, чи відповідає досліджуваний лікарський засіб умовам видачі реєстраційного посвідчення. Отже, важливою вимогою є те, що оприлюдненню підлягають результати всіх клінічних випробувань, як сприятливі/позитивні, так і несприятливі/негативні;

2) клінічним випробуванням завжди мають передувати відповідні фармакологічні та токсикологічні дослідження, проведені на тваринах, відповідно до вимог модуля 4 реєстраційного досяє. Дослідник повинен ознайомитися з висновками фармакологічних і токсикологічних досліджень, і тому заявник повинен надати йому принаймні брошуру дослідника, у яку повинна увійти вся відповідна інформація, відома на момент початку клінічних випробувань, включаючи хімічні, фармакологічні та біологічні дані, результати токсикологічних, фармакокінетичних і фармакодинамічних досліджень на тваринах, а також результати попередніх клінічних випробувань, що надають адекватні дані для обґрунтування характеру, масштабу та тривалості планованого дослідження; повні звіти про фармакологічні та токсикологічні дослідження повинні надаватися на вимогу. Щодо матеріалів людського або тваринного походження до початку дослідження повинні бути задіяні всі наявні засоби для забезпечення безпеки, у зв'язку з можливим поширенням збудників інфекції;

3) заявники повинні забезпечити, щоб основна документація клінічного дослідження (в тому числі індивідуальні реєстраційні форми) зберігалася у власників отриманих результатів, за винятком медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих (суб'єктів досліджень):

принаймні протягом п'ятнадцяти років після завершення або припинення дослідження

або,

принаймні протягом двох років після закінчення терміну дії останнього реєстраційного посвідчення в Україні і за відсутності заяв про державну реєстрацію в уповноваженому органі МОЗ України,

принаймні протягом двох років після формального припинення клінічної розробки досліджуваного лікарського засобу.

Медичні карти стаціонарних/амбулаторних хворих (суб'єктів досліджень) повинні зберігатися у відповідних умовах та протягом строку, передбачених чинним законодавством.

Документи можуть зберігатися триваліший час, якщо цього вимагають відповідні регламентуючі правила або за згодою зі спонсором дослідження. Спонсор зобов'язаний інформувати медичні заклади, на базі яких проводилося дослідження, про те, що більше немає необхідності зберігати документи.

Спонсор або інший власник даних повинен зберігати всю документацію стосовно досліджень увесь час, протягом якого лікарський засіб має реєстрацію. Ця документація включає: протокол, що містить обґрунтування, цілі, статистичні методи і методологію дослідження з умовами його проведення та організації, а також докладну інформацію про досліджуваний лікарський засіб, препарат порівняння та/або плацебо; стандартні операційні процедури; всі письмові відкликання по протоколах та процедурах; брошуру дослідника; індивідуальну реєстраційну форму по кожному суб'єкту дослідження; заключний звіт і сертифікат про проходження аудиту (якщо такий є). Заключний звіт повинен зберігатися спонсором дослідження або наступним власником реєстраційного посвідчення протягом п'яти років після закінчення дії реєстраційного посвідчення на лікарський засіб.

Власник реєстраційного посвідчення має вжити заходів щодо архівування документації відповідно до чинних нормативних вимог.

Будь-яка зміна права власності щодо наявних даних повинна бути оформлена документально.

Всі дані та документи повинні надаватися на вимогу відповідних уповноважених органів;

4) опис кожного клінічного дослідження повинен містити достатню кількість інформації, щоб скласти об'єктивний висновок про:

протокол, що містить обґрунтування, цілі, статистичний метод і методологію дослідження з умовами його проведення та організації, і докладну інформацію про досліджуваний лікарський засіб;

сертифікат про проходження аудиту (якщо такий проводився);

список дослідників;

кожний дослідник повинен повідомити своє прізвище, адресу, місце роботи, посаду, кваліфікаційні дані та обов'язки при проведенні клінічних досліджень;

вказати, де проводилося дослідження, надати інформацію щодо кожного окремого суб'єкта дослідження, включаючи індивідуальні реєстраційні форми;

заключний звіт, підписаний дослідником, а при багатоцентровому дослідженні - всіма дослідниками або відповідальним дослідником;

5) опис клінічного дослідження, про яке йшлося вище, повинен бути направлений у відповідний регуляторний орган. Однак за згодою з регуляторним органом, заявник може не відправляти частини даної інформації. Повна документація має надаватись на вимогу.

Дослідник на основі експериментальних доказів має висловити свою думку про безпеку лікарського засобу за звичайних умов його застосування, його переносимість, ефективність, будь-яку корисну інформацію відносно показань для застосування та протипоказань, дозувань, тривалості терапії, а також щодо особливих запобіжних заходів, яких необхідно вжити під час лікування та при появі клінічних симптомів передозування. У звіті про результати багатоцентрового дослідження відповідальний дослідник у своїх висновках повинен від імені всіх центрів висловити думку про безпеку та ефективність досліджуваного лікарського засобу;

6) клінічні спостереження щодо кожного дослідження повинні бути узагальнені із зазначенням:

кількості та статі суб'єктів дослідження, які закінчили лікування;

відбору і розподілу за віком суб'єктів у досліджуваних та контрольних групах;

числа суб'єктів, які достроково вибули з дослідження, і причини, з яких це відбулося;

якщо контрольовані дослідження проводилися за зазначених вище умов, указати, що відбувалося з контрольною групою:

не одержувала лікування;

одержувала плацебо;

одержувала інший лікарський засіб з відомою дією;

одержувала інший вид лікування без застосування лікарських засобів;

частоти побічних реакцій, що спостерігалися;

подробниць щодо суб'єктів дослідження, що входять до груп підвищеного ризику, наприклад, люди літнього віку, діти, вагітні або жінки репродуктивного віку, або хворі, фізіологічний або патологічний стан яких вимагає особливої уваги;

параметрів або критеріїв оцінки ефективності та отриманих результатів;

статистичної оцінки результатів, якщо цього вимагає дизайн дослідження, і використаних змінних факторів;

7) додатково дослідник завжди повинен зазначити свої спостереження про:

будь-які ознаки звикання, залежності або труднощів у суб'єктів дослідження, що виникають при відміні лікарського засобу;

будь-які взаємодії, що спостерігалися при одночасному введенні з іншими лікарськими засобами;

критерії, що визначають необхідність виключення деяких пацієнтів із числа суб'єктів дослідження;

летальні випадки під час дослідження або в період подальшого спостереження;

8) інформація про нову комбінацію діючих речовин повинна бути ідентичною даним про новий лікарський засіб, і до неї необхідно включити обґрунтування безпеки та ефективності комбінації;

9) у разі повної або часткової відсутності даних необхідно надати пояснення. Якщо при проведенні клінічних досліджень буде отримано несподівані результати, необхідно провести додаткові доклінічні токсикологічні та фармакологічні дослідження та зробити огляд отриманих результатів;

10) якщо лікарський засіб призначено для тривалого застосування, необхідно надати опис будь-яких змін фармакологічної дії в результаті багаторазового застосування лікарського засобу, а також необхідно обґрунтувати вибір дозувань для тривалого застосування.

5.2.1. *Звіти про біофармацевтичні дослідження*

Необхідно надати звіти про дослідження біодоступності, порівняльної біодоступності, біоеквівалентності, звіти про дослідження кореляції *in vitro/in vivo* і опис біоаналітичних та аналітичних методик.

Крім того, за потреби демонстрації біоеквівалентності генеричних лікарських засобів, має бути проведена оцінка їхньої біодоступності.

У разі застосування процедури біоверифікації необхідно надати звіт про проведення досліджень *in vitro*. Оцінку та проведення досліджень біоеквівалентності або обґрунтування щодо його непроведення потрібно надати відповідно до вимог Керівництв ЄС та FDA з дослідження біоеквівалентності та додатку 18 до Порядку.

5.2.2. *Звіти про дослідження, які стосуються фармакокінетики, з використанням біоматеріалів людського походження*

У цьому додатку під терміном «біоматеріали людського походження» розуміють протеїни, клітини, тканини й пов'язані з ними матеріали, отримані від людини, які використовуються при проведенні досліджень *in vitro* або *ex vivo* з метою оцінки фармакокінетичних властивостей діючої речовини.

Тому необхідно надати звіти про дослідження зв'язування з білками плазми, метаболізму в печінці та взаємодії діючої речовини, а також дослідження з використанням інших біоматеріалів людського походження.

5.2.3. *Звіти про фармакокінетичні дослідження у людини*

1) необхідно описати такі фармакокінетичні характеристики:

всмоктування/абсорбція (швидкість і ступінь);

розподіл;

метаболізм;

виведення.

Необхідно надати опис клінічно важливих характеристик, включаючи значення кінетичних даних при визначенні схеми прийому лікарського засобу для пацієнтів із груп ризику, і відмінностей між людиною та видами тварин, використаних при проведенні доклінічних досліджень.

Крім стандартних фармакокінетичних досліджень з використанням значної кількості зразків при фармакокінетичних аналізах у популяції, що базуються на розрідженому відборі проб під час клінічних досліджень, також може розглядатися питання впливу внутрішніх і зовнішніх факторів на варіабельність взаємозв'язку між дозою і фармакокінетичною відповіддю. Необхідно надати звіти про дослідження фармакокінетики та про перші дослідження переносимості лікарського засобу здоровими добровольцями та пацієнтами, звіти про вивчення фармакокінетики з метою оцінки впливу внутрішніх і зовнішніх факторів, а також звіти про фармакокінетичні дослідження в популяції;

2) якщо лікарський засіб зазвичай застосовується разом з іншими лікарськими засобами, має бути наданий опис дослідження їх одночасного застосування, що проводилося для демонстрації можливої зміни фармакологічної дії.

Необхідно вивчити фармакокінетичні взаємодії діючої речовини з іншими лікарськими засобами або речовинами.

5.2.4. Звіти про фармакодинамічні дослідження у людини

1) необхідно підтвердити кореляцію фармакодинамічної дії та ефективності, включаючи:

взаємозв'язок доза/відгук та його розвиток у часі;

обґрунтування дозувань і способів введення;

механізм дії, якщо можливо.

Необхідно надати опис фармакодинамічної дії, не пов'язаний з ефективністю.

Демонстрація фармакодинамічної дії в людини сама по собі недостатня для того, щоб зробити висновки стосовно будь-якої конкретної потенційної терапевтичної дії;

2) якщо лікарський засіб зазвичай застосовується разом з іншими лікарськими продуктами, повинен бути наданий опис дослідження їх одночасного застосування, що проводилося для демонстрації можливої зміни фармакологічної дії.

Необхідно вивчити фармакодинамічну взаємодію діючої речовини з іншими лікарськими засобами або речовинами.

5.2.5. Звіти про дослідження ефективності та безпеки

5.2.5.1. Звіти про контрольовані клінічні дослідження щодо підтвердження заявлених показань для застосування

Як правило, клінічні дослідження повинні бути, якщо можливо, рандомізованими контрольованими клінічними дослідженнями, де досліджуваний лікарський засіб порівнюється із плацебо та відомим лікарським засобом відомої терапевтичної ефективності; використання будь-якого іншого дизайну дослідження необхідно обґрунтувати. Лікування контрольних груп буде різним у кожному конкретному випадку та буде залежати від етичних норм й галузі терапії; тому в окремих випадках, можливо, буде доцільніше порівнювати ефективність нового лікарського засобу з ефектом відомого лікарського засобу відомої терапевтичної ефективності, ніж з дією плацебо.

Наскільки це можливо і особливо при проведенні досліджень, де об'єктивна оцінка ефекту лікарського засобу є ускладненою, необхідно вжити заходів, що дають можливість уникнути необ'єктивної оцінки, включаючи методи рандомізації та сліпого контролю.

Протокол дослідження повинен включати докладний опис використаних статистичних методів, число суб'єктів дослідження й причини для їхнього включення (у тому числі розрахунки статистичної потужності досліджень), застосований рівень значимості та опис статистичної одиниці. Заходи, яких було вжито для уникнення необ'єктивної оцінки, особливо методи рандомізації, мають бути відповідним чином задокументовані. Включення великої кількості

суб'єктів для участі в дослідженні не повинно вважатися адекватною заміною відповідному контрольованому дослідженню.

При аналізі даних з безпеки необхідно взяти до уваги обставини, що призвели до зміни дози або необхідності супутнього застосування іншого лікарського засобу, серйозних побічних реакцій, реакцій, які послужили причиною виключення з участі в дослідженні та смерті. Необхідно ідентифікувати суб'єктів або групи суб'єктів дослідження з підвищеним ступенем ризику й звернути особливу увагу на потенційно вразливі групи, кількість яких може бути невеликою, наприклад, діти, вагітні, люди літнього віку зі слабким здоров'ям, люди зі значними порушеннями обміну речовини або екскреції тощо. Необхідно підкреслити значення оцінки безпеки для можливих видів застосування лікарського засобу.

5.2.5.2. Звіти про неконтрольовані клінічні дослідження, звіти про аналізи даних за кількома дослідженнями і звіти про інші клінічні дослідження

Ці звіти необхідно надати.

5.2.6. Звіти про дослідження у післяреєстраційний період

Якщо лікарський засіб уже зареєстровано в інших країнах, необхідно надати інформацію про побічні реакції на розглянутий лікарський засіб та лікарські засоби з тим(-и) самим(-и) АФІ за можливості, порівняно з показниками їхнього вживання.

5.2.7. Зразки індивідуальних реєстраційних форм та індивідуальні списки пацієнтів

Зразки індивідуальних реєстраційних форм та списки пацієнтів зі збереженням конфіденційності персональних даних суб'єктів дослідження повинні бути передбачені і надаватися в тому ж порядку, що і звіти про клінічні дослідження, та бути проіндексовані відповідно до кожного дослідження.

Додаток 9

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ОКРЕМІ ВИМОГИ

до певних гомеопатичних лікарських засобів та до їх реєстраційних досьє

1. Гомеопатичні лікарські засоби, матеріали реєстраційного досьє яких можуть не містити доказів їх терапевтичної ефективності, повинні відповідати таким умовам:

лікарські засоби призначені для перорального або зовнішнього застосування;

у маркуванні лікарського засобу або в будь-якій інформації, що його стосується, не наводяться конкретні показання для застосування;

ступінь розведення лікарського засобу є достатнім для гарантії його безпеки; зокрема, лікарський засіб не може містити більше однієї частини на 10000 маткового розчину або 1/100 від мінімальної дози, яка використовується в алопатії щодо субстанцій, наявність яких в алопатичному лікарському засобі потребує обов'язкового рецепта лікаря.

2. Заява може охоплювати серію лікарського засобу, одержаного з однієї й тієї самої гомеопатичної сировини або видів сировини. Для того, щоб продемонструвати, зокрема, фармацевтичну якість лікарських засобів та їх однорідність від серії до серії, до матеріалів реєстраційного досьє включають:

наведену у фармакопеї (ДФУ або Європейська фармакопея, або в разі відсутності – Німецька гомеопатична фармакопея (GHP), Гомеопатична фармакопея США (HPUS), Британська гомеопатична фармакопея (BNP), Гомеопатична фармакопея Швабе) наукову назву гомеопатичної сировини або видів сировини та дані про різні шляхи введення, лікарські форми та ступені розведення, які підлягають реєстрації;

досьє з описом способу одержання та контролю гомеопатичної сировини або видів сировини та обґрунтування його/їх гомеопатичної природи на основі відповідної бібліографії;

опис виробництва та контролю для кожної лікарської форми та опис способу розведення і підсилення дії лікарського засобу;

копію ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), має бути надана роздруківка із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника;

засвідчену копію документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійного листа заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи;

пропозиції до тексту маркування на упаковці;

інструкцію для медичного застосування у разі, якщо на зовнішній упаковці наведено неповну інформацію, складену відповідно до додатку 19 до Порядку;

дані про стабільність лікарського засобу.

Додаток 10

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ОКРЕМІ ВИМОГИ
до лікарських засобів, що виробляються за прописами, та до їх
реєстраційних досьє

1. Ця процедура реєстрації може бути застосована до певних лікарських засобів, що виробляються за прописами, які відповідають такому:

- 1) склад лікарського засобу, технологія виробництва, специфікація та інструкція для медичного застосування повинні відповідати таким, що наведені у затверджених прописах;
- 2) діючі речовини, застосовані у лікарських засобах, мають відповідати вимогам, наведеним у затверджених прописах;
- 3) до матеріалів реєстраційного досьє допускається внесення тільки таких змін, які зазначені у Порядку.

2. Комплект матеріалів реєстраційного досьє на лікарські засоби, що виробляються згідно із затвердженими прописами, які подаються на державну реєстрацію, повинен містити докладні відомості, викладені у модулях 1 та 2 ЗТД.

Крім того, необхідно надати:

- 1) методи контролю якості та інструкцію для медичного застосування;
- 2) дані щодо діючої речовини, які включають найменування та місцезнаходження виробника, інформацію щодо виробництва, стабільності, текст маркування, пакування, умов зберігання;

- 3) дані щодо готового лікарського засобу, які включають інформацію щодо об'єму серій, стабільності, тексту маркування, пакування, умов та терміну зберігання;
- 4) копію реєстраційного посвідчення або іншого дозвільного документа (Marketing Authorization, Certificate of a Pharmaceutical Product, Free Sale Certificate тощо), виданого уповноваженим органом країни власника реєстраційного посвідчення (заявника) та/або виробника, або іншої країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та на ринку якої розміщено лікарський засіб. Зазначити перелік країн, де даний лікарський засіб зареєстровано/перереєстровано (за наявності);
- 5) копію ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), має бути надана роздруковка із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника;
- 6) засвідчену копію документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійного листа заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи;
- 7) лист-підтвердження того, що склад, виробництво та контроль лікарського засобу відповідають пропису, включеному до Переліку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України.

Додаток 11

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ОКРЕМІ ВИМОГИ

**до лікарських засобів обмеженого застосування (препаратів-сиріт) та до їх
реєстраційних досьє**

1. Лікарські засоби обмеженого застосування (препарати-сироти) повинні відповідати таким умовам:

1) призначені для діагностики, профілактики або лікування рідкісного захворювання, що загрожує життю або серйозно ослаблює імунітет не більше ніж 5 осіб на 10000 жителів на дату подання заяви, або призначені для діагностики, профілактики або лікування захворювання, що загрожує життю або серйозно ослаблює імунітет, або хронічних захворювань; та їх продаж без надання компенсації від держави або співтовариства не принесе значного прибутку, який компенсує витрати на лікарський засіб, понесені виробником:

2) не існує будь-якого іншого затвердженого задовільного методу діагностики, профілактики чи лікування даного захворювання або, за наявності такого методу, заявлений лікарський засіб принесе значну користь хворим.

2. Заява на реєстрацію лікарського засобу обмеженого застосування (препарату-сироти) подається відповідно до додатка 1 до Порядку. До заяви додаються:

підтвердження внесення заявленого лікарського засобу до реєстру Європейського співтовариства препаратів-сиріт або

підтвердження статусу препарату-сироти, надане компетентними органами країни заявника/виробника або країн, у яких лікарський засіб отримав цей статус, та відомості про реєстрацію його в інших країнах як препарату-сироти;

письмове зобов'язання про надання щорічного підтвердження статусу препарату-сироти, отримане від Комітету з орфанних препаратів Європейського співтовариства або компетентних органів країни заявника/виробника або країн, у яких лікарський засіб отримав цей статус.

3. Матеріали реєстраційного досьє оформлюються відповідно до вимог додатка 7 до Порядку (у форматі Загального технічного документа).

При поданні матеріалів реєстраційного досьє на лікарські засоби обмеженого застосування (препарати-сироти) можуть застосовуватися положення пункту 7 розділу IV Порядку. У такому випадку заявник у резюме доклінічних та клінічних даних повинен надати обґрунтування причин, за яких неможливо надати повну інформацію, та обґрунтування співвідношення користь/ризик для заявлених препаратів-сиріт.

4. Заява повинна охоплювати тільки ті терапевтичні показання, які відповідають умовам, викладеним у пункті 1 цього додатку. Це не може бути перешкодою для подання окремої заяви на нову реєстрацію такого лікарського засобу за іншими показаннями для застосування, що не відповідають вищезазначеним умовам (за іншим реєстраційним досьє).

Додаток 12

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, перереєстрацію, а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ОСОБЛИВОЇ ПОХОДЖЕННЯ
та спеціальні вимоги до оформлення їх реєстраційних досьє**

1. ПРЕПАРАТИ БІОЛОГІЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ**1.1. Лікарські засоби, отримані з плазми**

Положення модуля 3 можуть частково не застосовуватися до лікарських засобів, отриманих з крові або плазми людини, для яких реєстраційне досьє, оформлене згідно з вимогами, викладеними у пункті 3.2 ЗТД для вихідних матеріалів, отриманих з крові/плазми людини, може бути замінене мастер-файлом на плазму (далі – ПМФ), оформленим відповідно до цієї частини.

Принципи

ПМФ означає окремий документ, який не входить до реєстраційного досьє та містить всю відповідну докладну інформацію про характеристики цільної плазми людини, що використовується як вихідний матеріал та/або сировина для виробництва субфракцій/проміжних фракцій, компонентів допоміжних та активних речовин, які є частиною лікарського засобу.

Кожний центр або установа, яка займається фракціонуванням/обробкою плазми людини, має підготувати та поповнювати свіжими даними набір відповідної докладної інформації, про яку йдеться у мастер-файлі на плазму.

Заявник, який подає заяву на реєстрацію лікарського засобу з крові/плазми, повинен надати до уповноваженого органу ПМФ. Якщо заявник не є власником ПМФ, то власник повинен надати свій мастер-файл заявнику для його подання

в уповноважений орган. У будь-якому випадку відповідальність за лікарський засіб покладається на заявника.

Уповноважений орган, який проводить експертизу реєстраційного досьє, повинен очікувати видачу сертифіката на ПМФ Агенцією до надання кінцевих висновків щодо лікарського засобу. У будь-якому реєстраційному досьє на лікарський засіб, що містить компоненти, отримані з плазми людини, повинно бути посилання на ПМФ, який відповідає саме тій плазмі, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина.

Зміст

ПМФ повинен містити інформацію про плазму, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина, а саме:

1) походження плазми:

інформація про центри або установи, у яких проводиться відбір крові/плазми, включаючи дані про проведені інспекції та отриману акредитацію, а також епідеміологічні дані про інфекції, які передаються через кров;

інформація про центри або установи, у яких проводиться дослідження зразків донорської крові і пулів плазми, включаючи дані про проведені інспекції та отриману акредитацію;

критерії включення/виключення донорів крові/плазми;

прийнята система, що дає можливість відстежити шлях кожного донорського зразка від закладу, де здійснюється забір крові/плазми, до готового лікарського засобу та навпаки.

2) Якість та безпека плазми:

відповідність монографії Європейської фармакопеї або ДФУ;

контроль відібраної донорської крові/плазми та пулів на наявність збудників інфекцій, включаючи опис методів аналізу та, у разі пулів плазми, дані з валідації використаних методів аналізу;

технічні характеристики контейнерів для відбору крові та плазми, включаючи інформацію про використані розчини антикоагулянтів;

умови зберігання та транспортування плазми;

процедура будь-якого карантинного зберігання та/або період карантину;
характеристика пула плазми.

3) Прийнята система взаємодії між виробником одержаного з плазми лікарського засобу та/або організацією, що здійснює фракціонування/обробку плазми, з однієї сторони, та центрами або установами по відборі крові/плазми та контролю, з іншої сторони, яка визначає умови їхньої взаємодії та погодження специфікацій.

Додатково ПМФ повинен також містити перелік лікарських засобів, отриманих з даної плазми, інформацію про реєстрацію цих лікарських засобів або про те, що вони ще перебувають у процесі реєстрації, включаючи лікарські засоби, виготовлені для клінічних випробувань.

Оцінка та сертифікація

Для ще не зареєстрованих лікарських засобів заявник повинен надати до уповноваженого органу повне реєстраційне досьє, яке супроводжується окремим ПМФ, що до нього не включений.

ПМФ підлягає науковій та технічній оцінці, яку проводить Агенція. При позитивній оцінці буде виданий сертифікат відповідності на ПМФ, який супроводжується звітом про проведену оцінку.

ПМФ щорічно поповнюється свіжими даними та повторно сертифікується.

При внесенні змін до ПМФ необхідно проводити його оцінку відповідно до положень розділу VI Порядку. Умови для внесення таких змін викладені у розділі Б.V.a) додатка 23 до Порядку.

При прийнятті рішення про реєстрацію лікарського засобу уповноважений орган повинен брати до уваги сертифікацію, повторну сертифікацію або зміни до ПМФ, який стосується лікарського засобу, що перебуває на стадії реєстрації.

1.2. Вакцини

Щодо вакцин для людини, за умови застосування системи Загального файлу на вакцинний антиген (далі – ВАЗФ), положення модуля 3 можуть частково не застосовуватись при оформленні реєстраційного досьє згідно з вимогами, викладеними у пункті 3.2 ЗТД для вихідних матеріалів.

Реєстраційне досьє для будь-якої вакцини, за винятком вакцини проти грипу людини, повинно включати ВАЗФ для кожного антигену, який є активною речовиною даної вакцини.

Принципи

ВАЗФ означає окрему частину реєстраційного досьє, яка містить всю відповідну детальну інформацію про біологічний, фармацевтичний та хімічний характер кожної з активних речовин, що входять до складу цього лікарського засобу. Ця окрема частина може бути загальною для однієї та більше моновалентних та/або комбінованих вакцин, що представлені одним і тим самим заявником/власником реєстраційного посвідчення.

Вакцина може містити один або декілька різних антигенів. Існує стільки активних речовин, скільки антигенів у вакцині.

Комбінована вакцина містить принаймні два різних антигени, призначені для профілактики одного або декількох інфекційних захворювань.

Моновалентна вакцина – це вакцина, яка містить тільки один антиген, призначений для профілактики одного інфекційного захворювання.

Зміст

ВАЗФ повинен містити нижчезазначену інформацію з якості активної речовини.

Активна речовина

- 1) загальна інформація, включаючи відповідність монографіям Європейської фармакопеї, ДФУ;
- 2) інформація щодо виробництва активної речовини, включаючи інформацію про процес виробництва, вихідні матеріали та сировину, особливі заходи з оцінки ризику передачі збудників ГЕ, оцінки безпеки допоміжних речовин, приміщень та обладнання;
- 3) характеристика активної речовини;
- 4) контроль якості активної речовини;
- 5) стандартні зразки та речовини;
- 6) система контейнер/закупорювальний засіб для активної речовини;

7) стабільність активної речовини.

Оцінка та сертифікація

Для нових вакцин, які містять новий антиген, заявник повинен надати повне реєстраційне досьє, включаючи всі ВАЗФ, що стосуються кожного окремого антигену, які є частиною нової вакцини, якщо не існує ВАЗФ на конкретний антиген.

Агенція має проводити наукову і технічну оцінку кожного ВАЗФ. При позитивній оцінці на кожний ВАЗФ видається сертифікат відповідності, який супроводжується звітом про проведену оцінку.

Положення першого абзацу цього підпункту також будуть застосовуватися до кожної вакцини, яка складається з нової комбінації антигенів, незалежно від того, чи є один або більше антигенів частиною уже зареєстрованих вакцин.

При внесенні змін до ВАЗФ необхідно проводити його оцінку відповідно до положень розділу VI Порядку. Умови для внесення таких змін викладені у розділі Б.V.a) додатка 26 до Порядку.

При прийнятті рішення про реєстрацію вакцини уповноважений орган повинен брати до уваги результати сертифікації, повторної сертифікації або внесення змін до ВАЗФ щодо певних вакцин.

2. РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ТА ПРЕКУРСОРИ

2.1. Радіофармацевтичні лікарські засоби

При реєстрації радіофармацевтичних лікарських засобів потрібно подавати повне реєстраційне досьє, яке містить нижчезазначені специфічні особливості.

Модуль 3

1) у радіонуклідному наборі, який після постачання виробником має бути помічений радіоактивною міткою, діючою речовиною вважається частина композиції, призначена для зв'язування або переносу радіонукліда. Опис методу виробництва радіонуклідних наборів повинен включати подробиці виробництва набору та подробиці його рекомендованої кінцевої обробки для виробництва радіофармацевтичного лікарського засобу. Необхідні специфікації радіонукліда повинні (у відповідних випадках) описуватися відповідно до загальної монографії або спеціальних монографій Європейської фармакопеї або

ДФУ. На додаток необхідно надаватись опис усіх сполук, які є суттєвими для введення радіоактивного ізотопу. Також необхідно надати опис структури сполуки з радіоактивною міткою.

Для радіонуклідів необхідно розглянути можливі ядерні реакції.

У генераторі материнські та дочірні радіонукліди будуть розглядатися як діючі речовини;

- 2) необхідно надати докладні дані про природу радіонукліда, ідентичність ізотопу, можливі домішки, носій, використання та специфічну активність;
- 3) до вихідних матеріалів належать матеріали, що є метою опромінення;
- 4) необхідно розглянути хімічну/радіофармацевтичну чистоту лікарського засобу та її зв'язок з біорозподілом;
- 5) необхідно надати опис радіонуклідної чистоти, радіохімічної чистоти та специфічної активності;
- 6) для радіонуклідних генераторів необхідно надати докладні дані щодо випробувань материнських та дочірніх радіонуклідів. Для генераторів-елюатів необхідно надати методи випробування материнських радіонуклідів та інших компонентів генераторної системи;
- 7) вимога виражати вміст діючої речовини на основі маси активних компонентів стосується тільки радіофармацевтичних наборів. Для радіонуклідів радіоактивність необхідно виражати в беккерелях із зазначенням дати та, за необхідності, часу та часового поясу. Має бути вказаний тип радіації;
- 8) для наборів специфікації готового лікарського засобу необхідно включати випробування з визначення дії лікарських засобів після мічення радіоактивним ізотопом. Мають бути включені відповідні види контролю радіохімічної та радіонуклідної чистоти сполуки з радіоактивною міткою. Необхідно визначити та проаналізувати будь-який матеріал, який має значення для введення радіоактивних ізотопів;
- 9) має бути надана інформація про стабільність радіонуклідних генераторів, радіонуклідних наборів і лікарських засобів з радіоактивною міткою. Необхідно документувати стабільність під час використання радіофармацевтичних лікарських засобів у багатодозових флаконах.

Необхідно враховувати той факт, що токсичність може бути пов'язана з дозою опромінення. У діагностиці це є наслідком використання радіофармацевтичних лікарських засобів; у терапії це необхідна властивість. При оцінці безпеки та ефективності радіофармацевтичних препаратів слід указувати вимоги до лікарських засобів та аспекти радіаційної дозиметрії. Необхідно документувати рівень впливу опромінення на органи/тканини. Показник поглиненої дози випромінювання потрібно вираховувати відповідно до вказаної міжнародної системи при певному шляху введення.

Модуль 5

Необхідно надати результати клінічних випробувань або дані, обґрунтовані у клінічних оглядах.

2.2. Прекурсори радіонуклідів, що використовуються при виробництві мічених радіоактивними ізотопами лікарських засобів

Щодо прекурсору радіонукліда, який призначено тільки для мічення радіоактивним ізотопом, перш за все, необхідно надати інформацію, що стосується можливих наслідків недостатньої ефективності мічення або дисоціації *in vivo* кон'югата з радіоактивним ізотопом, тобто питань, пов'язаних із впливом вільних радіонуклідів на хворого. Крім того, має бути надана відповідна інформація щодо факторів ризику, тобто радіоактивного впливу на медичний персонал та довкілля.

Зокрема, необхідно надати таку інформацію:

Модуль 3

Положення модуля 3 повинні застосовуватися, за необхідності, при реєстрації радіофармацевтичних прекурсорів, як указано у підпунктах 1 - 9 піпункту 2.1 цього пункту.

Модуль 4

Щодо токсичності при однократному та повторному введенні мають бути надані результати досліджень, проведених відповідно до принципів належної лабораторної практики, якщо не обґрунтовано інше.

Дослідження на мутагенність радіонуклідів не вважаються застосовними в даному конкретному випадку.

Повинна бути надана інформація відносно хімічної токсичності та диспозиції відповідного «холодного» (що не містить радіоактивних речовин) нукліда.

Модуль 5

Клінічна інформація, отримана у ході клінічних досліджень використання прекурсору самого по собі, не вважається значимою у випадку радіофармацевтичного прекурсору, який призначений тільки для введення радіоактивного ізотопу.

Однак необхідно надати інформацію, що демонструє клінічну ефективність радіофармацевтичного прекурсору при приєднанні до молекул відповідного носія.

3. ГОМЕОПАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

(за виключенням лікарських засобів, описаних у додатку 9 до Порядку)

Даний розділ стосується особливих положень модулів 3 і 4 реєстраційного досьє на гомеопатичні лікарські засоби.

Модуль 3

Положення модуля 3 мають застосовуватися як до гомеопатичних лікарських засобів, зазначених у додатку 9 до Порядку, так і для гомеопатичних лікарських засобів, які реєструються за іншими процедурами.

1) Термінологія

Назва латиною гомеопатичної сировини, описаної у реєстраційному досьє, повинна відповідати назві латиною, зазначеній в Європейській фармакопеї, а у разі її відсутності – в іншій національній фармакопеї. У відповідних випадках необхідно надати традиційну назву, яка використовується в інших країнах.

2) Контроль вихідних матеріалів

Опис та документація щодо вихідних матеріалів, тобто щодо всіх використаних матеріалів, уключаючи сировину та проміжні матеріали, до кінцевого розведення у готовому лікарському засобі повинні бути підкріплені додатковими даними про гомеопатичну сировину.

Загальні вимоги до якості застосовуються до усіх вихідних матеріалів і сировини, а також проміжних продуктів до кінцевого розведення у готовому

лікарському засобі. При наявності токсичних компонентів а також якщо якість неможливо контролювати при кінцевому розведенні через високий ступінь розведення, необхідно провести аналіз цих компонентів. Необхідно надати детальний опис кожної стадії виробничого процесу, починаючи з вихідних матеріалів до кінцевого розведення у готовому лікарському засобі.

У разі розведень етапи розведень необхідно проводити відповідно до методів виробництва гомеопатичних засобів, які викладено у відповідній монографії Європейської фармакопеї, або, за її відсутності, в іншій національній фармакопеї.

3) Методи контролю готового лікарського засобу

До готових гомеопатичних лікарських засобів застосовуються загальні вимоги до якості. Будь-які винятки необхідно ретельно обґрунтувати.

Необхідно ідентифікувати та проаналізувати всі компоненти, які мають потенційну токсичність. Якщо неможливо ідентифікувати та проаналізувати всі компоненти, які можуть виявитися токсичними, наприклад, через їх високий ступінь розведення в готовому лікарському засобі, якість лікарського засобу необхідно підтвердити за допомогою повної валідації виробничого процесу та процесу розведення.

4) Випробування на стабільність

Необхідно підтвердити стабільність готового лікарського засобу. Дані щодо стабільності базисного препарату, як правило, дійсні як для розведень, так і для тритурацій, які були вироблені з даного матеріалу. Якщо ідентифікація або аналіз діючої речовини неможливі через високий ступінь розведення, можуть розглядатися дані щодо стабільності лікарського засобу.

Модуль 4

Положення модуля 4 мають застосовуватися як до гомеопатичних лікарських засобів, зазначених у додатку 9 до Порядку, так і для гомеопатичних лікарських засобів, які реєструються за іншими процедурами.

При реєстрації гомеопатичних лікарських засобів, визначених у додатку 9 до Порядку, положення модуля 4 застосовуються з такими уточненнями.

Необхідно обґрунтувати відсутність будь-якої інформації, наприклад, слід надавати обґрунтування, яким чином може доводитися прийнятний рівень безпеки незважаючи на те, що відсутні деякі дослідження.

Для усіх гомеопатичних лікарських засобів надається обґрунтування гомеопатичного характеру препарату.

4. РОСЛИННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Для реєстрації рослинних лікарських засобів подається повне реєстраційне досьє, до якого повинні бути включені такі спеціальні дані.

Модуль 3

Положення модуля 3, включаючи відповідність монографії Європейської фармакопеї або ДФУ, мають застосовуватися при реєстрації рослинних лікарських засобів. При цьому необхідно враховувати наукові відомості, що є у наявності на момент подачі заяви.

Потрібно розглядати такі аспекти, властиві рослинним лікарським засобам:

1) Рослинні субстанції та рослинні препарати.

У рамках цієї глави терміни «рослинна субстанція» та «рослинний препарат» вважаються еквівалентними термінам «рослинний лікарський засіб» та «рослинний лікарський препарат», як указано у Європейській фармакопеї.

Щодо номенклатури рослинної субстанції необхідно вказати ботанічні характеристики рослини (рід, вид, різновид та автора), хемотип (за необхідності) частини рослини, визначення рослинної субстанції, інші назви (синоніми, зазначені в інших фармакопеях) та лабораторний код.

Щодо номенклатури рослинного лікарського засобу необхідно вказати ботанічні характеристики рослини (рід, вид, різновид та автора), хемотип (за необхідності) частини рослини, визначення лікарського засобу, співвідношення рослинної субстанції до рослинного препарату, розчинник(-и) екстракту та інші назви (синоніми, зазначені в інших фармакопеях) та лабораторний код.

При підготовці документів до розділу, який стосується структури рослинної субстанції та рослинного препарату (за необхідності), потрібно указувати фізичну форму, опис компонентів з відомою терапевтичною дією або маркерів (молекулярну формулу, відносну молекулярну масу, структурну формулу,

включаючи відносну та абсолютну стереохімію), а також інформацію про інші компоненти.

При підготовці розділу про виробника рослинної субстанції необхідно вказати назву, адресу та обсяг відповідальності кожного постачальника сировини, включаючи підрядників, а також інформацію про кожну передбачену діляницю виробництва або устаткування, задіяне при виробництві/заготовці та контролі рослинної субстанції.

При підготовці документів для розділу про виробника рослинного препарату у відповідних випадках необхідно вказати назву, адресу та обсяг відповідальності кожного виробника, включаючи підрядників, а також інформацію про кожну передбачену діляницю виробництва або устаткування, задіяне при виробництві та контролі рослинного препарату.

Щодо опису виробничого процесу рослинної субстанції необхідно надати інформацію, у якій буде відповідним чином описано виробництво субстанції та заготівля рослинної сировини, включаючи географічне джерело лікарської рослини, вирощування, збір, висушування та умови зберігання.

Щодо опису виробничого процесу та процедури контролю рослинного препарату необхідно надати інформацію, у якій буде відповідним чином описано виробництво рослинного препарату, включаючи опис обробки сировини, розчинників і реагентів, стадії очищення та стандартизації.

Щодо розробки виробничого процесу необхідно надати (у відповідних випадках) короткий опис розробки рослинної субстанції та рослинного препарату з урахуванням передбачуваного шляху введення та застосування. У відповідних випадках має надаватися обговорення результатів порівняння фітохімічного складу рослинної субстанції та рослинного препарату, що використовувались на підтримку бібліографічних даних, та рослинної субстанції і рослинного препарату, що входять як діюча речовина до складу готового рослинного лікарського засобу, на який подано заяву про державну реєстрацію.

При описі структури та інших характеристик рослинної субстанції має надаватися інформація про ботанічні, макро- та мікроскопічні, фітохімічні характеристики та біологічну активність, якщо необхідно.

При описі структури та інших характеристик рослинного препарату має надаватися інформація про фітохімічні і фізико-хімічні характеристики та біологічну активність, якщо необхідно.

За необхідності мають надаватися специфікації для рослинної субстанції та рослинного препарату.

Необхідно надати опис аналітичних методів, що використовувалися при випробуванні рослинної субстанції та рослинного препарату.

При описі валідації аналітичних методик у відповідних випадках потрібно надати інформацію про валідацію методик, включаючи експериментальні дані для методів аналізу, які використовуються при випробуваннях рослинної субстанції та рослинного препарату.

При описі аналізу серій у відповідних випадках потрібно надати опис та результати аналізу серій рослинних субстанцій та рослинних препаратів, включаючи такі для фармакопейних субстанцій.

Потрібно надати обґрунтування специфікацій рослинних субстанцій і рослинних лікарських препаратів.

У відповідних випадках потрібно надати інформацію про стандартні зразки або стандартні матеріали, що використовуються при випробуваннях рослинної субстанції та рослинного препарату.

Якщо рослинна субстанція або рослинний препарат є предметом фармакопейної монографії, заявник може надати сертифікат відповідності Європейській фармакопеї.

2) Рослинні лікарські засоби.

Короткий опис розробки складу лікарського засобу повинен включати інформацію про розробку рослинного лікарського засобу, враховуючи передбачуваний шлях введення та застосування. У відповідних випадках потрібно надати відомості про обговорення результатів порівняння фітохімічного складу лікарського засобу, який використовується на підтримку бібліографічних даних, та лікарського засобу, на який подано заяву.

Додаток 13

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, перереєстрацію, а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

**ПРЕПАРАТИ ГЕННОЇ ТА СОМАТОКЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ ТА
ПРОДУКТИ ТКАНИННОЇ ІНЖЕНЕРІЇ
та спеціальні вимоги до їх реєстраційних досьє**

1. ВСТУП

При поданні заяви на реєстрацію лікарських засобів прогресивної терапії необхідно дотримуватися вимог до матеріалів реєстраційного досьє (модулі 1 - 5) як зазначено у додатку 8 до Порядку.

Вимоги до модулів 3, 4 та 5 застосовуються до біологічних лікарських засобів, як зазначено у додатку 8 до Порядку. Спеціальні вимоги до реєстраційних досьє на лікарські засоби прогресивної терапії описані у цьому додатку. За необхідності, враховуючи особливості лікарських засобів прогресивної терапії, застосовуються додаткові вимоги.

Через специфічну природу лікарських засобів прогресивної терапії може бути застосований підхід на основі оцінки ризику для визначення ступеня якості, доклінічні та клінічні дані надаються у складі реєстраційного досьє відповідно до наукових керівництв з якості, безпеки та ефективності високотехнологічних продуктів.

Аналіз ризиків може охоплювати всі етапи розробки. Фактори ризику, які можуть розглядатися, включають: походження клітин (аутологічних, алогенних, ксеногенних), здатність до проліферації та/або диференціації та ініціювання імунної відповіді; рівень впливу на клітину, сполучення клітини з біологічно активними молекулами або структурними речовинами, характер генної терапії лікарськими засобами; ступінь реплікації вірусів або

мікроорганізмів, що використовуються *in vivo*; рівень інтеграції послідовності нуклеїнових кислот або генів у геномі; тривале застосування; ризик онкогенності та спосіб введення або застосування.

Відповідні (релевантні) доступні доклінічні та клінічні дані або досвід застосування інших високотехнологічних лікарських засобів також можуть розглядатися під час аналізу ризиків.

Будь-яке відхилення від вимог цієї частини має бути науково обґрунтовано у модулі 2. Якщо застосовується аналіз ризиків, який описано вище, вони повинні бути також включені і описані в модулі 2. У такому випадку методологія, характер виявлених ризиків і наслідків, методика розробки і оцінки програм повинні обговорюватися і будь-які відхилення від вимог цього додатку внаслідок аналізу ризиків мають бути описані.

2. ВИЗНАЧЕННЯ.

У рамках цього додатку необхідно застосовувати визначення, викладені у підпунктах пунктах 2.1 та 2.2 цього пункту.

2.1. Лікарські засоби генної терапії (людські та ксеногенні)

Лікарський засіб генної терапії – це біологічний лікарський засіб, якому властиві такі характеристики:

- 1) діюча речовина такого лікарського засобу містить або складається з рекомбінантної нуклеїнової кислоти, що використовується або вводиться людині з метою регулювання, відновлення, заміни, додавання або видалення послідовності генів;
- 2) його терапевтична, профілактична або діагностична дія пов'язана безпосередньо з рекомбінантною нуклеїновою кислотою, яку він містить, або з продуктом генетичної експресії цієї послідовності.

До лікарських засобів генної терапії не належать вакцини проти інфекційних захворювань.

2.2. Лікарські засоби соматоклітинної терапії

Лікарські засоби соматоклітинної терапії – це біологічні лікарські засоби, яким властиві наступні характеристики:

1) містять чи складаються з клітин або тканин, які піддаються суттєвому впливу таким чином, що біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості, що мають значення для клінічного застосування, змінюються, або з клітин чи тканин, які не призначені для використання з однією(-ими) і тією(-ими) ж функцією(-ями) у реципієнта та донора;

2) при їх використанні або введенні людині з метою лікування, профілактики або діагностики захворювання мають властивість чинити фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію на клітини і тканини.

3. СПЕЦІАЛЬНІ ВИМОГИ ДО МОДУЛЯ 3.

3.1. Спеціальні вимоги до опису системи простежуваності для лікарських засобів прогресивної терапії

Необхідно надати опис системи простежуваності, яку заявник буде створювати та підтримувати для конкретного продукту, його вихідних матеріалів і сировини, включаючи усі речовини, що можуть міститися в продукті і вступають у контакт з клітинами або тканинами, що дає можливість відслідкувати умови виробництва, пакування, зберігання, транспортування та доставки продукту в лікувальний заклад або при його застосуванні у приватній практиці.

Система простежуваності повинна доповнювати і бути сумісною з вимогами, встановленими у відповідному керівництві щодо людських клітин та тканин, за винятком клітин крові.

3.2. Спеціальні вимоги до лікарських засобів генної терапії

3.2.1. *Введення: готова продукція, діюча речовина та вихідні матеріали.*

3.2.1.1 Лікарські засоби генної терапії містять рекомбіновану нуклеїнову кислоту (послідовність рекомбінованих нуклеїнових кислот) або генетично модифікований(-і) мікроорганізм(-и) або вірус(-и).

Готовий лікарський засіб повинен складатися із нуклеїнової(-их) кислоти(-т) або генетично модифікованого(-их) мікроорганізму(-ів) або вірусу(-ів) і представляє собою лікарську форму в кінцевій упаковці для медичного застосування.

Готовий лікарський засіб може поєднуватися з медичним пристроєм або медичним пристроєм, що імплантується.

Діюча речовина повинна складатися з нуклеїнової кислоти (або послідовності нуклеїнових кислот) або модифікованого(-их) мікроорганізму(-ів) або вірусу(-ів).

3.2.1.2. Лікарські засоби для генної терапії, які містять генетично модифіковані клітини.

Готовий лікарський засіб повинен складатися з генетично модифікованих клітин, являти собою лікарську форму в кінцевій упаковці для медичного застосування. Готовий лікарський засіб може поєднуватися з медичним пристроєм або медичним пристроєм, що імплантується.

Діюча речовина повинна складатися з генетично модифікованих клітин, описаних в підпункті 3.2.1.1 підпункту 3.2 цього пункту.

3.2.1.3. У разі якщо продукт складається із вірусів або вірусних векторів, вихідні матеріали повинні являти собою компоненти, з яких був отриманий вірусний вектор, тобто генетичний матеріал вихідного вірусного вектора або плазмід, які використовують для трансфекції пакувальних клітин, і головний банк клітин пакувальної клітинної лінії.

3.2.1.4. У разі якщо продукт складається із плазмід невірусних векторів і генетично модифікованого(-их) мікроорганізму(-ів), але не вірусів або вірусних векторів, вихідні матеріали повинні являти собою компоненти, що використовуються для створення виробничої клітини, тобто плазмід, бактерії-носія і головного клітинного банку рекомбінантних мікробіологічних клітин.

3.2.1.5. У разі генетично модифікованих клітин вихідні матеріали повинні являти собою компоненти, які використовуються для отримання генетично модифікованих клітин, тобто вихідні матеріали для виробництва вектора, вектора і людської або тваринної клітини. Принципи GMP застосовують виходячи із банківської системи, яка буде використовуватися для подальшого виробництва вектора.

3.2.2. Спеціальні вимоги.

На додаток до вимог, викладених у пунктах 3.2.1 та 3.2.2 модуля 3, застосовуються такі вимоги:

1) інформація повинна бути надана про всі вихідні матеріали, що використовуються для виробництва діючої речовини, в тому числі про продукти, необхідні для генетичної модифікації людських або тваринних

клітин, і при необхідності – про більш пізні культури і законсервовані генетично модифіковані клітини, беручи до уваги можливу відсутність стадій очистки;

2) для продуктів, які містять мікроорганізми або віруси, повинні надаватися дані про генетичні модифікації, аналіз послідовності (генів), послаблення вірулентності, тропізму для специфічних тканинних та клітинних типів, залежності клітинного циклу мікроорганізму або вірусу, патогенності і характеристик батьківського штаму;

3) процес-зв'язані та продукт-зв'язані домішки повинні бути описані у відповідних розділах дос'є, зокрема контамінація реплікаційно компетентного вірусу, у разі якщо вектор реплікаційно некомпетентний;

4) для плазмід кількісна оцінка різних їх форм повинна проводитися протягом усього терміну придатності продукту;

5) для генетично модифікованих клітин характеристики клітин до і після генетичної модифікації, а також до і після будь-якого наступного заморожування/процедури зберігання, повинні бути перевірені.

Для генетично модифікованих клітин в доповнення до вимог, які висуваються до лікарських засобів генної терапії, застосовуються вимоги до якості препаратів соматоклітинної терапії і продуктів тканинної інженерії (див. підпункт 3.3 цього пункту).

3.3. Спеціальні вимоги до препаратів соматоклітинної терапії і продуктів тканинної інженерії.

3.3.1. Введення: готовий лікарський засіб, діючі речовини та вихідні матеріали.

Готовий лікарський засіб повинен складатися з діючих речовин, які знаходяться безпосередньо кінцевій упаковці для передбачуваного медичного застосування, та у його кінцевій комбінації для комбінованої терапії продуктами прогресивної терапії.

Діючі речовини складаються із спроектованих (інженерних) клітин і/або тканин.

Додаткові речовини (наприклад клітинні каркаси, матриці, пристрої, біоматеріали, біомолекули і/або інші компоненти), які комбінуються з

клітинами, на які чинять вплив, являють собою їх складову і повинні розглядатися як вихідні матеріали, навіть якщо їх походження не біологічне.

Матеріали, які використовуються при виробництві діючих речовин (наприклад поживні середовища, фактори росту) і не призначені для формування частини діючої речовини, розглядаються як вихідна сировина.

3.3.2. Спеціальні вимоги.

На додаток до вимог, викладених в пунктах 3.2.1 і 3.2.2 модуля 3, застосовуються такі спеціальні вимоги:

3.3.2.1. Вихідні матеріали:

- 1) повинна бути надана основна інформація про донорство, отримання і тестування людських тканини і клітин, що використовуються як вихідний матеріал, яка приведена у відповідність з Директивою 2004/23/ЄС. Якщо використовуються нездорові клітини або тканини (наприклад, ракові тканини) як вихідний матеріал, їх використання необхідно обґрунтувати;
- 2) якщо популяції алогенних клітин сформовані в пули, повинні бути описані стратегії формування пулу і заходи щодо забезпечення гарантій простежуваності;
- 3) потенційну варіабельність, внесену за допомогою клітин і тканин людини або тварини, необхідно розглядати як частину валідації технологічного процесу, характеристики діючої речовини і готового продукту, розробки аналізу, створення специфікацій і стабільності;
- 4) для ксеногенних клітинних продуктів необхідно надати інформацію про походження тварин (географічне походження, умови утримання, вік), визначення критеріїв прийнятності, заходи щодо попередження і моніторингу інфекцій у джерелі/донорі тварин, тестування тварин щодо інфекційних збудників, у тому числі мікроорганізмів і вірусів, що передаються вертикально, а також доказ відповідності приміщень для утримання тварин;
- 5) для клітинних продуктів, отриманих із генетично модифікованих тварин, потрібно описати специфічні особливості клітин, які пов'язані з генетичною модифікацією. Необхідно надати детальний опис методики створення і характеристику трансгенної тварини;

6) для генетично модифікованих клітин застосовуються технічні вимоги, зазначені у підпункті 3.2 цього пункту;

7) повинні бути описані й обґрунтовані режими тестування будь-яких додаткових речовин (клітинних каркасів, матриць, пристроїв, біоматеріалів, біомолекул або інших компонентів), що комбінуються зі спроектованими (інженерними) клітинами і являють собою складову частину таких клітин.

8) для клітинних каркасів, матриць і виробів, які відповідають визначенню медичного виробу або активного медичного виробу, що імплантується, необхідно надати інформацію відповідно до підпункту 3.4 цього пункту, для оцінки їх комбінації з препаратами прогресивної терапії.

3.3.2.2. Виробничий процес:

1) виробничий процес повинен бути валідованим для забезпечення постійності серій і процесів, функціональної цілісності клітин під час виробництва та транспортування до моменту застосування або введення і належного стану диференціації;

2) якщо клітини вирощені безпосередньо всередині або на матриці, клітинному каркасі або пристрої, необхідно надати інформацію про валідацію процесу вирощування клітинних культур відносно росту клітин, функцій та цілісності комбінації.

3.3.2.3. Характеристика і стратегія контролю:

1) відповідну інформацію необхідно надати про характеристику клітинної популяції або клітинного складу на основі ідентичності, чистоти (наприклад, випадкові мікробні агенти і клітинна контамінація), життєздатності, активності, каріології, канцерогенності і придатності для передбачуваного медичного застосування. Генетична стабільність клітин повинна бути підтверджена;

2) необхідно надати інформацію щодо якісного, а де можливо – кількісного складу продукту та процес-зв'язаних домішок, а також про будь-який матеріал, який може розпадатися під час виробничого процесу. Необхідно обґрунтувати межі визначення домішок;

3) якщо деякі випробування неможливо виконати з діючою речовиною або готовим продуктом при випуску, а тільки з основними проміжними продуктами та/або можливе тільки тестування під час виробництва, це необхідно обґрунтувати;

4) якщо біологічно активні молекули (такі як фактори росту, цитокіни) представлені як компоненти клітинних продуктів, необхідно характеризувати їх вплив і взаємодію з іншими компонентами активної речовини;

5) якщо тримірна структура є частиною цільової функції, стану диференціації, структурна і функціональна організація клітин і, якщо необхідно, позаклітинна матриця, яку отримують, повинна бути частиною характеристики цих клітинних продуктів. Якщо необхідно, доклінічні дослідження повинні доповнювати фізико-хімічну характеристику.

3.3.2.4. Допоміжні речовини.

Для допоміжної(-их) речовини(-н), яка використовується в лікарських засобах, виготовлених на основі клітин і тканин (наприклад, компоненти середовища транспортування), вимоги до нових допоміжних речовин застосовуються, якщо наявні дані про їх взаємодію з клітинами або тканинами і наповнювачами, відповідно до викладеного у додатку 8 до Порядку.

3.3.2.5. Дослідження з розробки.

Опис програми розробки повинен стосуватися як вибору матеріалів, так і виробничого процесу. Зокрема, необхідно розглянути цілісність клітинної популяції у кінцевій композиції.

3.3.2.6. Референтні матеріали.

Референтний стандарт, який є важливим і специфічним для діючої речовини та/або готового продукту, необхідно задокументувати і охарактеризувати.

3.4. Основні вимоги до лікарських засобів прогресивної терапії, що містять пристрої для введення

3.4.1. *Лікарські засоби прогресивної терапії, що містять пристрої для введення, які зазначені в статті 7 Регламенту (ЄС) №1394/2007.*

Необхідно надати опис фізичних характеристик та дії продукту, а також опис методів проектування продукту.

Необхідно описати взаємодію та сполучуваність генів, клітин та/або тканин та структурних компонентів.

3.4.2. *Комбіновані лікарські засоби прогресивної терапії, визначені у статті 2(1)(d) Регламенту (ЄС) №1394/2007.*

Що стосується клітинної або тканинної частини комбінованого високотехнологічного лікарського засобу, необхідно застосовувати особливі вимоги до лікарських засобів соматоклітинної терапії та лікарських засобів тканинного інжинірингу, викладені в розділі 3.3, а у разі генетично модифікованих клітин застосовуються особливі вимоги до генно-інженерних лікарських засобів, які описані в розділі 3.2.

Пристрій для введення або активний медичний виріб, що імплантується, може бути невід'ємною частиною діючої речовини. Якщо пристрій для введення або активний медичний виріб, що імплантується, комбінується з клітинами під час виробництва, застосування або введення готових продуктів, він повинен розглядатися як невід'ємна частина готового лікарського засобу.

Необхідно надати інформацію, що стосується пристрою для введення або активного медичного виробу, що імплантується (що є невід'ємною частиною діючої речовини або готового лікарського засобу), та є необхідною для оцінки комбінованого високотехнологічного лікарського засобу. Така інформація має включати:

- 1) інформацію про вибір та заплановану функцію пристрою для введення та демонстрацію сумісності пристрою для введення з іншими складовими продукту;
- 2) докази відповідності частини пристрою для введення загальним вимогам, встановленим Директивою 93/42/ЄЕС або іншим чинним нормативним актом, відповідності частини активного медичного виробу, що імплантується, загальним вимогам, встановленим Директивою 90/385/ЄЕС або іншим чинним нормативним актом;
- 3) за необхідності, доказ відповідності пристрою для введення або активного медичного виробу, що імплантується, з посиланням на *Керівництво з мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами* (діюче видання, опубліковане Комісією в Офіційному Бюлетені Європейського Союзу);
- 4) за наявності результатів будь-якої оцінки частини пристрою для введення або частини активного медичного виробу, що імплантується, проведеної компетентним органом відповідно до вимог Директиви 93/42/ЄЕС або Директиви 90/385/ЄЕС, компетентний орган, що проводив оцінку, має надати на вимогу Центру ці результати. Вони можуть включати інформацію і

документи, які зазначені у заяві на оцінку відповідності, якщо вона необхідна для оцінки комбінованого високотехнологічного лікарського засобу, що розглядається як одне ціле.

4. СПЕЦІАЛЬНІ ВИМОГИ ДО МОДУЛЯ 4

4.1. Спеціальні вимоги до всіх лікарських засобів прогресивної терапії.

Вимоги частини 1 модуля 4 щодо фармакологічного і токсикологічного тестування лікарських засобів не завжди можуть застосовуватись у зв'язку з винятковими та різноманітними структурними та біологічними властивостями високотехнологічних лікарських засобів.

Технічні вимоги, викладені в підпунктах 4.1, 4.2 і 4.3 цього пункту, пояснюють, як вимоги, які викладені у додатку 8 до Порядку, можна застосовувати до препаратів прогресивної терапії. У разі необхідності і з урахуванням специфіки високотехнологічних лікарських засобів встановлено додаткові вимоги.

Обґрунтування для неклінічної розробки та критеріїв, що використані для вибору відповідних видів і моделей (*in vitro i in vivo*), повинні обговорюватися та підтверджуватися в огляді доклінічних даних. Обрана модель з використанням тварин може включати тварин з ослабленим імунітетом, нокаутних, гуманізованих або трансгенних тварин. Необхідно розглядати застосування гомологічних моделей (наприклад, клітин мишей, проаналізованих на мишах) або моделей, що імітують захворювання, особливо для досліджень імуногенності та імунотоксичності.

На додаток до вимог додатку 8 до Порядку повинна бути надана інформація про безпеку, стабільність та біосумісність усіх структурних компонентів (таких як матриці, клітинні каркаси і пристрої) та будь-яких додаткових речовин (таких як клітинні продукти, біомолекули, біоматеріали та хімічні речовини), які присутні в готовій продукції. Їх фізичні, механічні, хімічні та біологічні властивості потрібно взяти до уваги.

4.2. Спеціальні вимоги до лікарських засобів генної терапії.

З метою визначення обсягу та типу доклінічних досліджень, необхідних для визначення відповідного рівня доклінічних даних з безпеки, необхідно взяти до уваги дизайн та тип лікарського засобу для генної терапії.

4.2.1. Фармакологія

1) в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* дії, пов'язані з передбачуваним терапевтичним застосуванням (тобто фармакодинамічний «доказ концепції» дослідження), яке здійснюється з використанням моделей та відповідних видів тварин, повинні показати, що послідовність нуклеїнової кислоти досягає запланованої мети (цільового органу або клітини) і виконує свої функції (рівень експресії і функціональної активності). В клінічних дослідженнях потрібно передбачити термін дії функцій послідовності нуклеїнових кислот та пропонуваній режим дозування;

2) цільова вибірковість: у разі якщо лікарський засіб для генної терапії призначено для виконання вибірових функцій або з обмеженою метою, повинні бути надані дослідження, що підтверджують специфіку та тривалість його функціональних можливостей і активності в клітинах-мішенях та тканинах.

4.2.2. Фармакокінетика

1) дослідження біорозподілу повинні включати дослідження персистенції, кліренсу та мобілізації. Дослідження біорозподілу повинно додатково враховувати ризик передачі зародкової лінії;

2) дослідження виділення мікроорганізму та ризику передачі третім особам повинно бути надано з аналізом екологічного ризику, якщо інші підходи не обґрунтовані належним чином на підставі типу лікарського засобу, представленого в заяві.

4.2.3. Токсикологія

1) необхідна оцінка токсичності готового лікарського засобу для генної терапії. Додатково залежно від типу продукту, слід враховувати індивідуальні дослідження діючих речовин і допоміжних речовин, повинна бути зроблена оцінка *in vivo* ефекту експресивних послідовностей продуктів нуклеїнових кислот, не призначених для фізіологічних функцій;

2) дослідження токсичності при одноразовому введенні можна об'єднати з фармакологічними та фармакокінетичними дослідженнями, наприклад, для вивчення персистенції;

3) дослідження токсичності при повторному введенні необхідно передбачити, якщо планується багаторазове введення доз людині. Спосіб та схема введення повинні безпосередньо відображати заплановане клінічне дозування. Для

випадків, коли однократне введення може призвести до пролонгованої функціональної послідовності нуклеїнової кислоти у людини, необхідно розглядати дослідження токсичності при повторному введенні. Тривалість досліджень може бути більша, ніж при стандартних дослідженнях токсичності, що залежить від персистенції лікарського засобу для генної терапії та очікуваних потенційних ризиків. Необхідно надати обґрунтування щодо тривалості досліджень;

4) повинна бути вивчена генотоксичність. Але стандартні дослідження генотоксичності потрібно проводити тільки тоді, коли вони необхідні для тестування конкретних домішок або компонентів системи доставки;

5) повинна бути вивчена канцерогенність. Стандартні дослідження канцерогенності на прикладі тривалості життя гризунів не вимагаються. Але залежно від типу лікарського засобу на відповідних *in vivo/in vitro* моделях необхідно оцінювати туморогенний потенціал;

6) репродуктивна та онтогенотоксичність: повинні бути представлені дослідження про вплив на фертильність і загальну репродуктивну функцію. Необхідно забезпечити проведення перинатальної, ембріофетальної токсичності і зародкової лінії, якщо інше не обґрунтовано належним чином в заяві на основі типу лікарського засобу, що розглядається;

7) додаткові дослідження токсичності:

дослідження інтеграції: для лікарських засобів генної терапії повинні бути передбачені дослідження інтеграції, за винятком тих випадків, коли їх відсутність науково обґрунтована, наприклад, коли послідовність нуклеїнових кислот не входить до ядра клітини. Якщо не очікується, що лікарський засіб генної терапії буде здатний до інтеграції, дослідження інтеграції повинні бути проведені у разі, якщо дані біорозподілу вказують на ризик для зародкової лінії;

імуногенність та імунотоксичність: повинні бути вивчені потенційні імуногенні та імунотоксичні ефекти.

4.3. Спеціальні вимоги до препаратів соматоклітинної терапії та продуктів тканинної інженерії.

4.3.1. Фармакологія

- 1) для підтвердження концепції достань первинних фармакологічних досліджень. Необхідно вивчити взаємодію клітинних продуктів з навколишніми тканинами;
- 2) визначається кількість продукту, яка необхідна для досягнення бажаного ефекту/ефективна доза, і залежно від типу лікарського засобу – частота дозування;
- 3) вторинні фармакологічні дослідження повинні бути враховані для оцінки потенційних фізіологічних ефектів, не пов'язаних з очікуваним терапевтичним ефектом лікарських засобів соматоклітинної терапії, препаратів тканинної інженерії або додаткових субстанцій, таких як біологічні активні молекули, окрім протеїнів, які можуть секретуватися або можуть мати небажані сайти-мішені.

4.3.2. Фармакокінетика

- 1) звичайні фармакокінетичні дослідження для вивчення абсорбції, розподілення, метаболізму та екскреції не вимагаються. Але повинні бути досліджені такі параметри, як життєздатність, тривалість, розподіл, ріст, диференціація та міграція, якщо інше не обґрунтовано належним чином у реєстраційному досьє відповідно до типу лікарського засобу, що розглядається;
- 2) для лікарських засобів соматоклітинної терапії та лікарських засобів тканинної інженерії, які систематично продукують активні біомолекули, повинні бути вивчені розподіл, тривалість дії та рівень експресії цих молекул.

4.3.3. Токсикологія

- 1) необхідно оцінити токсичність готового лікарського засобу. Необхідно взяти до уваги індивідуальне тестування діючої речовини, наповнювачів, допоміжних речовин та будь-яких домішок, які мають відношення до виробничого процесу;
- 2) тривалість дослідження може бути довшою, ніж для стандартних досліджень токсичності, і очікуваний життєвий цикл лікарського засобу разом з його фармакодинамічним та фармакокінетичним профілями повинні бути взяті до уваги. Необхідно надати обґрунтування тривалості досліджень;
- 3) звичайні дослідження канцерогенності і генотоксичності не вимагаються, за винятком випадків, коли лікарський засіб має онкогенний потенціал;
- 4) повинні бути вивчені потенційні імуногенні та імунотоксичні ефекти;

5) у разі лікарських засобів клітинної терапії, які містять клітини тварин, повинні бути вирішені конкретні питання щодо безпеки, а саме стосовно ризику передачі людям ксеногенних збудників.

5. СПЕЦІАЛЬНІ ВИМОГИ ДО МОДУЛЯ 5

5.1. Спеціальні вимоги до усіх лікарських засобів прогресивної терапії.

5.1.1. *Спеціальні вимоги цього розділу доповнюють вимогами, які викладені в модулі 5 ЗТД.*

5.1.2. *Якщо клінічне застосування лікарських засобів прогресивної терапії потребує спеціальної супутньої терапії і включає хірургічні процедури, то необхідно дослідити та описати лікувальну процедуру в цілому.* Необхідно надати інформацію про стандартизацію та оптимізацію цих процедур під час клінічної розробки.

У разі якщо медичні пристрої, які використовуються під час процедури впровадження, імплантації, введення високотехнологічного лікарського засобу, можуть вплинути на ефективність та безпеку терапії такими лікарськими засобами, повинна бути надана інформація про такі пристрої.

Необхідно визначити спеціальну кваліфікацію, яка вимагається для втілення дій щодо застосування, імплантації, введення або нагляду. Якщо необхідно, потрібно надати план підготовки спеціалістів-медиків з процедур використання, застосування, імплантації та введення цих лікарських засобів.

5.1.3. *Зважаючи на природу високотехнологічних лікарських засобів, процес їх виробництва може змінюватися під час клінічної розробки, можуть бути потрібні додаткові дослідження для демонстрації порівняння.*

5.1.4. Під час клінічної розробки необхідно розглянути ризики, які пов'язані з потенційно інфікованими агентами або матеріалом, отриманим із джерел тваринного походження, а також заходи, яких вживають для зниження таких ризиків.

5.1.5. Вибір дози і режим застосування необхідно визначати під час досліджень з визначення дози.

5.1.6. Ефективність відносно запропонованого показання до застосування повинна бути підтверджена відповідними результатами клінічних досліджень з використанням важливих клінічних кінцевих точок для запланованого

застосування. В певних клінічних умовах можуть бути портібні докази віддаленої ефективності. Повинна бути надана стратегія для оцінювання віддаленої ефективності.

5.1.7. Стратегії довгострокового нагляду за безпекою і ефективністю повинні бути включені в план управління ризиками.

5.1.8. Для комбінованих високотехнологічних лікарських засобів дослідження безпеки і ефективності повинні бути розроблені і виконані для комбінованих засобів у цілому.

5.2. Спеціальні вимоги до лікарських засобів генної терапії.

5.2.1. Фармакокінетичні дослідження у людини.

Фармакокінетичні дослідження у людини повинні включати такі аспекти:

- 1) дослідження виведення лікарського засобу для генної терапії;
- 2) дослідження біорозподілу;
- 3) фармакокінетичні дослідження лікарського засобу і експресії фрагментів гена (наприклад, виражені білкові або геномні підписи).

5.2.2. Фармакодинамічні дослідження у людини.

Під час фармакодинамічних досліджень у людини необхідно розглянути експресію і функцію послідовності нуклеїнової кислоти після введення лікарського засобу генної терапії.

5.2.3. Дослідження безпеки.

При дослідженні безпеки необхідно розглянути такі аспекти:

- 1) поява реплікації компетентних векторів;
- 2) поява нових штамів;
- 3) рекомбінація існуючих геномних послідовностей;
- 4) непластична проліферація внаслідок інсерційної мутагенності.

5.3. Спеціальні вимоги до лікарських засобів соматоклітинної терапії.

5.3.1. Лікарські засоби соматоклітинної терапії, механізм дії яких ґрунтується на виробництві певної(-их) активної(-их) біомолекули(-л).

Для лікарських засобів соматоклітинної терапії, механізм дії яких ґрунтується на виробництві певної(-их) активної(-их) біомолекули(-л), за необхідності потрібно розглянути фармакокінетичний профіль цих молекул (зокрема розподіл, тривалість та рівень експресії).

5.3.2. Біорозподіл, персистенція та тривале приживлення компонентів лікарських засобів соматоклітинної терапії.

Біорозподіл, персистенція та тривале приживлення компонентів лікарських засобів соматоклітинної терапії повинні бути розглянуті під час клінічної розробки.

5.3.3. Дослідження безпеки.

Під час дослідження безпеки необхідно розглянути такі аспекти:

- 1) розподіл та приживлення після введення;
- 2) ектопічне приживлення;
- 3) онкогенну трансформацію та клітинну/тканинну клональну відповідність;

5.4. Специфічні вимоги до лікарських засобів тканинної інженерії.

5.4.1. Фармакокінетичні дослідження.

Коли звичайні фармакокінетичні дослідження не мають значення для лікарських засобів тканинної інженерії, то під час клінічної розробки необхідно розглянути біорозподіл, персистенцію та деградацію компонентів лікарського засобу тканинної інженерії.

5.4.2. Фармакодинамічні дослідження.

Фармакодинамічні дослідження повинні бути спроектовані з урахуванням особливостей лікарських засобів тканинної інженерії. Необхідно забезпечити доказ для підтвердження концепції та кінетики лікарського засобу для отримання бажаної регенерації, відновлення або заміни. Підходящі фармакодинамічні маркери, що мають відношення до запланованої функції(-ій), та структура повинні бути взяті до уваги.

5.4.3. *Дослідження безпеки.*

Необхідно застосовувати пункт 5.3.3 модуля 5.

Додаток 14

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ
для проведення експертизи реєстраційних матеріалів для державної
реєстрації АФІ

1. Адміністративні дані.
2. Зміст.
3. Форма заяви.
4. Документальне підтвердження правомірності здійснення виробником промислового випуску АФІ відповідно до вимог країни, на території якої розміщене виробництво.
5. Сертифікати якості на одну серію АФІ.
6. Загальна інформація.
 - 6.1. Назва.
 - 6.2. Структура
 - 6.3. Загальні властивості
7. Виробництво:
 - 7.1. Виробник(-и).
 - 7.2. Схема виробничого процесу та короткий опис.

7.3. Домішки: технологічні та супутні.

8. Контроль:

8.1. Специфікація.

8.2. Аналітичні методики та їх валідації.

9. Дані про стабільність

10. Упаковка.

11. Маркування.

Текст маркування повинен містити відомості, встановлені виробником АФІ у рамках системи управління матеріалами на виробництві відповідно до вимог належної виробничої практики для вихідної та проміжної продукції. Це маркування надається у відповідному розділі методів контролю якості (МКЯ).

Примітка. Якщо на АФІ, який поданий на реєстрацію, наявний мастер-файл, то для експертизи надаються матеріали тільки щодо відкритої частини мастер-файлу.

Додаток 15

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, перереєстрацію, а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

**ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ,
які надаються для перереєстрації лікарського засобу**

1. Адміністративна інформація.

1.1. Супровідний лист.

1.2. Повний зміст досьє.

1.3. Заява на перереєстрацію лікарського засобу (додаток 5 до Порядку) з додатками до неї.

1.4. Детальна інформація, яка повинна включати також дані про кваліфікацію та досвід роботи, про уповноважених осіб заявника для здійснення фармаконагляду та/або контактних осіб в Україні уповноважених осіб заявника для здійснення фармаконагляду (якщо різні) (*).

1.5. Детальна інформація щодо контактної особи, відповідальної за роботу з рекламациями щодо дефектної продукції.

1.6. Перелік країн, де лікарський засіб зареєстрований/знаходиться на ринку (*).

1.7. Перелік гарантій заявника та зобов'язань, наданих після реєстрації (у хронологічному порядку) із зазначенням характеру, стану виконання, дати подання та дати, коли проблема була вирішена (рекомендації щодо післяреєстраційних досліджень, усунення будь-яких недоліків, що надавалися контролюючими та іншими органами тощо) (*).

1.8. Зведені дані виробника/заявника про стан безпеки медичного застосування лікарського засобу в Україні за період дії реєстраційного посвідчення згідно з формою, передбаченою законодавством.

1.9. Оновлена коротка характеристика лікарського засобу/інструкція для медичного застосування лікарського засобу/інша офіційно затверджена інформація про застосування лікарського засобу, затверджені в країні виробника/заявника або коаїні, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ; діючі в Україні інструкція для медичного застосування лікарського засобу та коротка характеристика лікарського засобу (за наявності); проект оновленої інструкції для медичного застосування лікарського засобу для затвердження в Україні (на паперовому та електронному носіях) (крім продукції *in bulk*).

1.10. Затверджений текст маркування упаковки(-ок) лікарського засобу та оновлений текст маркування (крім продукції *in bulk*).

1.11. Інформація про незалежних експертів:

з питань якості (включаючи підпис та біографічну довідку);

з доклінічних питань (включаючи підпис та біографічну довідку) – якщо застосовно (*);

з клінічних питань (включаючи підпис та біографічну довідку) (*).

1.12. Короткий опис системи фармаконагляду (якщо застосовано).

1.13. План управління ризиками (якщо застосовно) (*).

Примітка. План управління ризиками (ПУР) обов'язковим до надання є через 2 роки від моменту набуття чинності цього наказу, Протягом зазначеного періоду ПУР надається за наявності. ПУР не надається для лікарських засобів, що походять з країн ЄС та були перереєстровані на території ЄС до червня 2012 року, крім випадків, коли ПУР потребується за результатами проведеної оцінки співвідношення користь/ризик.

2. Резюме досьє.

2.1. Доповнення до загального резюме з якості.

Доповнення повинно включати заяву про те, що власник реєстраційного посвідчення виконує зобов'язання щодо урахування технічного та наукового прогресу та своєчасно вносив будь-які зміни, які вимагаються для того, щоб

лікарський засіб вироблявся та контролювався із застосуванням загальноприйнятих наукових методів.

Доповнення до загального резюме з якості повинно також включати:

Підтвердження того, що всі зміни щодо якості лікарського засобу були внесені відповідно до положень розділу VI Порядку, та препарат відповідає чинним вимогам до якості.

Діючі затверджені специфікації для АФІ та готового лікарського засобу (з датою та номером останнього затвердження).

Якісний та кількісний склад лікарського засобу (АФІ та допоміжної(-их) речовин(-и) (з датою та номером останнього затвердження)).

2.2. Доповнення до огляду доклінічних даних (якщо застосовно) (*).

Доповнення до огляду до клінічних даних не вимагається при перереєстрації.

Якщо у доповненні до доклінічного огляду подаються нові дані, необхідно надати критичний огляд під час процедури перереєстрації, що підтверджує повторну оцінку співвідношення користь/ризик лікарського засобу, враховуючи будь-які нові доклінічні дані, які зібрані після первинної реєстрації лікарського засобу або останньої перереєстрації, або будь-яку нову інформацію із загальних джерел.

2.3. Доповнення до огляду клінічних даних (*).

У доповненні до огляду клінічних даних надається критичний аналіз поточного співвідношення користь/ризик лікарського засобу, проведеного на основі даних періодично обновлюваних звітів з безпеки та даних з безпеки і ефективності, зібраних з моменту першої реєстрації/останньої перереєстрації лікарського засобу, з посиланнями на будь-яку відповідну нову інформацію, що є у відкритому доступі.

Доповнення до огляду клінічних даних повинне містити таку інформацію:

Дані про інспекції з фармаконагляду (дата, регуляторний орган, що здійснював інспекцію, інспектований об'єкт, вид інспекції і, якщо проводилася інспекція конкретного лікарського засобу – список відповідних лікарських засобів), а також аналіз впливу результатів інспекцій на співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Стан реєстрації лікарського засобу у світі: перелік країни, де зареєстрований та реалізується лікарський засіб.

Заходи, що вживалися з причин безпеки, за період з моменту реєстрації/останньої перереєстрації до 90 днів до подачі заяви на перереєстрацію: опис значущих заходів з безпеки, що мали потенційний вплив на співвідношення користь/ризик зареєстрованого лікарського засобу (наприклад, припинення дії реєстраційного посвідчення, відкликання реєстраційного посвідчення, тимчасове припинення або передчасне завершення клінічних випробувань з причин безпеки, питання безпеки, що вимагали оприлюднення інформації з безпеки лікарських засобів для громадськості та/або медичних працівників тощо).

Перелік значних змін, внесених до основної інформації з безпеки заявника за період, що минув з моменту реєстрації/останньої перереєстрації, а також документ з відстеження змін, внесених за період, що минув від дати реєстрації/останньої перереєстрації до 90 днів перед поданням документів на перереєстрацію.

Проекти оновлених: короткої характеристики лікарського засобу, інструкції для медичного застосування та тексту маркування.

Пояснення значущих відмінностей між основною інформацією з безпеки заявника та/або короткою характеристикою лікарського засобу/інструкцією для медичного застосування лікарського засобу/іншою офіційно затвердженою інформацією про застосування лікарського засобу, затверджені в країні заявника, і проектом оновленої інструкції для медичного застосування лікарського засобу, наданої для затвердження в Україні.

Розрахунок експозиції і схеми застосування: дані кумулятивної експозиції учасників клінічних випробувань та пацієнтів у післяреєстраційному періоді. Якщо заявнику стало відомо про схему застосування лікарського засобу, яка може мати вплив на дані з безпеки, зокрема, застосування лікарського засобу не за показаннями, надається її короткий опис.

Зведені таблиці серйозних побічних явищ, зареєстрованих при проведенні клінічних випробувань, та зведені таблиці побічних реакцій, що були зареєстровані протягом періоду, що минув від дати реєстрації/останньої перереєстрації до 90 днів перед поданням документів на перереєстрацію.

Резюме значущих питань з безпеки та ефективності, виявлених при проведенні клінічних випробувань та неінтервенційних досліджень, у якому надається опис усіх істотних питань безпеки, що мали вплив на проведення клінічних випробувань або неінтервенційних досліджень. Зазначається стан виконання

основних етапів післяреєстраційних досліджень з безпеки чи ефективності, досліджень, зазначених у плані управління ризиками і досліджень, що були умовою видачі реєстраційного посвідчення, у відповідності до узгоджених термінів.

Огляд важливих літературних публікацій, дані яких мали потенційний вплив на співвідношення користь/ризик лікарського засобу, опублікованих за період, що минув від дати реєстрації/останньої перереєстрації до 90 днів перед поданням документів на перереєстрацію.

Оцінка ризиків: надається уся узагальнена інформація, що стосується значущих питань безпеки, оцінки і характеристики ризиків, а також ефективності заходів з мінімізації ризиків за період, що минув від дати реєстрації/останньої перереєстрації до 90 днів перед поданням документів на перереєстрацію.

Оцінка користі: надається уся узагальнена значуща інформація з ефективності (включаючи інформацію про відсутність ефективності) за період, що минув від дати реєстрації/останньої перереєстрації до 90 днів перед поданням документів на перереєстрацію.

Співвідношення користь/ризик: ґрутуючись на наведеній вище інформації, надається аналіз співвідношення користі та ризиків для затверджених показань. Інформація, отримана в останній момент: надається узагальнена інформація щодо потенційно значущих питань безпеки та ефективності, що виникли під час підготовки доповнення до клінічного огляду (протягом 90 днів перед поданням документів на перереєстрацію).

Разом з доповненням до огляду клінічних даних надається заява клінічного експерта, де підтверджується, що:

не існує нових клінічних даних, що можуть змінити чи привести до нової оцінки співвідношення ризик/користь;

лікарський засіб по закінченню 5-ти річного періоду після реєстрації може бути перереєстрований на необмежений період, або повинні бути зазначені й обґрунтовані усі рекомендовані чи ініційовані заходи;

уповноважений орган поінформований про усі важливі додаткові дані, що мають значення для оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу;

інформація про лікарський засіб, наведена у проекті оновленої інструкції для медичного застосування, для затвердження в Україні, актуальна та відповідає сучасним науковим знанням про лікарський засіб.

Примітка. Доповнення до огляду клінічних даних є обов'язковим до надання є через 2 роки від моменту набуття чинності Порядку. Протягом цього періоду надається за наявності, а у разі відсутності повинен надаватись останній регулярний звіт з безпеки лікарського засобу. У разі відсутності доповнення до огляду клінічних

даних при перереєстрації, заявник зобов'язаний підготувати та надати його для експертизи до Центру протягом 2 років після набуття чинності Порядку.

(*) не надається для традиційних лікарських засобів, гомеопатичних лікарських засобів, що відповідають викладеному у додатку 9 до Порядку, та лікарських засобів, які відносяться до групи «Медичні гази».

Додаток 16

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ

**які надаються для перереєстрації лікарських засобів, що виробляються
згідно із затвердженими прописами**

1. Заява на перереєстрацію згідно з додатком 5 до Порядку з додатками до неї.
2. Діюча в Україні інструкція для медичного застосування лікарського засобу та проект інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
3. Лист-підтвердження стосовно того, що склад, виробництво та контроль лікарського засобу відповідають пропису, включеному до Переліку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами, затвердженого наказом МОЗ України.

Додаток 17

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, перереєстрацію, а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

КРИТЕРІЇ**направлення лікарських засобів на лабораторні випробування**

1. Лабораторні випробування лікарських засобів, поданих на реєстрацію, з метою підтвердження відтворюваності методів контролю якості, запропонованих заявником, можуть проводитися як щодо усіх показників специфікації, так і тільки щодо окремих показників.
2. Лабораторні випробування проводяться в уповноваженій лабораторії відповідно до галузі акредитації за направленням Центру на підставі договору, укладеного між Центром та заявником.
3. Лабораторні випробування щодо підтвердження відтворюваності методів контролю проводяться відповідно до методів контролю якості, наданих у матеріалах реєстраційного досьє. У разі якщо методи контролю якості, надані у матеріалах реєстраційного досьє, не відтворюються в уповноваженій лабораторії, за вимогою заявника проводяться арбітражні лабораторні випробування в іншій лабораторії та/або повторний лабораторний контроль в іншій уповноваженій лабораторії.
4. Лабораторні випробування щодо підтвердження відтворюваності методів контролю не проводяться у таких випадках:

при реєстрації додаткових доз лікарського засобу до вже зареєстрованого дозування за умови, що склад дозувань пропорційно-подібний, виробництво лікарського засобу проводиться на одному обладнанні за умов, передбачених ліцензією на виробництво цього лікарського засобу;

при одночасній реєстрації декількох дозувань лікарського засобу лабораторні випробування проводяться лише для одного дозування в тій же лікарській формі за умови, що склад дозувань пропорційно-подібний, виробництво лікарського засобу проводиться на одному обладнанні за умов, передбачених ліцензією на виробництво цього лікарського засобу;

лікарський засіб має високу вартість (еквівалентну 200 і більше євро) або загальна вартість лабораторного контролю складає 2000 і більше євро;

для проведення лабораторного випробування щодо відтворюваності методик для окремих показників якості в уповноваженій лабораторії відсутнє необхідне обладнання;

лікарський засіб є препаратом обмеженого застосування (препарат-сирота);

при реєстрації лікарського засобу під іншою назвою (зміна назви препарату);

при реєстрації АФІ;

технологія виробництва лікарського засобу полягає в процедурі фасування (пакування) з продукції *in bulk*, а продукцію *in bulk* зареєстровано в установленому порядку;

лікарський засіб, прекваліфікований ВООЗ;

лікарський засіб, зареєстрований у країні, регуляторні органи якої застосовують високі стандарти якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, зокрема країни–члени ЄС, Швейцарія, Великобританія, США, Канада, Японія, Австралія, Ісландія, Ліхтенштейн;

лікарський засіб виробляється за прописами;

при реєстрації лікарських засобів, монографія на які наявна у ДФУ або гармонізованих фармакопях, або інших провідних фармакопях (наприклад, таких як розчин натрію хлориду, антибіотики тощо).

Додаток 18

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

**ПІДТВЕРДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ
ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ****1. Загальні положення**

При реєстрації генеричного лікарського засобу має бути доведена його еквівалентність до референтного препарату. За умови доказу еквівалентності інструкція для медичного застосування генеричного лікарського засобу має відповідати інструкції для медичного застосування референтного препарату, яка була розроблена на підставі даних, отриманих при проведенні доклінічних та клінічних досліджень. Підходи до доказу еквівалентності визначають на підставі комплексного аналізу факторів, які включають характеристики діючої речовини, лікарської форми, часу дії активної(-их) речовини(-н), можливості статистичного доведення достовірності результатів випробувань та інших факторів, що впливають на біодоступність.

2. Вибір референтного препарату

Вибраний референтний лікарський засіб зазначається заявником у заяві про державну реєстрацію та обґрунтування його вибору надається в розділі 1.5.2 модуля 1 реєстраційного досьє.

При виборі референтного препарату у першу чергу необхідно керуватись наступною умовою – в якості референтного лікарського засобу має бути обрано лікарський засіб, який є, насамперед, оригінальним (інноваційним) лікарським засобом з доведеними ефективністю, безпекою та якістю.

У разі відсутності оригінального лікарського засобу та/або неможливості його визначити, вибір референтного препарату має бути детально обґрунтований заявником.

3. Методи доведення еквівалентності

3.1. Для лікарського засобу, діючу речовину в складі якого пацієнт отримує у розчиненому стані, для доказу еквівалентності доводиться фармацевтична еквівалентність або фармацевтична альтернативність генеричного та референтного лікарських засобів.

3.1.1. У залежності від лікарської форми встановлюються такі вимоги для:

1) лікарських засобів для парентерального застосування (наприклад, внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового) у вигляді водних розчинів, які містять таку саму діючу речовину і в тій самій молярній концентрації, що і референтний препарат, і з такими ж самими або подібними допоміжними речовинами у порівнюваних з референтним препаратом концентраціях. Допускається відмінність у складі допоміжних речовин (зокрема буферні розчини, консерванти, антиоксиданти) за умови доведення у будь-який спосіб, що у даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу;

2) лікарських засобів для орального застосування у формі розчинів (у тому числі сиропи, еліксири і настойки), які містять діючу речовину в тій самій молярній концентрації, що й референтний препарат, і містять, в основному, такі ж допоміжні речовини в порівнюваних концентраціях. У разі, якщо відомо, що, використовуються допоміжні речовини, які впливають на проходження ШКТ, проникність у ШКТ і, таким чином, на абсорбцію та/або стабільність діючої речовини у ШКТ, то наводяться відповідні дані, щодо впливу цих речовин у вибрані концентрації на безпеку та/або ефективність лікарського засобу;

3) лікарських засобів у формі порошків для приготування розчинів, якщо отриманий розчин відповідає вимогам, визначеним у підпунктах 1 або 2 цього підпункту;

4) лікарських засобів, які є газами;

5) вушних або очних лікарських засобів, виготовлені у вигляді водних розчинів, які містять таку ж саму діючу речовину(-и) в такій самій молярній концентрації(-ях) і, по суті, такі ж допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й у референтному препараті. Допускається відмінність у складі допоміжних речовин (зокрема буферні розчини, консерванти, речовини, які коригують густину, або згущувачі) за умови доведення Заявником у будь-

який спосіб, що у даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу;

6) лікарських засобів місцевої дії у вигляді водних розчинів, які містять таку саму діючу речовину(-и) в такій самій молярній концентрації(-ях) і, по суті, такі ж самі допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат;

7) лікарських засобів, які є водними розчинами у формі інгаляційно-розпилюваних небулайзером препаратів або, назальні спреї, що застосовуються за допомогою практично однакових пристроїв, і які містять таку саму діючу речовину(-и) в такій самій молярній концентрації(-ях) і, по суті, такі ж допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат. Допускається відмінність у складі допоміжних речовин за умови доведення Заявником у будь-який спосіб, що у даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу;

8) лікарських засобів системної дії у вигляді водних розчинів для ректального застосування, які містять таку саму діючу(-и) речовину(-и) в такій самій молярній концентрації, і, по суті, такі ж допоміжні речовини у порівнюваних концентраціях, що й референтний препарат. Допускається відмінність у складі допоміжних речовин за умови доведення Заявником у будь-який спосіб, що у даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу.

Для випадків, зазначених у підпунктах 2, 3, 5, 6, 7 та 8 цього підпункту, у разі відмінностей у складі допоміжних речовин, якщо заявник не може надати інформацію, що у даних концентраціях вони не впливають на безпеку та/або ефективність лікарського засобу, і не має доступу до відповідних даних, він має провести відповідні дослідження для доказу відсутності впливу цих допоміжних речовин або допоміжних пристроїв на безпеку та/або ефективність лікарського засобу.

3.1.2. Результати доведення фармацевтичної еквівалентності або фармацевтичної альтернативності генеричного та референтного лікарських засобів надають у модулі 3 реєстраційного дос'є. Матеріали мають містити порівняння властивостей генеричного та референтного лікарських засобів.

3.2. Для лікарського засобу, діючу речовину в складі якого **пацієнт отримує у нерозчиненому стані** для доказу еквівалентності проводяться дослідження *in vivo* та/або *in vitro*.

3.2.1. Для лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування можуть бути застосовані для доказу еквівалентності дослідження *in vitro* за БСК (процедура біовейвер).

3.2.1.1. Застосування процедури біовейвер на підставі БСК для доведення еквівалентності генеричних лікарських засобів обмежується

висококорозчинними діючими речовинами, з відомою абсорбцією у людини, які не мають вузького терапевтичного індексу та критичного застосування. Процедура біовейвер на підставі БСК не застосовується для сублінгвальних, букальних лікарських засобів і препаратів з модифікованим вивільненням. Для лікарських засобів, диспергованих в ротовій порожнині, підхід біовейвера на підставі БСК може застосовуватися лише тоді, коли абсорбція в ротовій порожнині може бути практично виключена. Процедуру біовейвер на підставі БСК застосовують до лікарських засобів, які містять діючу речовину, що відноситься до I або III класу за БСК.

3.2.1.2. Матеріали доказу еквівалентності шляхом проведення процедури біовейвер надають у модулі 5 реєстраційного дос'є. Матеріали мають містити дані порівняльних досліджень *in vitro*. Має бути представлений доказ приналежності діючої речовини до відповідного класу за БСК, оцінку допоміжних речовин в складі генеричного та референтного лікарських засобів та їх впливу на біодоступність, порівняння кінетики вивільнення діючої речовини з генеричного та референтного лікарських засобів, отримані первинні дані та розраховані результати, аналітичний та валідаційний звіти з первинними даними, дані оцінки отриманих результатів.

3.2.2. Для лікарських засобів, для яких існує ризик того, що можливі відмінності у біодоступності можуть призвести до суттєвих фармакологічних відмінностей при клінічному застосуванні генеричного лікарського засобу у порівнянні з референтним для доказу еквівалентності проводять дослідження *in vivo*.

3.2.2.1. До ризиків, які можуть призвести до суттєвих фармакологічних відмінностей при клінічному застосуванні генеричного лікарського засобу у порівнянні з референтним, відносять такі:

1) лікарські засоби системної дії для орального застосування з негайним вивільненням, якщо до них застосовані хоча один із таких критеріїв:

застосування лікарського засобу для невідкладної допомоги;

вузький спектр терапевтичної дії (межа ефективність/безпека), крутий нахил кривої доза-відклик (відмінність у біодоступності може викликати токсичність препарату, через неадекватно високу біодоступність, або низьку ефективність, через високу швидкість виведення його із організму у разі низької біодоступності);

наявні офіційні дані, що для діючих речовин генеричних лікарських засобів не допускаються інші методи дослідження еквівалентності;

відомо, що на тести розчинення представленого генеричного лікарського засобу, отриманих методом *in vitro*, може впливати поліморфізм діючої речовини, допоміжні речовини або технологія,

2) лікарські засоби системної дії, що не призначені для орального або парентерального застосування (таких, як трансдермальні пластирі, супозиторії, нікотинові жувальні гумки, гелі тестостерону та трансдермальні контрацептиви);

3) лікарські засоби системної дії з модифікованим вивільненням;

4) лікарські засоби системної дії з фіксованою комбінацією, у яких, як мінімум, для однієї діючої речовини проводяться дослідження *in vivo*.

5) лікарські засоби несистемної дії, зокрема, для орального, назального, офтальмологічного, дерматологічного, ректального або вагінального застосування, без системної абсорбції, що не є розчинами. У таких випадках еквівалентність доводять шляхом проведення порівняльних клінічних, фармакодинамічних, або дерматофармакокінетичних досліджень та/або досліджень *in vitro*;

3.2.2.2. При виборі методу доказу еквівалентності шляхом проведення дослідження *in vivo* застосовують такі підходи:

якщо можливо отримати вимірювані концентрації діючої речовини в біологічній рідині, проводяться порівняльні фармакокінетичні дослідження за участю людини;

якщо неможливо отримати вимірювані концентрації діючої речовини у біологічній рідині, проводяться порівняльні фармакодинамічні дослідження за участю людини;

якщо неможливо визначити фармакокінетичний профіль, знайти прийнятні фармакодинамічні кінцеві точки, проводяться порівняльні клінічні дослідження.

3.2.2.3. Результати доказу еквівалентності шляхом проведення дослідження *in vivo* надають у модулі 5 реєстраційного дос'є. Матеріали мають містити дані порівняльних досліджень *in vivo*. Має бути представлено детальну інформацію щодо протоколу та звіту дослідження, отриманих первинних даних та визначених параметрів, досліджуваних препаратів, біоаналітичного та валідаційного звітів з первинними даними, даних статистичної оцінки отриманих результатів.

Додаток 19

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

СТРУКТУРА**інструкції для медичного застосування лікарського засобу**

Назва лікарського засобу (українською мовою).

Назва лікарського засобу англійською мовою (за бажанням виробника).

Склад:

діюча(-і) речовина(-и): (МНН або в разі її відсутності скорочена хімічна назва);

склад на 1 одиницю лікарської форми;

допоміжні речовини:

Лікарська форма.

Основні фізико-хімічні властивості:

Фармакотерапевтична група. Код АТХ.

Фармакологічні властивості/Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакокінетика.

Клінічні характеристики.

Показання.

Протипоказання.

Особливі заходи безпеки (за наявності).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Діти.

Передозування.

Побічні реакції.

Термін придатності.

Умови зберігання.

Несумісність (за наявності).

Упаковка.

Категорія відпуску.

Виробник/заявник.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності/місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

Дата останнього перегляду.

Додаток 20

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ВИМОГИ ДО ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ лікарського засобу

1. Інструкція для медичного застосування, що супроводжує лікарський засіб, повинна бути складена відповідно до короткої характеристики лікарського засобу, затвердженої в країні виробника/заявника, або згідно з офіційною інформацією для застосування лікарського засобу, затвердженою відповідно до нормативних вимог країни заявника/виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань.
2. Інструкція для медичного застосування супроводжує лікарський засіб, якщо інформація, що має міститися в інструкції, не наведена безпосередньо на вторинній або первинній упаковці лікарського засобу.
3. Текст інструкції для медичного застосування лікарського засобу повинен бути викладений чітко, українською мовою. За бажанням виробника/заявника поряд із текстом українською мовою додатково текст інструкції може бути викладений регіональною мовою або мовою меншин за умови, що в текстах різними мовами буде наведено ідентичну інформацію.
4. Стосовно певних лікарських засобів може бути відмінена вимога щодо необхідності вказувати в інструкції для медичного застосування деякі дані про застосування лікарського засобу за умови, що лікарський засіб не призначений для самостійного застосування пацієнтом.

5. Розмір шрифту повинен бути великим, наскільки це можливо для зручності, та читабельним. Мінімальні вимоги включають: шрифт розміром 8 пунктів Дідо з міжрядковим інтервалом не менше 1 мм.

6. У верхньому правому кутку Інструкції для медичного застосування, яка вкладається у вторинну упаковку лікарського засобу, має бути зазначено номер та дату наказу МОЗ України про державну реєстрацію або перереєстрацію лікарського засобу, яким даний лікарський засіб дозволено для медичного застосування в Україні, а також номер реєстраційного посвідчення.

7. Інструкція для медичного застосування повинна містити таку інформацію:

7.1. Назва лікарського засобу.

7.2. Повний якісний склад (стосовно діючих та допоміжних речовин) і кількісний склад (стосовно діючих речовин) з використанням загальноприйнятих назв для кожної форми випуску лікарського засобу (дозування та упаковка).

7.3. Лікарська форма.

Основні фізико-хімічні властивості.

7.4. Фармакотерапевтична група. Код АТХ.

7.5. Фармакологічні властивості та, якщо така інформація є корисною для лікування, фармакокінетичні характеристики або імунологічні і біологічні властивості.

Розділ «Фармакологічні властивості» на лікарські засоби, що відпускаються без рецепта, повинен бути викладений зрозумілою мовою для пацієнта та, за бажанням заявника, інформація може бути скорочена.

Розділ «Імунологічні і біологічні властивості» є розділом інструкції для медичного застосування певних категорій медичних імунобіологічних препаратів (вакцин, анатоксинів тощо).

7.6. Клінічні характеристики.

Терапевтичні показання.

7.7. Протипоказання.

7.8. Особливі заходи безпеки (у разі необхідності), яких потрібно дотримуватися особам, які працюють з лікарськими засобами та вводять їх пацієнтам, а також усі заходи безпеки, яких необхідно дотримуватися пацієнту.

7.9. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

7.10. Особливості застосування:

7.10.1. Зазначити та надати інформацію про всі допоміжні речовини, знання про наявність яких є важливими для безпечного та ефективного застосування лікарського засобу (згідно із додатком 27 до Порядку).

7.10.2. Застосування у період вагітності або годування груддю.

7.10.3. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

7.11. Дози і спосіб введення для дорослих.

7.11.1. Діти.

7.12. Передозування (симптоми, невідкладні заходи лікування та антидоти).

7.13. Побічні реакції (частота та вираженість за умови наявності).

7.14. Термін придатності (у разі необхідності вказується термін зберігання після підготовки лікарського засобу для безпосереднього застосування, наприклад після розчинення або після першого відкриття первинної упаковки).

7.15. Умови зберігання.

7.16. Несумісність (основні види), за наявності інформації.

7.17. Тип і місткість первинної упаковки.

7.18. Особливі заходи безпеки при поводженні з невикористаними лікарськими засобами та відходами лікарських засобів у разі необхідності.

7.19. Категорія відпуску лікарського засобу, встановлена під час державної реєстрації/перереєстрації/внесенні змін до матеріалів реєстраційного дос'є з урахуванням вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17 травня 2001 року № 185 «Про затвердження критеріїв визначення категорій відпуску лікарських засобів», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 31 травня 2001 року за № 464/5655.

7.20. Найменування та місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності (зазначається виробник, відповідальний за випуск серій лікарського засобу, а за бажанням зазначаються інші виробники, задіяні у виробництві) і, за необхідності, найменування та місцезнаходження заявника або представника заявника.

7.21. Дата останнього перегляду інструкції для медичного застосування (зазначається дата наказу МОЗ України про реєстрацію/перереєстрацію/внесення змін до інструкції для медичного застосування лікарського засобу під час дії реєстраційного посвідчення).

7.22. Для радіофармацевтичних лікарських засобів – повний докладний опис внутрішньої радіаційної дозиметрії, а також додаткові докладні інструкції щодо приготування для негайного застосування та контролю якості таких лікарських засобів, а у разі необхідності – максимальний термін зберігання, протягом якого будь-який проміжний лікарський засіб, такий як елюат, або готовий для застосування фармацевтичний лікарський засіб буде відповідати власним специфікаціям.

Крім того, інструкція для медичного застосування радіофармацевтичного лікарського засобу повинна містити опис усіх заходів безпеки, яких необхідно дотримуватися медичним працівникам та пацієнтам під час приготування та застосування лікарського засобу, а також спеціальні заходи безпеки з утилізації упаковки та її невикористаного вмісту.

8. В інструкції для медичного застосування можуть бути розміщені символи або піктограми, які пояснюють інформацію, надану в ній, а також інша інформація, яка відповідає короткій характеристиці лікарського засобу і є корисною для санітарної просвіти, за винятком інформації рекламного характеру, яка сприяє просуванню лікарського засобу на ринку.

9. Інструкція для медичного застосування традиційного лікарського засобу рослинного походження повинна містити вказівки на те, що:

лікарський засіб є звичайним лікарським засобом рослинного походження для застосування відповідно до показань, підтверджених тривалим застосуванням;

користувач повинен проконсультуватися з лікарем, якщо симптоми захворювання не зникли під час застосування лікарського засобу або спостерігаються побічні реакції, не зазначені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

10. Інструкція для медичного застосування гомеопатичних лікарських засобів, які відповідають викладеному у додатку 9 до Порядку, повинна містити:

формулювання «гомеопатичний лікарський засіб без затверджених терапевтичних показань для застосування»;

застереження для споживача про необхідність консультації з лікарем, якщо симптоми зберігаються при застосуванні лікарського засобу.

Додаток 21
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

СТРУКТУРА

короткої характеристики лікарського засобу

1. Назва лікарського засобу, дозування, лікарська форма.
2. Якісний і кількісний склад.
3. Лікарська форма.
4. Клінічна інформація:
 - 4.1. Терапевтичні показання.
 - 4.2. Дози та спосіб застосування.
 - 4.3. Діти.
 - 4.4. Протипоказання.
 - 4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.
 - 4.6. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
 - 4.7. Застосування під час вагітності та годування груддю.
 - 4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.
 - 4.9. Побічні реакції.
 - 4.10. Передозування.

5. Фармакологічні властивості.
АТХ:

Фармакотерапевтична група. Код

5.1. Фармакодинамічні властивості.

5.2. Фармакокінетичні властивості.

5.3. Доклінічні дані з безпеки.

6. Фармацевтична інформація:

6.1. Допоміжні речовини.

6.2. Основні випадки несумісності.

6.3. Термін придатності.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки.

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу (у разі необхідності).

7. Власник реєстраційного посвідчення.

Виробник лікарського засобу.

8. Номер реєстраційного посвідчення.

9. Дата першої реєстрації лікарського засобу.

10. Дата останнього перегляду.

Додаток 22

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

**ВИМОГИ ДО КОРОТКОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ
лікарського засобу**

1. Коротка характеристика лікарського засобу (Summary of Product Characteristics (SPC)) – інформація для спеціалістів щодо безпеки та ефективності застосування лікарського засобу, яка затверджується за бажанням заявника.
2. Текст короткої характеристики лікарського засобу повинен бути викладений чітко, українською мовою.
3. Коротка характеристика лікарського засобу, структуру якої наведено у додатку 19 до Порядку, повинна містити таку інформацію:
 - 3.1. Назва лікарського засобу, до складу якої у разі необхідності може входити дозування та лікарська форма.
 - 3.2. Повний якісний склад (стосовно діючих та допоміжних речовин) і кількісний склад стосовно діючих речовин з використанням загальноприйнятих назв для кожної форми випуску лікарського засобу (дозування та упаковка).
 - 3.3. Лікарська форма.
 - 3.4. Клінічна інформація:
 - 3.4.1. Терапевтичні показання.
 - 3.4.2. Нозологія і спосіб застосування для дорослих і, якщо необхідно, для дітей.

3.4.3. Протипоказання.

3.4.4. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні, а у разі медичного імунобіологічного препарату – обов'язкові запобіжні заходи, яких повинні вжити лікарі, що працюють з цими засобами та вводять їх пацієнтам, а також усі запобіжні заходи, яких повинні дотримуватися пацієнти.

3.4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

3.4.6. Застосування під час вагітності та годування груддю.

3.4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

3.4.8. Побічні реакції.

3.4.9. Передозування (симптоми, невідкладні заходи лікування, антидоти).

3.5. Фармакологічні властивості:

3.5.1. Фармакотерапевтична група. Код АТХ.

3.5.2. Фармакодинамічні властивості.

3.5.3. Фармакокінетичні властивості.

3.5.4. Доклінічні дані з безпеки.

3.6. Фармацевтична інформація:

3.6.1. Перелік допоміжних речовин.

3.6.2. Основні випадки несумісності.

3.6.3. Термін придатності, у разі необхідності вказується термін придатності після розчинення лікарського засобу або після першого відкриття первинної упаковки.

3.6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

3.6.5. Тип та вміст первинної упаковки.

3.6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу (у разі необхідності).

3.7. Власник реєстраційного посвідчення.

Виробник лікарського засобу (найменування та місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності (зазначається виробник, відповідальний за випуск серії лікарського засобу)).

3.8. Номер(-и) реєстраційного(-их) посвідчення(-нь).

3.9. Дата першої реєстрації або перереєстрації лікарського засобу.

3.10. Дата перегляду тексту короткої характеристики.

3.11. Для радіофармацевтичних лікарських засобів – повний докладний опис внутрішньої радіаційної дозиметрії.

3.12. Для радіофармацевтичних лікарських засобів – додаткові вказівки для приготування лікарських засобів для негайного застосування та контролю якості такого лікарського засобу, а у разі необхідності – максимальний термін зберігання, протягом якого будь-який проміжний лікарський засіб, наприклад елюат, або готовий до застосування лікарський засіб буде відповідати власним специфікаціям.

Додаток 23

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, перереєстрацію, а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

**ВИМОГИ ДО ДОКУМЕНТІВ,
що подаються для експертизи при внесенні змін до реєстраційних
матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення**

А. АДМІНІСТРАТИВНІ ЗМІНИ			
А.1. Зміна назви та/або адреси заявника (власника реєстраційного посвідчення)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1, 2	ІА_{пп}
Умови			
1. Власником реєстраційного посвідчення повинна залишатися одна й та сама юридична особа.			
Документація			
1. Документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нову назву та/або нову адресу заявника (власника реєстраційного посвідчення).			
2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).			
А.2. Зміна назви лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1, 2	ІБ
Умови			
1. Запропонована назва не порушує права третіх сторін.			
Документація			
1. Обґрунтування зміни назви.			

2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці.

А.3. Зміна назви АФІ або допоміжної речовини	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1, 2	ІА_{нп}
Умови			
1. АФІ/допоміжна речовина повинна залишатися тією ж самою.			
Документація			
1. Підтвердження рекомендованих ВООЗ МНН або копія переліку МНН. За потреби, підтвердження того, що зміна відповідає Європейській фармакопеї. Для рослинних лікарських засобів – заява про те, що назва відповідає чинним вимогам або <i>Керівництву з якості рослинних лікарських засобів та керівним принципам для декларування рослинних субстанцій та рослинних препаратів, що входять до складу рослинних лікарських засобів</i> (чинне видання). 2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці.			

А.4. Зміна назви та/або адреси виробника (включаючи, за необхідності, місце проведення контролю якості), або власника мастер-файла на АФІ, або постачальника АФІ/вихідного матеріалу/реагента/проміжного продукту, що застосовуються у виробництві АФІ (коли зазначено у досьє на лікарський засіб), за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у затвердженому досьє або виробника нової допоміжної речовини (коли зазначено у досьє)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1, 2, 3	ІА
Умови			
1. Виробнича дільниця та усі виробничі операції залишаються незмінними.			
Документація			
1. Документ відповідного уповноваженого органу, у якому зазначено нову назву та/або адресу. 2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє. 3. У разі зміни в назві власника мастер-файла на АФІ – поновлена письмова			

згода власника на доступ до мастер-файлу.

А.5. Зміна назви та/або адреси виробника/імпортера готового лікарського засобу, включаючи дільниці випуску серії або місце проведення контролю якості	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) діяльність, за яку відповідає виробник/імпортер, включаючи випуск серій	1	1, 2	ІА_{нп}
б) діяльність, за яку відповідає виробник/імпортер, не включаючи випуск серій	1	1, 2	ІА

Умови

1. Виробнича дільниця, назву та/або адресу якої змінено, та всі виробничі операції залишаються незмінними.

Документація

1. Копія оновленої ліцензії на виробництво (якщо, згідно з законодавством країни-виробника, ліцензія на виробництво існує лише у електронному вигляді (наприклад, США), слід надати роздруківку із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчену підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника, у якому зазначено нову назву та/або адресу.
2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

А.6. Зміна коду АТХ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1, 2	ІА

Умови

1. Присвоєння нового або зміна ВООЗ коду АТХ.

Документація

1. Підтвердження присвоєння ВООЗ коду АТХ або копія переліку кодів АТХ.
2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

А.7. Вилучення виробничої дільниці (включаючи дільниці для АФІ,	Умови, які мають	Документи, які мають	Тип зміни
--	-------------------------	-----------------------------	------------------

проміжного продукту або готового лікарського засобу, дільниці для проведення пакування, виробника, відповідального за випуск серій, місце проведення контролю серії) або постачальника вихідного матеріалу, реагенту або допоміжної речовини (якщо зазначено у досьє)	бути виконані	бути представлені	
	1, 2	1, 2	IA
Умови			
1. Необхідно залишити принаймні одну затверджену дільницю/виробника, що виконують таку ж саму функцію, що й вилучені. За необхідності, принаймні один виробник, що відповідальний за випуск серії та здатний сертифікувати випуск серії лікарського засобу в межах ЄС/ЄЕС, залишається в ЄС/ЄЕС. 2. Вилучення не обумовлено непередбаченими обставинами у виробничому процесі.			
Документація			
1. Заява про внесення змін має чітко визначати затвердженого та запропонованого виробників, як зазначено в розділі 2.5 форми заяви для державної реєстрації лікарського засобу. 2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).			

A.8. Зміни дати проведення аудиту щодо відповідності виробника АФІ вимогам GMP*	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
			IA
Документація			
1. Письмове підтвердження від виробника готового лікарського засобу щодо відповідності виробництва АФІ принципам та <i>Керівництвом з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів</i>.			
(*)Ця зміна не застосовується, коли інформація будь-яким іншим чином була надана компетентним органам (наприклад, за допомогою заяви Уповноваженої особи).			

Б. ЗМІНИ З ЯКОСТІ

Б.І. АФІ

Б.І.а) Виробництво

Б.І.а.1. Зміна виробника	Умови,	Документи,	Тип
---------------------------------	---------------	-------------------	------------

вихідного/проміжного продукту/реагенту, що використовуються у виробничому процесі АФІ, або зміна виробника (включаючи, де необхідно, місце проведення контролю якості) АФІ (за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у затвердженому досьє)	які мають бути виконані	які мають бути представлені	зміни
а) запропонований виробник належить до тієї ж виробничої групи підприємств, що й затверджений	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	ІА_{пп}
б) введення нового виробника АФІ з наданням мастер-файла на АФІ			ІІ
в) запропонований виробник використовує спосіб синтезу, що суттєво відрізняється від попереднього, або умови виробництва, які потенційно можуть змінити важливі характеристики якості АФІ, такі як якісний та/або кількісний профіль домішок, що потребують кваліфікації, або фізико-хімічні властивості АФІ, що впливають на біодоступність			ІІ
г) новий виробник вихідного продукту, для якого вимагається попередня оцінка вірусної безпеки та/або ризику передачі збудників ГЕ			ІІ
г) зміна у АФІ біологічного походження або вихідному матеріалі/реагенті/проміжному продукті, що використовуються для виробництва біологічного/імунологічного лікарського засобу			ІІ
д) зміни до заходів, пов'язаних з контролем АФІ: заміна або додавання дільниці, де проводиться контроль/випробування серії	2, 4	1, 5	ІА
е) введення нового виробника АФІ, коли не подається мастер-файл на АФІ, що вимагає значної зміни до відповідного розділу досьє на АФІ			ІІ
є) додавання альтернативної дільниці, де проводиться стерилізація АФІ з використанням методу, що описаний у		1, 2, 4, 5, 8	ІБ

Європейській фармакопеї			
ж) введення нової дільниці, де здійснюється мікронізація	2, 5	1, 4, 5, 6	ІА
з) зміни до заходів, пов'язаних з контролем активної речовини біологічного походження: заміна або додавання дільниці, де проводиться контроль/випробування серії, включаючи застосування біологічного/імунологічного/імунохімічного методу			ІІ
и) нова дільниця для зберігання Головного банку клітин та/або Робочих банків клітин		1, 5	ІБ

Умови

1. Для вихідних матеріалів та реагентів специфікації (включаючи контроль під час виробництва, методи аналізу всіх матеріалів) ідентичні затвердженням. Для проміжних продуктів та АФІ специфікації (включаючи контроль під час виробництва, методи аналізу всіх матеріалів), спосіб виробництва (включаючи розмір серії) та детальний опис методу синтезу ідентичні затвердженням.
2. АФІ не є стерильною або не є речовиною біологічного/імунобіологічного походження.
3. Якщо у процесі виробництва використовуються матеріали людського або тваринного походження, виробник не залучає будь-якого нового постачальника, для якого потрібна оцінка вірусної безпеки або відповідності виробництва *Керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами* (чинне видання).
4. Перенесення способу виробництва з попередньої дільниці до нової було успішно виконано.
5. Специфікація щодо розміру часток АФІ та відповідний метод аналізу залишаються незмінними.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є (за необхідності).
2. Заява від власника реєстраційного посвідчення або від власника мастер-файла на АФІ, за необхідності, що метод синтезу (або у разі лікарських засобів рослинного походження, за потреби, метод приготування, місце походження, виробництво рослинної АФІ та спосіб виробництва), методи контролю якості та специфікації на АФІ та вихідний матеріал/реагент/проміжний продукт у виробництві АФІ не відрізняються від затверджених (за потреби).

3. GE-сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для нового вихідного продукту або, якщо необхідно, документальне підтвердження того, що вихідний продукт для отримання АФІ, який має ризик передачі збудників GE, попередньо оцінений уповноваженим органом країни-виробника та продемонстрована його відповідність *Керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами* (чинне видання). Інформація повинна містити: назву виробника, види та тканини тварин, з яких одержано вихідний продукт, назву країни походження тваринної сировини, її використання та попередній дозвіл.

4. Дані аналізів (у вигляді таблиць порівняння) принаймні для двох серій (мінімум дослідно-промислових) АФІ від затвердженого та запропонованого виробників/дільниць.

5. Заява про внесення змін має чітко визначати "затвердженого" та "запропонованого" виробників, як зазначено в розділі 2.5 форми заяви для державної реєстрації лікарського засобу.

6. Заява кваліфікованої особи (КО) кожного з власників ліцензії на виробництво, перелічених у заяві, які використовують АФІ як вихідний матеріал, та заява КО кожного з власників ліцензії на виробництво, перелічених у заяві як відповідальних за випуск серії. У заявах необхідно зазначити, що виробник(-и) АФІ діє(-ють) відповідно до керівних принципів з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Узагальнена заява може бути прийнятною за певних умов – див. *Примітку до п. Б.ІІ.б.1.*

7. Зобов'язання виробника АФІ інформувати власника реєстраційного посвідчення про будь-які зміни у процесі виробництва, специфікаціях та методах аналізу АФІ (за необхідності).

8. Підтвердження, що запропонована дільниця виробництва має відповідний дозвіл (ліцензію) на виробництво лікарської форми або лікарського засобу, або виконання виробничої операції саме:

для виробничої дільниці в Україні – копія чинної ліцензії на виробництво;

для виробничої дільниці поза межами України – копія чинної ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді, наприклад США, слід надати роздруківку з посиланням на відповідну офіційну реєстраційну базу (офіційний сайт), засвідчену підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво лікарської форми чи лікарського засобу або виконання виробничої операції.

Б.І.а.2. Зміни в процесі виробництва АФІ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представ-	Тип зміни
---	---------------------------------------	--	------------------

		лені	
а) незначна зміна у процесі виробництва АФІ	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	ІА
б) значна зміна у процесі виробництва АФІ, що може мати істотний вплив на якість, безпеку або ефективність лікарського засобу			ІІ
в) зміна стосується активної речовини біологічного/імунологічного походження або використання хімічних АФІ у виробництві лікарського засобу біологічного/імунологічного походження та може мати значний вплив на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу і не відноситься до протоколу			ІІ
г) зміна у лікарському засобі рослинного походження, яка стосується однієї з таких характеристик: джерело походження сировини, спосіб виробництва або виготовлення			ІІ
г) незначна зміна у закритій частині мастер-файла на АФІ		1, 2, 3, 4	ІБ

Умови

1. Не повинно бути жодних змін у якісному та кількісному складі домішок або змін фізико-хімічних властивостей АФІ.
2. Шлях синтезу не змінюється, а саме проміжні продукти залишаються незмінними, і не використовуються нові реагенти, каталізатори або розчинники. Для рослинних лікарських засобів – джерело походження сировини, виробництво АФІ та спосіб виробництва залишаються незмінними.
3. Специфікації на АФІ або проміжні продукти залишаються незмінними.
4. Зміна повністю описана у відкритій («для заявника») частині мастер-файла на АФІ (за необхідності).
5. АФІ не біологічного/імунологічного походження.
6. Зміна не стосується джерела походження та способу виробництва рослинного лікарського засобу.
7. Зміна не стосується закритої частини мастер-файла на АФІ.

Документація

- 1 Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є та затвердженого

мастер-файла на АФІ (за можливості), включаючи результати порівняння узгодженого та запропонованого виробничого процесу.

2. Дані аналізів (у вигляді таблиці порівняння) принаймні для двох серій (мінімум дослідно-промислових), виготовлених відповідно до узгодженого та запропонованого виробничого процесу.

3. Копія затверджених специфікацій на АФІ.

4. Заява від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ, за необхідності, про те що будь-які зміни у якісному та кількісному профілі домішок або у фізико-хімічних властивостях відсутні, метод синтезу не змінюється, а також не змінюються специфікації на АФІ або проміжні продукти.

Примітка до п. Б.І.а.2.б. Для хімічних АФІ це стосується значних змін у методі синтезу або умовах виробництва, що потенційно можуть змінювати важливі характеристики АФІ, такі як якісний та/або кількісний профіль домішок, що потребують кваліфікації, або фізико-хімічні властивості АФІ, що впливають на біодоступність.

Б.І.а.3. Зміна розміру серії (включаючи діапазони) АФІ або проміжного продукту, який застосовується у процесі виробництва АФІ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	ІА
б) зменшення обсягу виробництва до 10 разів	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	ІА
в) зміна, що потребує доведення порівнянності активної речовини біологічного/імунологічного походження			ІІ
г) збільшення у понад 10 разів порівняно із затвердженим розміром		1, 2, 3, 4	ІБ
г) розмір серії активної речовини біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни параметрів процесу (наприклад, дублювання лінії)		1, 2, 3, 4	ІБ
Умови			
1. Зміни у процесі виробництва обумовлені тільки збільшенням або зменшенням об'єму виробництва, наприклад використанням обладнання іншої продуктивності. 2. Наявність результатів аналізу принаймні двох серій запропонованого			

розміру відповідно до специфікацій.

3. АФІ не є активною речовиною біологічного/імунологічного походження.
4. Зміна не повинна впливати на відтворюваність процесу виробництва.
5. Зміна не повинна бути обумовлена непередбаченими обставинами в процесі виробництва або проблемами, пов'язаними зі стабільністю.
6. Специфікації на АФІ/проміжні продукти залишаються незмінними.
7. АФІ не є стерильним.
8. Розмір серії знаходиться у 10-кратному діапазоні розміру серії, що був заявлений при реєстрації, або цей розмір серії не був затверджений як зміна типу ІА.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є.
2. Номери серій запропонованого розміру, які проходять випробування.
3. Дані аналізів (у вигляді таблиці порівняння) принаймні однієї промислової серії АФІ або проміжного продукту для затвердженого та запропонованого розмірів (за необхідності). Мають бути надані на вимогу дані про наступні дві повні промислові серії, а також заяву про те, що у разі невідповідності специфікаціям буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією).
4. Копія затверджених специфікацій на АФІ (та проміжні продукти, за потреби).
5. Заява від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ про те, що зміни у процесі виробництва обумовлені тільки збільшенням або зменшенням об'єму виробництва (наприклад, використанням обладнання іншої продуктивності), що зміна не впливає на відтворюваність процесу і не обумовлена непередбаченими обставинами в процесі виробництва або проблемами, пов'язаними зі стабільністю, і що специфікації на АФІ/проміжні продукти залишаються незмінними.

Б.І.а.4. Зміни випробувань або допустимих меж в процесі виробництва, що встановлені у специфікаціях на АФІ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) звуження допустимих меж	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) додавання нового випробування та допустимих меж	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	ІА
в) вилучення несуттєвого випробування	1, 2, 7	1, 2, 5	ІА

г) розширення затверджених допустимих меж в процесі виробництва для показників, які можуть істотно вплинути на якість АФІ			II
г) вилучення випробування в процесі виробництва, що може мати істотний вплив на загальну якість АФІ			II
д) додавання або заміна випробування за результатами досліджень з безпеки або якості		1, 2, 3, 4, 6	ІБ

Умови

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви на реєстрацію або внесення змін типу II).
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами в процесі виробництва, наприклад, появою нової некваліфікованої домішки; зміною меж загального вмісту домішок.
3. Будь-які зміни не повинні виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Методи випробувань залишилися незмінними або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробувань не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
6. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).
7. Параметр специфікації не належить до критичних параметрів, наприклад таких як: кількісне визначення, домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві АФІ), будь-які критичні фізичні характеристики, наприклад, розмір часток, насипна густина або густина після усадки порошків, ідентифікація, вода, будь-яка вимога щодо зміни частоти випробування.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця затверджених та запропонованих методів випробувань.

3. Опис нового нефармакопейного методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Дані аналізів для двох промислових серій (трьох промислових серій для АФІ біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) АФІ за всіма показниками, що зазначені у специфікації.
5. Обґрунтування/оцінка ризику від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ (за необхідності), що підтверджує незначність зміненого параметра або його застарілість.
6. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ (за необхідності) введення нового методу випробування або допустимих меж, визначених у специфікаціях.

Б.І.а.5. Зміни у активній речовині сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцин проти вірусу грипу людини	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) заміна штаму(-ів) у сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцинах проти вірусу грипу людини			II

Б.1.б) Контроль АФІ

Б.І.б.1. Зміна у параметрах специфікацій та/або допустимих меж, визначених у специфікаціях на АФІ, або вихідний/проміжний продукт/реагент, що використовуються у процесі виробництва АФІ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації на лікарські засоби, для яких отримується дозвіл на випуск серії від офіційного регуляторного органу	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА_{нп}
б) звуження допустимих меж, визначених у специфікації	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
в) доповнення специфікації новим показником якості та відповідним методом випробування	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	ІА
г) вилучення незначного параметра специфікації (наприклад, вилучення застарілого показника)	1, 2, 8	1, 2, 6	ІА
г) вилучення параметра специфікації,			II

який може мати суттєвий вплив на якість АФІ та/або готового лікарського засобу			
д) зміна поза межами затвердженого діапазону специфікації на АФІ			II
е) розширення допустимих меж, затверджених у специфікаціях на вихідні матеріали/проміжні продукти, які мають істотний вплив на якість АФІ та/або готового лікарського засобу			II
є) додавання або заміна (за винятком активної речовини біологічного або імунологічного походження) параметра специфікації з відповідним методом випробування за результатами досліджень з безпеки або якості		1, 2, 3, 4, 5, 7	ІБ
ж) у разі відсутності монографії на АФІ у ДФУ, Європейській фармакопеї або іншій національній фармакопеї ЄС, зміна внутрішньої специфікації на монографію неофіційної фармакопеї або фармакопеї третьої країни		1, 2, 3, 4, 5, 7	ІБ

Умови

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви на реєстрацію або внесення змін типу II).
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами в процесі виробництва, наприклад, появою нової некваліфікованої домішки; зміною меж загального вмісту домішок.
3. Будь-які зміни не повинні виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Методи випробувань залишилися незмінними або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробувань не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
6. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних

методів).

7. Для будь-якого матеріалу, зміна не стосується домішки, яка має генотоксичну дію. Для кінцевого АФІ контроль будь-якої нової домішки має відповідати ДФУ, Європейській фармакопеї або іншій гармонізованій фармакопеї, або національній фармакопеї держави ЄС, за винятком залишкових розчинників, які повинні відповідати межах, встановленим ІСН.

8. Параметр специфікації не належить до критичних параметрів, наприклад таким як: кількісне визначення, домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві АФІ), будь-які критичні фізичні характеристики, наприклад, розмір часток, насипна густина або густина після усадки порошків, ідентифікація, вода, будь-яка вимога щодо зміни частоти випробування.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця щодо затверджених та запропонованих специфікацій.
3. Опис нового аналітичного методу та дані з його валідації (за необхідності).
4. Результати аналізу для двох промислових серій (трьох промислових серій для АФІ біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) АФІ за всіма показниками, що зазначені у специфікації.
5. Порівняльні дані щодо профілю розчинення готового лікарського засобу для принаймні однієї дослідно-промислової серії, що містить АФІ за затвердженою та запропонованою специфікаціями (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.
6. Обґрунтування/оцінка ризику від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ (за необхідності), що підтверджує незначність зміненого параметра або його застарілість.
7. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ (за необхідності) введення нового методу випробування або допустимих меж, визначених у специфікаціях.

Б.І.б.2. Зміна у методах випробування АФІ або вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, що використовуються у процесі виробництва АФІ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) незначні зміни у затверджених методах випробування	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) вилучення методу випробування для	7	1	ІА

АФІ або вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, якщо альтернативний метод вже затверджений			
в) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення) для реагенту, що не спричиняє істотного впливу на якість АФІ	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	ІА
г) суттєва зміна у біологічному/імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент для біологічного АФІ, або їх заміна			ІІ
г) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або доповнення) АФІ або вихідного/проміжного продукту		1, 2	ІБ
Умови			
1. Дослідження з валідації, які були проведені відповідно до <i>чинних фармакопейних вимог</i> або <i>Керівних принципів з валідації</i> (чинне видання) та підтверджують, що результати аналізу, отримані за затвердженою та запропонованою методиками, ідентичні. 2. Не відбулося жодних змін меж загального вмісту домішок, не виявлено нових некваліфікованих домішок. 3. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методику не змінено). 4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів). 5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб. 6. АФІ не є активною речовиною біологічного/імунологічного походження. 7. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації, і цей метод не затверджений при внесенні зміни типу ІА.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи опис			

методів контролю, звіт про дані з валідації, переглянуті допустимі межі для домішок (за необхідності).

2. Порівняльні дані з валідації або, якщо обґрунтовано, порівняльні результати аналізу, які підтверджують, що затверджена та запропонована методики випробування ідентичні. Ця вимога не стосується випадку додавання нової методики випробування.

Б.І.в) Система контейнер/закупорювальний засіб

Б.І.в.1. Зміна у безпосередній упаковці АФІ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) якісні та/або кількісні зміни складу	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	ІА
б) якісні та/або кількісні зміни складу для стерильних та не заморожених активних речовин біологічного/імунологічного походження			ІІ
в) рідких АФІ (не стерильних)		1, 2, 3, 5, 6	ІБ

Умови

1. Запропонований пакувальний матеріал має бути ідентичним затвердженому за відповідними показниками якості.
2. Дослідження стабільності розпочато відповідно до *Настанови* або *Керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності* (чинне видання) принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ, і на момент випуску у розпорядженні заявника були задовільні дані щодо стабільності принаймні за три місяці. Однак якщо запропонована упаковка більш стійка, ніж затверджена, дані щодо стабільності за три місяці ще можуть бути не доступні. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування (із запропонованими заходами).
3. Не стосується стерильних АФІ, рідких АФІ та активних речовин біологічного/імунологічного походження.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є.

2. Відповідні дані щодо нової упаковки (наприклад, порівняльні дані про проникність, наприклад, для O₂, CO₂, вологи), включаючи підтвердження того, що пакувальний матеріал відповідає чинним *фармакопейним вимогам щодо пакувальних матеріалів або законодавству ЄС щодо безпеки взаємодії пластикових пакувальних матеріалів та упаковок з харчовими продуктами.*

3. Підтвердження відсутності будь-якої взаємодії між АФІ та пакувальним матеріалом (наприклад, відсутнє перенесення компонентів запропонованого пакувального матеріалу до АФІ та немає жодних втрат компонентів упаковки), включаючи підтвердження того, що пакувальний матеріал відповідає чинним *фармакопейним вимогам щодо пакувальних матеріалів або законодавству ЄС щодо безпеки взаємодії пластикових пакувальних матеріалів та упаковок з харчовими продуктами.*

4. Підтвердження від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ (за необхідності), що дослідження стабільності розпочаті відповідно до *Настанови або Керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності* (чинне видання) (із зазначенням кількості та номерів серій АФІ), а також підтвердження (за необхідності), що на момент внесення змін заявником було надано необхідний мінімум даних щодо стабільності та наявні дані не вказують на будь-яку проблему, пов'язану зі стабільністю. Мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування (із запропонованими заходами).

5. Результати дослідження стабільності, проведених згідно з *Настановою або Керівними принципами ІСН щодо випробування стабільності* (чинне видання) за відповідними параметрами принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ із задовільними показниками щодо стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування (із запропонованими заходами).

6. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та запропонованої специфікацій (за необхідності).

Б.І.в.2. Зміни параметрів специфікацій та/або допустимих межах, зазначених у специфікаціях, для безпосередньої упаковки АФІ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
--	---------------------------------------	---	------------------

а) звуження допустимих меж, зазначених у специфікаціях	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) доповнення специфікації новим показником та відповідним методом випробування	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	ІА
в) вилучення незначного показника специфікації (наприклад, вилучення застарілого показника)	1, 2	1, 2, 5	ІА
г) доповнення або заміна показника специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості		1, 2, 3, 4, 6	ІБ

Умови

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви на реєстрацію або внесення змін типу II), якщо раніше вона була розглянута і затверджена як частина послідовних змін.
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами, що виникли в процесі виробництва пакувального матеріалу або зберігання АФІ.
3. Будь-які зміни не повинні виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Методи випробувань залишилися незмінними або такі зміни є незначними.
5. Новий метод випробування не належить до нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та запропонованої специфікації.
3. Опис нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Результати аналізу для двох серій первинної упаковки за всіма показниками, зазначеними у специфікації.
5. Обґрунтування/оцінка ризику, якщо необхідно, від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ, що параметр в процесі виробництва не є суттєвим або є застарілим (за необхідності).
6. Обґрунтування, якщо необхідно, від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ нових показників якості та допустимих меж, зазначених у специфікації.

Б.І.в.3. Зміна в методах випробування безпосередньої упаковки АФІ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) незначні зміни у затверджених методах випробування	1, 2, 3	1, 2	ІА
б) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення)	1, 3, 4	1, 2	ІА
в) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод вже затверджений	5	1	ІА
Умови			
1. Відповідні дослідження з валідації, які були проведені відповідно до чинних <i>фармакопейних вимог</i> або <i>Керівних принципів з валідації</i> (чинне видання), та результати підтверджують, що затверджена та запропонована методики ідентичні. 2. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методику не змінено). 3. Новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб. 4. АФІ не є активною речовиною біологічного/імунологічного походження. 5. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації, і цей метод не затверджений при внесенні змін типу ІА.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, які включають опис методу випробування та звіт про дані з валідації. 2. Порівняльні дані з валідації або, якщо обґрунтовано, порівняльні результати аналітичних випробувань, які підтверджують ідентичність результатів, отриманих за затвердженим та новим методами. Це не стосується випадків додавання нового методу випробування.			

Б.І.г) Стабільність

Б.І.г.1. Зміна періоду повторних випробувань/періоду зберігання або умов зберігання АФІ (за відсутності у затвердженому досьє сертифіката відповідності Європейській фармакопеї, що включає період повторного випробування)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
--	---------------------------------------	---	------------------

а) період повторного випробування/період зберігання			
1. зменшення	1	1, 2, 3	ІА
2. збільшення періоду повторного випробування на основі екстраполяції результатів досліджень стабільності, проведених не у відповідності до <i>Настанови або Керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності</i> (*)			ІІ
3. збільшення періоду зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень, виконаних не у відповідності до затвердженого протоколу			ІІ
4. збільшення або введення періоду повторного випробування/періоду зберігання на основі результатів досліджень у реальному часі		1, 2, 3	ІБ
б) умови зберігання			
1. більш жорсткі умови зберігання	1	1, 2, 3	ІА
2. зміна умов зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження, якщо дослідження стабільності ще не проводились відповідно до затвердженого протоколу			ІІ
3. зміна умов зберігання АФІ		1, 2, 3	ІБ
в) зміна у затвердженому протоколі стабільності	1, 2	1, 4	ІА
Умови			
1. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або проблемами щодо стабільності. 2. Зміни не стосуються розширення критеріїв прийнятності у параметрах випробування, вилучення параметрів щодо вивчення стабільності або зменшення частоти випробування.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є повинні містити результати досліджень стабільності, представлені у реальному часі і проведені відповідно до <i>Настанови або Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів</i> (чинне видання), принаймні для двох (трьох – для лікарських засобів біологічного походження) дослідно-промислових або промислових серій АФІ у затвердженій упаковці з відповідним періодом повторного випробування у визначених умовах			

зберігання.

2. Підтвердження, що дослідження стабільності виконані відповідно до затвердженого протоколу. Дослідження повинні підтвердити відповідність специфікацій.

3. Копії затверджених специфікацій на АФІ.

4. Обґрунтування запропонованих змін.

(*) Період повторного випробування не застосовується до активної речовини біологічного/імунологічного походження.

Б.І.г) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління змінами

Б.І.г.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для АФІ щодо:	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) одного елементу виробничого процесу АФІ, включаючи контроль в процесі виробництва та/або методи випробування		1, 2, 3	II
б) методів випробувань для вихідних матеріалів/реагентів/проміжних продуктів та/або АФІ		1, 2, 3	II

Документація

1. Проектний простір був розроблений відповідно до *європейських та міжнародних наукових керівництв*. Результати досліджень розробки препарату, виробничого процесу або методів випробувань (наприклад, необхідно вивчити взаємодію різних параметрів, що формують проектний простір, включаючи дослідження оцінки ризику та багатомірні дослідження, якщо необхідно), які демонструють, що функціональна взаємодія властивостей матеріалу та параметрів процесу, які можуть впливати на критичні характеристики якості АФІ, була досягнута.

2. Опис проектного простору у формі таблиці, включаючи змінні (властивості матеріалу та параметри процесу, якщо необхідно) та їх запропоновані діапазони.

3. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.

Б.І.г.2. Зміни у післяреєстраційному протоколі управління змінами для АФІ	Умови, які мають	Документи, які мають бути	Тип зміни
--	-------------------------	----------------------------------	------------------

	бути виконані	представ- лені	
		1, 2, 3	II
Документація			
1. Детальний опис запропонованої зміни. 2. Протокол управління змінами для АФІ. 3. Зміна до відповідного(-их) розділу(-ів) досьє.			

Б.І.г.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для АФІ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представ- лені	Тип зміни
	1	1, 2	ІА_{нп}
Умови			
1. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для АФІ не обумовлено непередбаченими обставинами або не призводить до виходу за межі специфікацій при впровадженні описаної у протоколі зміни та не впливає на вже затверджену інформацію, що міститься у досьє.			
Документація			
1. Обґрунтування запропонованого вилучення. 2. Зміни до відповідного(-их) розділу(-ів) досьє.			

Б.І.г.4 Зміни до затвердженого протоколу управління змінами	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представ- лені	Тип зміни
а) суттєві зміни до затвердженого протоколу управління змінами			II
б) незначні зміни до затвердженого протоколу управління змінами, які не змінюють стратегію, що визначена у протоколі		1	ІБ
Документація			
1. Заява про те, що будь-яка зміна повинна перебувати у діапазоні затверджених меж. Заява про те, що оцінка порівнянності не вимагається для біологічних/імунологічних лікарських засобів.			

Б.І.г.5. Впровадження змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління	Умови, які	Документи, які мають	Тип зміни
--	-----------------------	---------------------------------	----------------------

змiнами	мають бути виконанi	бути представ- ленi	
а) впровадження змiни не вимагає жодних додаткових супровiдних даних	1	1, 2, 4	IA_{нп}
б) впровадження змiни вимагає додаткових допомiжних даних		1, 2, 3, 4	IB
в) впровадження змiни для бiологiчного/iмунологiчного лiкарського засобу		1, 2, 3, 4, 5	IB
Умови			
1. Запропонована змiна проводилася у повнiй вiдповiдностi до затвердженого протоколу управлiння змiнами.			
Документацiя			
1. Посилання на затверджений протокол управлiння змiнами. 2. Заява про те, що змiна вiдповiдає затвердженому протоколу управлiння змiнами, i що результати дослiдження вiдповiдають критерiям прийнятностi, зазначеними у протоколi. Заява про те, що оцiнка порiвнянностi не вимагається для бiологiчних/iмунологiчних лiкарських засобiв. 3. Результати дослiджень, що проводяться згiдно iз затвердженим протоколом управлiння змiнами. 4. Змiна до вiдповiдного(-их) роздiлу(-iв) досьє. 5. Копiя затверджених специфiкацiй на АФІ.			

Б.ІІ. ГОТОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ			
Б.ІІ.а) Опис та склад			
Б.ІІ.а.1. Змiна або додавання штампiв, потовщень або iнших маркувань, уключаючи заміну або додавання фарб для маркування лiкарського засобу	Умови, які мають бути виконанi	Документи, які мають бути представ- ленi	Тип змiни
а) змiни штампiв, потовщень або iнших маркувань	1, 2, 3, 4	1, 2	IA_{нп}
б) змiни ризики, призначеної для роздiлення таблетки на рiвнi дози		1, 2, 3	IB
Умови			
1. Специфiкацiї при випуску i наприкінці термiну придатностi готового лiкарського засобу не змiнилися (крiм зовнiшнього вигляду). 2. Будь-яка фарба повинна вiдповiдати вимогам до фармацевтичної продукцiї.			

3. Риски не призначено для розділення на рівні дози.
4. Будь-які маркування на лікарському засобі, що застосовуються для позначення різної сили дії, не повинні бути видалені.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи детальне зображення або опис затвердженого та запропонованого вигляду лікарського засобу, а також оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).
2. Зразки готового лікарського засобу (за потреби).
3. Результати фармакопейних випробувань, що підтверджують відповідність характеристик/правильного дозування лікарського засобу.

Б.П.а.2. Зміна форми або розмірів лікарської форми	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) таблетки з негайним вивільненням, капсули, супозиторії та песарії	1, 2, 3, 4	1, 4	ІА_{нп}
б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, лікарські форми з модифікованим вивільненням або пролонгованої дії та ділимі таблетки, призначені для розділення на рівні дози		1, 2, 3, 4, 5	ІБ
в) додавання нового набору для раіофармацевтичного препарату з іншим об'ємом наповнення			ІІ

Умови

1. Порівняння профілів розчинення лікарського засобу з новими та затвердженими формою або розмірами (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів, коли випробування на розчинення не може бути проведене – дані щодо розпадання.
2. Специфікації при випуску та наприкінці терміну придатності лікарського засобу не змінюються (крім розміру).
3. Якісний та кількісний склад, середня маса лікарського засобу залишаються незмінними.
4. Зміни не стосуються таблеток з ризикою, призначеною для розподілу на рівні дози.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи детальне

зображення затверджених та запропонованих форми або розміру, а також оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).

2. Порівняльні дані досліджень принаймні для однієї дослідно-промислової серії лікарського засобу, які підтверджують відсутність змін у профілі розчинення (див. *Керівництво з дослідження біодоступності*) для нового та затвердженого розміру або форми. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання.

3. Обґрунтування відсутності необхідності проведення нового дослідження з біоеквівалентності у відповідності до *Керівництва з дослідження біодоступності*.

4. Зразки готового лікарського засобу з новим розміром або формою (за потреби).

5. Результати фармакопейних випробувань, що підтверджують відповідність характеристик/правильного дозування лікарського засобу.

Примітка до п. Б. П.а.2.в): для будь-якої зміни у силі дії лікарського засобу подається заява на зміни, що потребують нової реєстрації.

Б.П.а.3. Зміна у складі (допоміжних речовинах) готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) смакові добавки або барвники			
1. додавання, вилучення або заміна	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	ІА_{нп}
2. збільшення або зменшення	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	ІА
б) інші допоміжні речовини			
1. будь-яка незначна зміна кількісного складу допоміжних речовин у готовому лікарському засобі	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	ІА
2. якісні або кількісні зміни щодо однієї або декількох допоміжних речовин, які можуть значно вплинути на безпеку, якість або ефективність готового лікарського засобу			ІІ
3. зміна у лікарському засобі біологічного/імунологічного походження			ІІ
4. будь-яка нова допоміжна речовина, що включає використання матеріалів людського або тваринного походження, для яких вимагається оцінка даних з вірусної безпеки або ризику передачі			ІІ

збудників ГЕ			
5. зміна, яка підтверджується дослідженнями з біоеквівалентності			II
6. заміна однієї допоміжної речовини на іншу з тими самими функціональними характеристиками та на тому ж рівні		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	ІБ
Умови			
1. Не відбулося будь-яких змін функціональних характеристик лікарської форми, наприклад часу розпадання, профілю розчинення. 2. Будь-яке незначне коригування складу для збереження загальної маси повинно проводитись стосовно допоміжної речовини, що становить основну частину складу готового лікарського засобу. 3. Специфікації готового лікарського засобу змінилися тільки у частині зовнішнього вигляду/запаху/смаку і, за потреби, вилучений показник якості щодо ідентифікації. 4. Розпочаті дослідження стабільності відповідно до <i>Настанови</i> або <i>Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів</i> (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) для принаймні двох дослідно-промислових або промислових серій із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців (на час подання змін типу ІА або ІБ), які демонструють подібність профілю стабільності до вже затвердженого. Заявник гарантує, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (з відповідною пропозицією). Крім того, за потреби, мають бути проведені дослідження фотостабільності готового лікарського засобу. 5. Будь-які нові компоненти повинні відповідати встановленим вимогам. 6. Будь-який новий компонент не повинен передбачати використання матеріалів людського або тваринного походження, для яких необхідна оцінка вірусної безпеки або ризику передачі збудників ГЕ. 7. Зміна не впливає на відмінності між дозуваннями та не спричиняє негативного впливу на смакову прийнятність педіатричних форм (за потреби). 8. Профіль розчинення принаймні двох дослідно-промислових серій запропонованого складу у порівнянні із затвердженим складом лікарського засобу демонструє відсутність будь-яких відмінностей (див. <i>Керівництво з дослідження біодоступності</i>). Для рослинних лікарських засобів, коли випробування на розчинення не може бути проведене – дані щодо розпадання.			

9. Зміна не обумовлена проблемами зі стабільністю та/або не повинна спричиняти проблеми, пов'язані з безпекою, тобто розходження між дозуваннями.

10. Лікарський засіб не належить до препаратів біологічного/імунологічного походження.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є (включаючи метод ідентифікації будь-якого нового барвника, за потреби), а також оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

2. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до *Настанови* або *Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів* (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) та підтвердження, за необхідності, що на момент внесення змін заявником було надано необхідний мінімум даних щодо стабільності і наявні дані не вказували на будь-яку проблему, пов'язану зі стабільністю. Мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).

3. Результати дослідження стабільності, розпочатого відповідно до *Настанови* або *Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів* (чинне видання), за відповідними параметрами принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ із задовільними показниками стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).

4. Зразок готового лікарського засобу з новим складом (за потреби).

5. GE-сертифікат відповідності Європейській фармакопеї на будь-який новий вихідний матеріал тваринного походження або, якщо необхідно, документальне підтвердження того, що вихідне джерело одержання допоміжної речовини, яке має ризик передачі збудників GE, попередньо оцінено вповноваженими органами країни-виробника та відповідає *Керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами* (чинне видання). Інформація повинна містити: назву виробника, види та тканини тварин, з яких було одержано вихідний матеріал, назву країни-постачальника тваринної сировини, її використання.

6. Дані, які підтверджують, що нова допоміжна речовина не впливає на

методи контролю готового лікарського засобу, визначені у специфікації (за потреби).

7. Обґрунтування зміни/вибору допоміжних речовин тощо, що має бути представлено відповідно до фармацевтичної розробки (включаючи стабільність та антимікробні консерванти, за необхідності).

8. Для твердих лікарських форм – порівняльні дані щодо профілю розчинення принаймні для двох дослідно-промислових серій лікарського засобу з новим та затвердженим складом. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання.

9. Обґрунтування відсутності необхідності проведення нового дослідження біоеквівалентності відповідно до *Настанови* або *Керівництва з дослідження біодоступності та біоеквівалентності* (чинне видання).

Б.П.а.4. Зміна маси покриття лікарських форм для перорального застосування або зміна маси оболонки капсул	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) тверді лікарські форми для перорального застосування	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, лікарські форми з модифікованим вивільненням або пролонгованої дії, для яких покриття є вирішальним чинником механізму вивільнення			ІІ
Умови			
1. Відсутність змін у профілі розчинення принаймні двох дослідно-промислових серій лікарського засобу із запропонованим та затвердженим складом. Для рослинних лікарських засобів, коли випробування на розчинення не може бути проведене – дані щодо розпадання. 2. Покриття не є вирішальним чинником механізму вивільнення. 3. Специфікації готового лікарського засобу змінені тільки щодо маси і розміру (за необхідності). 4. Дослідження стабільності розпочато відповідно до <i>Настанови</i> або <i>Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів</i> (чинне видання) для принаймні двох дослідно-промислових або промислових серій із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше. Заявник гарантує, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності			

відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (з відповідною пропозицією).

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до *Настанови* або *Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів* (чинне видання), (із зазначенням номерів серій), та підтвердження, за необхідності, що на момент внесення змін заявником було надано необхідний мінімум даних щодо стабільності. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами). Крім того, у відповідних випадках мають бути проведені дослідження фотостабільності готового лікарського засобу.

Б.ІІ.а.5. Зміна концентрації в окремій дозі багатодозового лікарського засобу для парентерального застосування, коли кількість АФІ на одиницю дози (тобто сила дії) не змінюється	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
			ІІ

Б.ІІ.а.6. Вилучення контейнера з розчинником з упаковки	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
		1, 2	ІВ

Документація

1. Обґрунтування вилучення, включаючи заяву щодо альтернативних шляхів отримання розчинника, необхідного для безпечного та ефективного застосування лікарського засобу.
2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці.

Б.ІІ.б) Виробництво

Б.ІІ.б.1. Заміна або введення додаткової дільниці виробництва для частини або всього виробничого процесу готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) дільниця для вторинного пакування	1, 2	1, 3, 8	ІА_{нп}

б) дільниця для первинного пакування	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	ІА_{нп}
в) дільниця, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, проведення контролю якості та вторинного пакування, для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження або лікарських форм комплексного (складного) виробничого процесу			ІІ
г) дільниця, яка вимагає проведення первинної перевірки виробництва або перевірки виробництва конкретного готового лікарського засобу			ІІ
г) дільниця, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, контролю якості, первинного та вторинного пакування, для нестерильних лікарських засобів		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	ІБ
д) дільниця, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, контролю якості та вторинного пакування для стерильних лікарських засобів (включаючи вироблені асептичним методом), за винятком лікарських засобів біологічного/імунологічного походження		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	ІБ

Умови

1. Задовільні результати перевірки виробництва за останні три роки, що проведена компетентними уповноваженими органами держав, які входять до PIC/s, Інспекцією ВООЗ або уповноваженим органом України.
2. Дільниця має дозвіл (ліцензію) на виробництво відповідних лікарських форм або лікарського засобу.
3. Лікарський засіб є нестерильним.
4. У разі необхідності, наприклад, для суспензій та емульсій, проведена схема валідації процесу або успішно виконана валідація виробництва на новій дільниці, відповідно до затвердженого протоколу принаймні на трьох промислових серіях.
5. Лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.

Документація

1. Підтвердження, що запропонована дільниця виробництва має відповідний дозвіл (ліцензію) на виробництво лікарської форми або лікарського засобу, а саме:

для виробничої дільниці в Україні – копія чинної ліцензії на виробництво;

для виробничої дільниці поза межами України – копія чинної ліцензії на виробництво (якщо згідно з законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США) слід надати роздруковку з посиланням на відповідну офіційну реєстраційну базу (офіційний сайт), засвідчена підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво лікарської форми або лікарського засобу, або виконання виробничої операції;

засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. За необхідності – висновки інших інспекцій, які проводилися. Копії документів мають бути засвідчені печаткою заявника (для фізичної особи за наявності)/представника заявника в Україні.

2. Інформація щодо кількості (≥ 3), номерів, розміру та дати виробництва серій, які використовуються у дослідженнях з валідації, дані з валідації або протокол (схема) валідації (за потреби).

3. Заява про внесення змін має чітко визначати "затвердженого" та "запропонованого" виробників готового лікарського засобу, як зазначено в розділі 2.5 форми заяви про державну реєстрацію.

4. Копії затверджених специфікацій при випуску та наприкінці терміну придатності (за потреби).

5. Порівняльні дані аналізів однієї промислової та двох дослідно-промислових серій (або двох промислових серій), вироблених на запропонованій дільниці, та трьох серій, вироблених на затвердженій дільниці. Дані про наступні дві промислові серії мають бути надані на вимогу або, у разі невідповідності специфікаціям, представлені в Центр (з відповідною пропозицією).

6. Для м'яких та рідких лікарських форм, у яких АФІ присутня у нерозчиненій формі, мають бути надані необхідні дані з валідації, мікроскопічне зображення розподілу та морфологія часток або дані,

отримані за допомогою будь-якого іншого відповідного методу візуалізації.

7. Якщо нова виробнича дільниця використовує АФІ як вихідний матеріал – заява кваліфікованої особи (КО), що АФІ виробляється згідно з керівними принципами з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів.

8. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.

9. Якщо виробництво готового лікарського засобу та його первинне пакування здійснюється на різних виробничих дільницях, слід визначити умови транспортування та зберігання готового лікарського засобу у формі in bulk та провести дослідження з їх валідації.

Примітки. За відсутності сертифіката GMP, визнаного в Україні, власникам реєстраційного посвідчення рекомендується до подання заяви проконсультуватися з відповідними вповноваженими органами та надати інформацію про будь-яку інспекцію виробництва за останні 2-3 роки та/або будь-які заплановані інспекції, включаючи дати інспекцій, категорію лікарського засобу, що інспектується, наглядовий орган та іншу відповідну інформацію. Це полегшить організацію проведення інспекції з GMP, якщо необхідно.

Заяви УО щодо АФІ

Власники ліцензії на виробництво повинні використовувати як вихідні матеріали тільки ті АФІ, що виробляються відповідно до вимог GMP, таким чином, кожний власник ліцензії на виробництво, що використовує АФІ як вихідний матеріал, повинен надати необхідну заяву. Крім того, оскільки КО, відповідальна за сертифікацію серії, несе сукупну відповідальність за кожну серію, у разі коли дільниця, на якій проводиться випуск серії, відрізняється від попередньої, необхідно надати додаткову заяву від КО, відповідальної за сертифікацію серії.

У багатьох випадках виробником виступає один власник ліцензії на виробництво, тож необхідно надавати тільки одну заяву від КО. Однак якщо у виробництві задіяні біль ніж один власник ліцензії на виробництво, то замість надання декількох заяв може бути надана тільки одна заява, підписана однією КО, за умови, що:

- із заяви зрозуміло, що вона складена від імені всіх задіяних КО;

- виробництво та аналіз проводяться за контрактом між заявником та виробником, як описано у главі 7 Керівництва з належної виробничої практики, у якому чітко визначені обов'язки кожної зі сторін, а КО, що надає заяву, визначена у контракті як особа, що несе особливу відповідальність за дотримання виробником АФІ вимог GMP при його виробництві.

Примітка. Виробництво та аналіз за контрактом підлягають інспектуванню компетентними органами.

Заявники мають брати до уваги, що КО власника ліцензії на виробництво знаходиться в ЄЕЗ. Тому заяви від персоналу, який найнятий виробниками у третіх країнах, включаючи тих, що знаходяться у країнах-партнерах за угодою про взаємне визнання, не можуть бути прийняті.

Відповідно до ст. 46а(1) Директиви 2001/83/ЄС виробництво АФІ, що використовуються як вихідні матеріали, включає повне або часткове виробництво, імпорт, фасування, пакування і маркування, що передують його включенню до лікарського засобу, у тому числі

перепакуння або повторне маркування, які здійснюються дистриб'юторами (постачальниками) вихідних матеріалів.

Заява не вимагається для крові або компонентів крові, що повинні відповідати вимогам Директиви 2002/98/ЄС.

Б.П.б.2. Зміна імпортера/зміни, що стосуються випуску серії та контролю якості готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) заміна або додавання ділянки, на якій здійснюється контроль/випробування серії	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	ІА
б) заміна або додавання ділянки, на якій здійснюється контроль/випробування серії для біологічного/імунологічного лікарського засобу, та будь-якої ділянки, на якій застосовується біологічний/імунологічний метод випробування			ІІ
в) заміна або додавання виробника, що відповідає за ввезення та/або випуск серії			
1. не включаючи контроль/випробування серії	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 5	ІА_{нп}
2. включаючи контроль/випробування серії	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	ІА_{нп}
3. включаючи контроль/випробування серії для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження та один з методів аналізу, що застосовується на ділянці, є біологічним/імунологічним/імунохімічним методом			ІІ
Умови			
1. Місцезнаходження виробника, відповідального за випуск серії, повинно бути на території ЄСЗ. 2. Ділянка повинна мати відповідний дозвіл. 3. Лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження. 4. Перенесення з затвердженої до нової ділянки або лабораторії має бути успішно виконано.			

5. Принаймні одна діляниця, на якій здійснюється контроль/випробування серії, залишається на території ЄС/ЄЕЗ або у країні, у якої існує чинна угода з ЄС про взаємне визнання у відповідно визначеній сфері дії, та яка придатна для проведення випробування лікарського засобу з метою випуску серії на території ЄС/ЄЕЗ.

Документація

1. для виробничої діляниці в Україні – копія чинної ліцензії на виробництво;

для виробничої діляниці поза межами України – копія чинної ліцензії на виробництво (якщо згідно з законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, у США) слід надати роздруковку з посиланням на відповідну офіційну реєстраційну базу (офіційний сайт), засвідчену підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво лікарської форми або лікарського засобу, або виконання виробничої операції;

засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. За необхідності – висновки інших інспекцій, які проводилися. Копії документів мають бути засвідчені печаткою заявника (для фізичної особи за наявності)/представника заявника в Україні.

2. Заява про внесення змін має чітко визначати "затвердженого" та "запропонованого" виробників готового лікарського засобу, як зазначено в розділі 2.5 форми заяви про державну реєстрацію.

3. Тільки для централізованої процедури – контактна інформація нової контактної особи в ЄЕЗ, відповідальної за роботу з рекламациями щодо дефектної продукції (за потреби).

4. Заява кваліфікованої особи (КО), яка відповідає за контроль якості серії, що АФІ виробляється згідно з керівними принципами з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Узагальнена заява може бути прийнятною за певних умов (див. примітку до п. Б.ІІ.б.1).

5. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

Б.ІІ.б.3. Зміни у процесі виробництва готового лікарського засобу, включаючи	Умови, які	Документи, які мають	Тип зміни
--	------------	----------------------	-----------

проміжний продукт, що застосовується при виробництві готового лікарського засобу	мають бути виконані	бути представлені	
а) незначна зміна у процесі виробництва	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	ІА
б) суттєва зміна у процесі виробництва, яка може мати істотний вплив на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу			ІІ
в) лікарський засіб є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження, і зміна вимагає проведення порівняльних досліджень			ІІ
г) ведення нестандартного методу кінцевої стерилізації			ІІ
г) введення або збільшення припустимого надлишку АФІ			ІІ
д) незначна зміна у процесі виробництва водної суспензії для перорального застосування		1, 2, 4, 6, 7, 8	ІБ

Умови

- Немає жодних змін у якісних або кількісних показниках профілю домішок або у фізико-хімічних властивостях.
- Зміна стосується твердих лікарських форм з негайним вивільненням для перорального введення/розчину для перорального введення та лікарський засіб не є біологічним/імунологічним або рослинним лікарським засобом;
або зміна стосується параметру(-ів) процесу, які за попередньою оцінкою не впливають на якість готового лікарського засобу (незалежно від типу лікарського засобу та/або лікарської форми).
- Виробничий процес, який включає окремі стадії, залишається таким самим, наприклад обробка проміжних продуктів, і немає жодних змін у будь-якому розчиннику, що використовується у процесі виробництва.
- Затверджений виробничий процес має контролюватися відповідним методами, і ці методи не потребують жодних змін (розширення або вилучення допустимих меж).
- Специфікації на готовий лікарський засіб або проміжні продукти залишаються незмінними.
- Новий виробничий процес повинен забезпечити виготовлення аналогічного попередньому лікарського засобу за усіма показниками якості, безпеки та ефективності.
- Розпочаті дослідження стабільності відповідно до *Настанови* або

Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів (чинне видання) для принаймні однієї дослідно-промислової або промислової серії із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше. Заявник гарантує, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (з відповідною пропозицією).

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи порівняння затвердженого та запропонованого виробничого процесу.
2. Для м'яких та рідких лікарських форм, у яких АФІ міститься у нерозчинній формі – відповідні дані з валідації змін, включаючи мікроскопію часток для перевірки видимих змін у морфології; порівняльні дані гранулометричного складу за відповідним методом.
3. Для твердих лікарських форм – дані, що підтверджують відсутність змін у профілі розчинення однієї промислової серії, виробленої за зміненою технологією порівняно з останніми трьома серіями, виробленими за узгодженою технологією. Дані про наступні дві повні промислові серії мають бути надані на вимогу, або у разі невідповідності специфікаціям буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання.
4. Обґрунтування відсутності необхідності проведення досліджень біоеквівалентності відповідно до *Настанови* або *Керівництв з дослідження біодоступності* (чинне видання).
5. У разі зміни параметру(-ів) процесу, що не мають впливу якості готового лікарського засобу, – заява про те, що підтвердження відсутності такого впливу отримано за попереднього схвалення оцінки ризику.
6. Копія затверджених специфікацій при випуску та наприкінці терміну придатності.
7. Дані аналізів (у вигляді порівняльної таблиці) принаймні однієї промислової серії, виробленої за узгодженою та запропонованою технологіями. Дані про наступні дві повні промислові серії мають бути надані на вимогу, або у разі невідповідності специфікаціям буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією).
8. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочаті відповідно до *Настанови* або *Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів* (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) для принаймні однієї дослідно-промислової або промислової серії із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше та профілем стабільності, подібним до профілю стабільності лікарського

засобу, виробленого за узгодженою технологією. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).

Б.П.б.4. Зміна розміру серії (включаючи діапазон розміру серії) готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	ІА
б) зменшення до 10 разів	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	ІА
в) зміна вимагає оцінки порівнянності (проведення порівняльних досліджень) лікарського засобу біологічного/імунологічного походження або зміна у розмірі серії вимагає проведення нового дослідження біоеквівалентності			ІІ
г) зміна стосується всіх інших лікарських форм сукупного (комплексного) виробничого процесу			ІІ
г) збільшення більш ніж у 10 разів порівняно із затвердженим розміром для твердих лікарських форм з негайним вивільненням для перорального застосування		1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ
д) масштаб для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни виробничого процесу (наприклад, дублювання лінії)		1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ
Умови			
1. Зміна не впливає на відтворюваність та/або постійність лікарського засобу. 2. Зміна стосується тільки твердих лікарських форм з негайним вивільненням для перорального застосування або нестерильних рідких лікарських форм. 3. Будь-які зміни методу виробництва та/або контролю у процесі виробництва спричинені зміною розміру серії, наприклад, використанням			

обладнання іншої продуктивності.

4. Існує схема валідації або валідація виробництва була успішно проведена згідно із затвердженим протоколом з використанням принаймні трьох серій лікарського засобу нового розміру відповідно до *Настанови* або *Керівництв з валідації виробництва* (чинне видання).

5. Лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.

6. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або пересторогами щодо стабільності.

7. Розмір серії знаходиться у 10-кратному діапазоні розміру серії, що був заявлений при реєстрації, або цей розмір серії не був затверджений як зміна типу ІА.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.

2. Дані аналізів (у вигляді порівняльної таблиці) принаймні однієї промислової серії затвердженого та запропонованого розмірів. Дані про наступні дві повні промислові серії мають бути надані на вимогу або у разі невідповідності специфікаціям, про що буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією).

3. Копії затверджених специфікацій при випуску та наприкінці терміну придатності.

4. Інформація щодо кількості (≥ 3), номерів, розмірів серій лікарських засобів та дат їх виробництва, що використовуються у дослідженнях з валідації, або схема валідації.

5. Дані з валідації.

6. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочаті відповідно до *Настанови* або *Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів* (чинне видання) (із зазначенням кількості та номерів серій) для принаймні однієї дослідно-промислової або промислової серії із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами). Для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження – підтвердження відсутності необхідності проведення порівняльних досліджень.

допустимих меж, встановлених у специфікаціях, під час виробництва готового лікарського засобу	які мають бути виконані	які мають бути представлені	зміни
а) звуження допустимих меж	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) доповнення нового методу випробування та допустимих меж	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	ІА
в) вилучення несуттєвого випробування в процесі виробництва	1, 2, 7	1, 2, 6	ІА
г) вилучення випробування у процесі виробництва, яке може мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу			ІІ
г) розширення затверджених допустимих меж для показників, які можуть мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу			ІІ
д) доповнення або заміна випробування в процесі виробництва за результатами досліджень з безпеки або якості		1, 2, 3, 4, 5, 7	ІБ

Умови

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад, проведеною під час подання заяви на реєстрацію або внесення змін типу ІІ).
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва, наприклад утворенням нової некваліфікованої домішки, зміною допустимих меж загального вмісту домішок.
3. Будь-яка зміна не повинна виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Метод випробування залишається незмінним або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
6. Новий метод випробування не належить до біологічного/імунологічного/імунохімічного методу або методу, у якому використовується біологічний реактив для АФІ біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).
7. Випробування у процесі виробництва не стосується до критичних параметрів, наприклад таких як:
кількісне визначення;

домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві);

будь-які критичні фізичні характеристики (розмір часток, насипна густина або густина після усадки тощо);

ідентифікація (якщо тільки не існує придатного альтернативного методу контролю);

мікробіологічна чистота (якщо тільки не існує вимог до певної лікарської форми)

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця щодо затвердженого та запропонованого випробування та допустимих меж.
3. Опис будь-якого нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Дані аналізів для двох промислових серій (трьох промислових серій для лікарських засобів біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) готового лікарського засобу за всіма показниками специфікацій.
5. Порівняльні дані щодо профілю розчинення для готового лікарського засобу принаймні однієї дослідної серії, виготовленої за затверджених та запропонованих умов (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.
6. Обґрунтування/оцінка ризику, що підтверджує незначність зміненого параметра.
7. Обґрунтування введення нового випробування у процесі виробництва та допустимих меж.

Б.ІІ.в) Контроль допоміжних речовин

Б.ІІ.в.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж для допоміжної речовини	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) звуження допустимих меж	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	ІА
в) вилучення із специфікації незначного показника (наприклад, вилучення	1, 2, 8	1, 2, 7	ІА

застарілого показника)			
г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами специфікацій			II
г) вилучення із специфікації показника, який може мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу			II
д) доповнення або заміна (за винятком лікарських засобів біологічного та імунологічного походження) параметра специфікації з відповідним методом випробування за результатами досліджень з безпеки або якості		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	ІБ
е) у разі відсутності монографії на допоміжну речовину у ДФУ, Європейській фармакопеї або іншій національній фармакопеї держави ЄС, зміна внутрішньої специфікації на монографію неофіційної фармакопеї або фармакопеї третьої країни		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	ІБ

Умови

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад, проведеною під час подання заяви на реєстрацію або внесення змін типу II).
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва, наприклад утворення нової некваліфікованої домішки; зміна допустимих меж загального вмісту домішок.
3. Будь-яка зміна не повинна виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Метод випробування залишається незмінним або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
6. Новий метод випробування не належить до біологічного/імунологічного/імунохімічного методу або методу, у якому використовується біологічний реактив (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).
7. Зміни не стосуються домішки, яка має генотоксичну дію.
8. Випробування у процесі виробництва не стосується до критичних параметрів, наприклад таких як:

домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві);

будь-які критичні фізичні характеристики (розмір часток, насипна густина або густина після усадки тощо);

ідентифікація (якщо тільки не існує придатного альтернативного методу контролю);

мікробіологічна чистота (якщо тільки не існує вимоги до певної лікарської форми).

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця щодо затвердженої та запропонованої специфікацій.
3. Опис нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Дані аналізів для двох промислових серій (трьох промислових серій для лікарських засобів біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) готового лікарського засобу за всіма показниками специфікацій.
5. Порівняльні дані профілю розчинення для готового лікарського засобу принаймні однієї дослідної серії з допоміжними речовинами, які відповідають затвердженій та запропонованій специфікаціям (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.
6. Обґрунтування відсутності нових даних з біоеквівалентності відповідно до *Настанови* або *Керівництв з дослідження біодоступності* (чинне видання) (за необхідності).
7. Обґрунтування/оцінка ризику, що підтверджує незначність зміненого параметра або що параметр специфікації є застарілим.
8. Обґрунтування введення нового показника специфікації та допустимих меж.

Б.П.в.2. Зміна у методах випробування допоміжної речовини	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) незначні зміни у затверджених методах випробувань	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування	5	1	IA

вже затверджений			
в) суттєва зміна або заміна біологічного/імунологічного/імунохімічного методу випробування або методу, у якому використовується біологічний реагент			II
г) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або додавання)		1,2	ІВ
Умови			
1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до <i>чинних фармакопейних вимог</i> або <i>Керівних принципів з валідації</i> (чинне видання), і результати проведених досліджень підтверджують, що нова методика ідентична затвердженій. 2. Не було жодних змін меж загального вмісту домішок, не виявлено нових некваліфікованих домішок. 3. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методику не змінено). 4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів). 5. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації, і цей метод не затверджений при внесенні зміни типу ІА.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи опис методу аналізу, звіт про дані з валідації, оновлені специфікації щодо домішок (за необхідності). 2. Порівняльні дані з валідації або, якщо обґрунтовано, порівняльні результати аналізу, які підтверджують, що затверджений та запропонований методи випробування є ідентичними. Ця вимога не стосується випадку додавання нового методу випробування.			

Б.П.в.3. Заміна джерела одержання допоміжної речовини або реактиву, що становить ризик передачі збудників ГЕ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) матеріалу, що становить ризик передачі збудників ГЕ, на матеріал рослинного або синтетичного			

походження			
1. для допоміжних речовин або реактивів, які не використовуються у виробництві активної речовини біологічного/імунологічного походження, або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження	1	1	ІА
2. для допоміжних речовин або реактивів, які використовуються у виробництві активної речовини біологічного/імунологічного походження, або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження		1, 2	ІБ
б) заміна або додавання речовини, що становить ризик передачі збудників ГЕ, або заміна речовини, що становить ризик передачі збудників ГЕ, на іншу речовину, що становить ризик передачі збудників ГЕ, для якої немає ГЕ-сертифіката відповідності Європейській фармакопеї			ІІ
Умови			
1. Специфікації при випуску та наприкінці терміну придатності на допоміжну речовину та готовий лікарський засіб залишаються незмінними.			
Документація			
1. Заява від виробника або заявника, яка підтверджує, що допоміжна речовина є речовиною виключно рослинного або синтетичного походження. 2. Результати дослідження еквівалентності матеріалів, їх впливу на виробництво кінцевої речовини та впливу на характеристики (наприклад, параметри розчинення) готового лікарського засобу.			

Б.П.в.4. Зміни в методі синтезу або регенерації нефармакопейної допоміжної речовини (якщо описано у досьє) або нової допоміжної речовини	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) незначні зміни у методі синтезу або регенерації нефармакопейної допоміжної речовини або нової допоміжної речовини	1, 2	1, 2, 3, 4	ІА
б) зміни у специфікації або зміна фізико-хімічних властивостей допоміжної			ІІ

речовини, що може мати вплив на якість готового лікарського засобу			
в) допоміжна речовина є речовиною біологічного/імунологічного походження			II
Умови			
1. Метод синтезу та специфікації залишаються незмінними, відсутні зміни у якісних і кількісних показниках профілю домішок (за винятком залишкових розчинників, за умови, що вони відповідають <i>Керівним принципам ICH</i>) або фізико-хімічних властивостях. 2. За винятком ад'ювантів для вакцин.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє. 2. Дані аналізів (у формі порівняльної таблиці) принаймні двох серій (мінімум дослідно-промислових) з використанням допоміжної речовини, виготовленої за узгодженим та новим методами виробництва. 3. Порівняльні дані щодо профілю розчинення для готового лікарського засобу принаймні двох серій (мінімум дослідно-промислових) з використанням допоміжної речовини, виготовленої за узгодженим та новим методами виробництва (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання. 4. Копії затверджених та нових (за необхідності) специфікацій на допоміжну речовину.			

Б.ІІ.2) Контроль готового лікарського засобу

Б.ІІ.г.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) звуження допустимих меж	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) звуження допустимих меж, визначених у специфікації на лікарські засоби, для яких отримується дозвіл на випуск серії від офіційного регуляторного органу	1, 2, 3, 4	1, 2	IA_{нп}
в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
г) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника, такого як запах та смак або ідентифікація барвників або смакових	1, 2	1, 2, 6	IA

добавок)			
г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами специфікації			II
д) вилучення показника, який може мати істотний вплив на якість готового лікарського засобу			II
е) доповнення або заміна показника специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості (за винятком лікарських засобів біологічного/імунологічного походження)		1, 2, 3, 4, 5, 7	ІБ
є) внесення змін до досьє після оновлення загальної статті на готову лікарську форму у ДФУ/Європейській фармакопеї *	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	ІА_{нп}
ж) внесення змін у досьє для приведення у відповідність до загальної статті 2.9.40 «Однорідність дозованих одиниць» ДФУ/Європейської фармакопеї замість затверджених загальних статей 2.9.5 «Однорідність маси» та/або 2.9.6 «Однорідність дози»	1, 2, 10	1, 2, 4	ІА

Умови

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад, проведеною під час реєстрації або внесення змін типу II), якщо немає оцінених та затверджених за іншою процедурою супровідних документів.
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва, наприклад, утворенням нової некваліфікованої домішки; зміною допустимих меж загального вмісту домішок.
3. Будь-яка зміна не повинна виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Метод випробування залишається незмінним або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
6. Метод випробування не належить до біологічного/імунологічного/імунохімічного методу або методу, у якому використовується біологічний реактив для біологічної активної речовини.
7. Зміни не стосуються будь-якої домішки (включаючи генотоксичну) та

розчинення.

8. Оновлення тесту «Мікробіологічна чистота» відповідно до діючої фармакопеї, якщо затверджений тест відповідає редакції фармакопеї, чинній до січня 2008 року (негармонізований тест), та не включає жодних додаткових специфічних видів контролю для певної лікарської форми, а запропонований контроль відповідає гармонізованій фармакопейній статті.

9. Параметри специфікації або пропозиції для певних лікарських форм не стосуються критичних параметрів, наприклад таких як:

кількісне визначення;

домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві);

будь-які критичні фізичні характеристики (твердість або стійкість до роздавлювання таблеток без оболонки, розміри тощо);

випробування не вимагається для певної лікарської форми згідно з загальними статтями ДФУ або Європейської фармакопеї;

будь-яка вимога щодо вибіркового випробування.

10. Запропонований тест повністю відповідає Таблиці 2.9.40-1 статті 2.9.40 ДФУ/Європейської фармакопеї та не включає пропозицію щодо альтернативного випробування на однорідність дозованих одиниць методом визначення однорідності маси замість однорідності вмісту, якщо тільки не зазначено у Таблиці 2.9.40-1.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.

2. Порівняльна таблиця щодо затверджених та запропонованих специфікацій.

3. Опис нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).

4. Дані аналізів для двох промислових серій (трьох промислових серій для лікарських засобів біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) готового лікарського засобу за всіма показниками специфікацій.

5. Порівняльні дані профілю розчинення для готового лікарського засобу принаймні однієї дослідної серії, які відповідають затвердженій та запропонованій специфікаціям (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.

6. Обґрунтування/оцінка ризику, що підтверджує незначність зміненого параметра або що цей параметр є застарілим.

7. Обґрунтування введення нового показника та допустимих меж.

(*) Немає необхідності повідомляти компетентні органи про приведення у відповідність до оновленої монографії ДФУ, Європейської фармакопеї або національної фармакопеї держави ЄС у разі, якщо надається посилання на «діючу редакцію» у досьє зареєстрованого лікарського засобу. Тому ця зміна застосовна до випадків, коли у досьє не має жодного посилання на переглянута монографію фармакопеї і вноситься зміна, щоб привести у відповідність до оновленої версії.

Б.П.г.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) незначна зміна у затверджених методах випробування	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) вилучення методу випробування, якщо вже затверджений альтернативний метод	4	1	ІА
в) суттєва зміна у біологічному/імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент, або їх заміна, або у біологічному препараті порівняння (стандартному препараті), що не зазначений у затвердженому протоколі			ІІ
г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення)		1, 2	ІБ
д) оновлення процедури випробування для приведення у відповідність із зміненою загальною статтею ДФУ або Європейської фармакопеї	2, 3, 4, 5	1	ІА
е) для приведення у відповідність з ДФУ або Європейською фармакопеєю та вилучення посилання на застарілий внутрішній метод випробування та його номер*	2, 3, 4, 5	1	ІА

Умови

1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів з валідації (чинне видання), і результати проведених досліджень підтверджують, що нова методика ідентична затвердженій.

2. Не було жодних змін меж загального вмісту домішок, не виявлено нових некваліфікованих домішок.

3. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методика не змінено).

4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент (за включенням стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).

5. Затверджений метод випробування вже має посилання на загальну статтю ДФУ або Європейської фармакопеї, і будь-які зміни є незначними та не вимагають перегляду досьє.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи опис методу аналізу, звіт про дані з валідації, оновлені специфікації щодо домішок (якщо необхідно).

2. Порівняльні дані валідації або, якщо обґрунтовано, порівняльні результати аналізу, які підтверджують, що затверджений та запропонований методи випробування є ідентичними. Ця вимога не стосується випадку додавання нового методу випробування.

() Немає необхідності повідомляти компетентні органи про приведення у відповідність до оновленої монографії ДФУ, Європейської фармакопеї або національної фармакопеї держави ЄС у разі, якщо надається посилання на «діючу редакцію» у досьє зареєстрованого лікарського засобу.*

Б.П.г.3. Зміни, які стосуються виробничого процесу у реальному часі або випуску за параметрами для готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
			II

Б.П.г) Система контейнер/закупорювальний засіб

Б.П.г.1. Зміна у первинній упаковці готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) якісний та кількісний склад			
1. тверді лікарські форми	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. м'які та нестерильні рідкі лікарські форми		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. стерильні лікарські засоби та лікарські засоби			II

біологічного/імунологічного походження			
4. зміна стосується зниження ступеня захисту оновленої упаковки, якщо наявні відповідні зміни в умовах зберігання та/або скорочення терміну придатності			II
б) тип контейнера або додання нового контейнера:			
1. тверді, м'які та нестерильні рідкі лікарські форми		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. стерильні лікарські засоби та лікарські засоби біологічного/імунологічного походження			II
3. вилучення первинної упаковки, що не призводить до повного вилучення лікарського засобу з певною силою дії або у певній лікарській формі	4	1, 8	IA
Умови			
1. Зміна стосується лише одного типу упаковки/контейнера (наприклад, заміна блістера на блістер). 2. Запропонований пакувальний матеріал повинен бути ідентичним затвердженому за відповідними властивостями. 3. Розпочаті дослідження стабільності відповідно до <i>Настанови</i> або <i>Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів</i> (чинне видання) для принаймні двох дослідно-промислових або промислових серій із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше. Однак, якщо запропонований пакувальний матеріал більш стійкий, ніж затверджений (наприклад, матеріал блістера має більшу товщину), дані щодо стабільності за три місяці ще не доступні. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами). 4. Розмір(-и) упаковки, який(-і) залишився(-лись), відповідає рекомендаціям щодо дозування та тривалості лікування відповідно до затверджених короткої характеристики та інструкції для медичного застосування лікарського.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного			

застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

2. Відповідні дані щодо нової упаковки (порівняльні дані про проникність, наприклад для O₂, CO₂, вологи).

3. Підтвердження відсутності (за необхідності) будь-якої взаємодії між лікарським засобом та пакувальним матеріалом (наприклад, не було перенесення компонентів запропонованого пакувального матеріалу до лікарського засобу та навпаки), включаючи підтвердження того, що пакувальний матеріал відповідає чинним *фармакопейним вимогам щодо пакувальних матеріалів або законодавству ЄС щодо безпеки взаємодії пластикових пакувальних матеріалів та упаковок з харчовими продуктами*.

4. Заява про те, що дослідження стабільності розпочаті відповідно до *Настанови або Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів* (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) та (за необхідності) що на момент внесення змін заявником було надано необхідний мінімум даних щодо стабільності і наявні дані не вказували на будь-яку проблему, пов'язану зі стабільністю. Мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).

5. Результати дослідження стабільності, які були розпочаті згідно з *Настановою або Керівними принципами щодо дослідження стабільності лікарських засобів* (чинне видання) за відповідними параметрами, принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій лікарського засобу із задовільними показниками щодо стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).

6. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та запропонованої специфікацій (за необхідності).

7. Зразки нової системи контейнер/закупорювальний засіб (за необхідності).

8. Заява про те, що розмір(-и) упаковки, який залишився(-лись), відповідає рекомендаціям щодо дозування та тривалості лікування відповідно до затверджених короткої характеристики та інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Примітка до пункту Б.П.г.1.б. Для будь-якої зміни, що призводить до нової лікарської форми, подається заява на зміни, що потребують нової реєстрації.

Б.П.г.2. Зміна параметрів специфікацій

Умови,

Документи,

Тип

та/або допустимих меж первинної упаковки готового лікарського засобу	які мають бути виконані	які мають бути представлені	зміни
а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	ІА
в) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)	1, 2	1, 2, 5	ІА
г) додавання або заміна показника за результатами досліджень з безпеки або якості		1, 2, 3, 4, 6	ІБ
Умови			
1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду параметрів специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви на реєстрацію або внесення змін типу II). 2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва. 3. Будь-яка зміна на повинна виходити за допустимі межі затвердженої специфікації. 4. Методи випробування залишаються незмінними або такі зміни є незначними. 5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє. 2. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та запропонованої специфікацій. 3. Опис нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності). 4. Результати аналізу для двох серій первинної упаковки за усіма показниками, зазначеними у специфікації. 5. Обґрунтування того, що показник є незначним або застарілим. 6. Обґрунтування нового показника якості та допустимих меж.			

Б.П.г.3. Зміна у методах випробування первинної упаковки готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) незначні зміни у затверджених методах випробувань	1, 2, 3	1, 2	IA
б) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або додавання)	1, 3, 4	1, 2	IA
в) вилучення методу випробування, якщо вже затверджений альтернативний	5	1	IA

Умови

1. Відповідні дослідження з валідації були проведені відповідно до *чинних фармакопейних вимог* або *Керівних принципів з валідації* (чинне видання), і результати проведених досліджень підтверджують, що нова методика ідентична затвердженій.
2. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методику не змінено).
3. Будь-який новий метод випробувань не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
4. АФІ/готовий лікарський засіб не є активною речовиною/лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.
5. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації, і цей метод не затверджений при внесенні зміни типу IA.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи опис методу випробування та звіт з його валідації.
2. Порівняльні дані валідації або, якщо обумовлено, порівняльні результати аналізу, які підтверджують ідентичність результатів, отриманих за затвердженим та новим методами випробувань. Це не стосується випадків додавання нового методу випробування.

Б.П.г.4. Зміна форми або розміру контейнера чи закупорювального засобу (первинної упаковки)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) нестерильні лікарські засоби	1, 2, 3	1, 2, 4	IA

б) зміна форми або розміру основної частини пакувального матеріалу, що може мати значний вплив на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу			II
в) стерильні лікарські засоби		1, 2, 3, 4	IB
Умови			
1. Відсутні якісні або кількісні зміни складу пакувального матеріалу. 2. Зміна не стосується основної частини пакувального матеріалу, яка впливає на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу. 3. У разі зміни вільного простору над лікарським засобом або зміни у співвідношенні поверхня/об'єм дослідження стабільності розпочаті відповідно до <i>Настанови</i> або <i>Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів</i> (чинне видання) принаймні для двох дослідно-промислових (трьох для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження) або промислових серій лікарського засобу із задовільними показниками щодо стабільності принаймні за три місяці (шість місяців для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження). При цьому мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень отримані дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи опис, детальне зображення та склад контейнера або закупорювального матеріалу та (за необхідності), оновлені: коротку характеристику лікарського засобу та інструкцію для медичного застосування. 2. Зразок нового пакування (за необхідності). 3. Дослідження з ревалідації проводилися для стерильних лікарських засобів, які пройшли кінцеву стерилізацію. Слід зазначити номери серій лікарського засобу, що використовувались у дослідженнях (за необхідності). 4. У разі зміни вільного простору над лікарським засобом або зміни співвідношення поверхня/об'єм має бути надане підтвердження того, що дослідження стабільності розпочаті відповідно до <i>Настанови</i> або <i>Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів</i> (чинне видання) (із зазначенням номерів серій лікарського засобу) та (за необхідності) що на момент подання заяви про внесення змін типу IA або IB у розпорядженні заявника був необхідний мінімум даних щодо стабільності, і наявні дані не вказували на будь-яку проблему, пов'язану зі стабільністю.			

Мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу по завершенні досліджень дані будуть представлені в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).

Б.П.г.5. Зміна розміру упаковки готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) зміна кількості одиниць (наприклад, таблеток, ампул та ін.) в упаковці:			
1. зміна у діапазоні затверджених розмірів упаковки	1, 2	1, 3	ІА_{нп}
2. зміна поза діапазоном затверджених розмірів упаковки		1, 2, 3	ІБ
б) вилучення упаковки певного розміру	3	1, 2	ІА
в) зміна маси/об'єму вмісту контейнера багатодозового стерильного лікарського засобу (або однодозового, часткового використання) та багатодозового лікарського засобу біологічного/імунологічного походження для парентерального застосування			ІІ
г) зміна маси/об'єму вмісту контейнера багатодозового лікарського засобу для непарентерального застосування (або однодозового, часткового використання)		1, 2, 3	ІБ
Умови			
1. Новий розмір упаковки повинен відповідати дозуванню і тривалості лікування відповідно до затвердженої короткої характеристики та інструкції для медичного застосування лікарського засобу. 2. Первинний пакувальний матеріал не змінився. 3. Розмір(-и) упаковки, який(-і) залишився(-лись) відповідає рекомендаціям щодо дозування та тривалості лікування відповідно до затверджених короткої характеристики та інструкції для медичного застосування лікарського засобу.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).			

2. Обґрунтування нового/незміненого розміру упаковки та підтвердження, що новий/незмінений розмір упаковки відповідає схемі дозування та тривалості лікування, затвердженим у короткій характеристиці лікарського засобу.

3. Заява, що дослідження стабільності будуть проводитись відповідно до *Настанови* або *Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів* (чинне видання), якщо показники стабільності будуть змінені. Дані мають бути представлені в Центр лише у разі невідповідності специфікаціям (з відповідною пропозицією).

Примітка до пункту Б.П.г.5. підпунктів в) та г). Будь-які зміни у силі дії лікарського засобу потребують подання заяви на реєстрацію.

Б.П.г.6. Зміна будь-якої частини матеріалу первинної упаковки, що не контактує з готовим лікарським засобом (наприклад, колір кришечок з контролем першого відкриття, колір кодових кілець на ампулах, контейнера для голок (різні види пластмаси))	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) зміна, яка впливає на коротку характеристику лікарського засобу	1	1	ІА_{нп}
б) зміна, яка не впливає на коротку характеристику лікарського засобу	1	1	ІА
Умови			
1. Зміна не стосується тієї частини пакувального матеріалу, яка б могла вплинути на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).			

Б.П.г.7. Зміна постачальника пакувальних матеріалів або комплектуючих (якщо зазначено в досьє)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) вилучення постачальника	1	1	ІА
б) заміна або додавання постачальника	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	ІА
в) будь-яка зміна постачальника спейсерів для дозованих інгаляторів			ІІ
Умови			
1. Жодних вилучень у компонентах упаковки або комплектуючих не відбулося.			

2. Кількісний та якісний склад пакувального матеріалу/комплектуючих та проектні специфікації не змінилися.
3. Специфікації та методи контролю якості принаймні ідентичні.
4. Метод та умови стерилізації залишаються незмінними (за необхідності).

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Для комплектуючих для лікарських засобів – підтвердження CE-маркування (сертифікат CE) або висновок, виданий МОЗ України, про безпеку комплектуючих.
3. Порівняльна таблиця затвердженої та запропонованої специфікацій, якщо необхідно.

Примітка. CE-маркування (CE-marking) – скорочення від *Conformit Europeane* (Європейська відповідність) – особливий знак, який наноситься на виріб, і засвідчує, що цей виріб відповідає основним вимогам Європейських Директив і що він пройшов процедуру оцінки відповідності Директивам. Маркування «CE» вказує на те, що виріб є безпечним для здоров'я людини, а також для навколишнього середовища.

Б.ІІ.д) Стабільність

Б.ІІ.д.1. Зміна у термінах придатності або умовах зберігання готового лікарського засобу:	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) зменшення терміну придатності готового лікарського засобу:			
1. для торгової упаковки	1	1, 2, 3	ІА _{нп}
2. після першого розкриття	1	1, 2, 3	ІА _{нп}
3. після розчинення або відновлення	1	1, 2, 3	ІА _{нп}
б) збільшення терміну придатності готового лікарського засобу:			
1. для торгової упаковки (підтверджується даними реального часу)		1, 2, 3	ІБ
2. після першого розкриття (підтверджується даними реального часу)		1, 2, 3	ІБ
3. після розчинення або відновлення (підтверджується даними реального часу)		1, 2, 3	ІБ
4. збільшення терміну придатності на основі екстраполяції результатів дослідження стабільності, проведених не у відповідності з вимогами			ІІ

Настанови або Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів (*)			
5. збільшення терміну придатності лікарського засобу біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень стабільності, проведених відповідно до затвердженого протоколу		1, 2, 3	ІБ
в) зміна в умовах зберігання лікарського засобу біологічного походження, якщо дослідження стабільності були проведені не у відповідності до затвердженого протоколу			ІІ
г) зміна в умовах зберігання готового лікарського засобу або після розчинення/відновлення		1, 2, 3	ІБ
г) зміна у затвердженому протоколі стабільності	1, 2	1, 4	ІА
Умови			
1. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або пересторогами щодо стабільності. 2. Зміна не стосується розширення критеріїв прийнятності для параметрів, вилучення параметрів щодо вивчення стабільності або зниження частоти випробування.			
Документація			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє повинні містити результати досліджень стабільності у реальному часі (що включають повний термін придатності), проведених відповідно до <i>Настанови або Керівних принципів щодо дослідження стабільності лікарських засобів</i> (чинне видання) принаймні на двох дослідно-промислових серіях¹ готового лікарського засобу у затвердженій упаковці та/або після першого розкриття, або відновлення (за необхідності). За потреби мають бути включені результати мікробіологічних досліджень. 2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці. 3. Копія затвердженої специфікації наприкінці терміну придатності готового лікарського засобу та, якщо необхідно, специфікації на лікарський засіб після розчинення/відновлення або першого розкриття.			
¹дослідно-промислова серія може бути прийнята із зобов'язанням підтвердити термін придатності на промисловій серії.			

(*) Екстраполяція не застосовується до лікарських засобів біологічного/імунологічного походження.

Б.П.е) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління змінами

Б.П.е.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для готового лікарського засобу (за винятком лікарських засобів біологічного походження) щодо	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) одного або більше елементів виробничого процесу готового лікарського засобу, включаючи контроль в процесі виробництва та/або випробування		1, 2, 3	II
б) методів випробувань для допоміжних речовин/проміжних продуктів та/або готового лікарського засобу		1, 2, 3	II
Умови			
1. Результати досліджень розробки лікарського засобу або виробничого процесу (включаючи дослідження оцінки ризику та багатомірні дослідження, якщо необхідно), які демонструють, що функціональна взаємодія властивостей матеріалу та параметрів процесу, які можуть впливати на критичні характеристики якості готового лікарського засобу, була досягнута. 2. Опис проектного простору у формі таблиці, включаючи змінні (властивості матеріалу та параметри процесу, якщо необхідно) та їх запропоновані діапазони. 3. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є.			

Б.П.е.2. Внесення змін після затвердження протоколу управління змінами для готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
		1, 2, 3	II
Документація			
1. Детальний опис запропонованої зміни. 2. Протокол управління змінами для готового лікарського засобу. 3. Зміна до відповідного розділу(ів) дос'є.			

Б.П.е.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для готового лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1, 2	ІА_{нп}
Умови			
1. Вилучення не спричинено непередбаченими обставинами або результатами випробувань, що виходять за межі специфікацій під час внесення зміни, описаної у протоколі, та не має будь-якого впливу на інформацію у затвердженому досьє.			
Документація			
1. Обґрунтування запропонованого вилучення.			
2. Зміна до відповідного розділу(-ів) реєстраційного досьє.			

Б.П.е.4. Зміни до затвердженого протоколу управління змінами	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) значні зміни до затвердженого протоколу управління змінами			ІІ
б) незначні зміни до затвердженого протоколу управління змінами, які не змінюють стратегію, що визначена у протоколі		1	ІБ
Документація			
1. Заява про те, що будь-яка зміна повинна бути в рамках діапазону затверджених меж. Додатково заява про те, що оцінка порівняльності не вимагається для біологічних/імунологічних лікарських засобів.			

Б.П.е.5 Внесення змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління змінами	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) внесення змін не вимагає будь-яких подальших підтверджувальних даних	1	1, 2, 4	ІА_{нп}
б) внесення зміни вимагає подальших підтверджувальних даних		1, 2, 3, 4	ІБ
в) внесення зміни для біологічного/імунологічного лікарського засобу		1, 2, 3, 4, 5	ІБ

Умови

1. Запропонована зміна була впроваджена повністю відповідно до затвердженого протоколу управління змінами, який вимагає негайного повідомлення після її застосування

Документація

1. Посилання на затверджений протокол управління змінами.
2. Заява про те, що зміна відповідає затвердженому протоколу управління змінами та що результати дослідження відповідають критеріям прийнятності, які вказані у протоколі. Додатково заява про те, що оцінка порівнянності не вимагається для біологічних/імунологічних лікарських засобів.
3. Результати досліджень, які проведені відповідно до затвердженого протоколу управління змінами.
4. Зміна до відповідного розділу(-ів) досьє.
5. Копія затверджених специфікацій на готовий лікарський засіб.

Б.П.є. Безпека сторонніх агентів**Б. П.є.1 Оновлення інформації «Оцінка безпеки сторонніх агентів» (розділ 3.2.A.2)**

**Умови,
які
мають
бути
виконані**

**Документи,
які мають
бути
представ-
лені**

**Тип
зміни**

**а) етапи виробництва, які досліджуються
вперше щодо одного або більше
сторонніх агентів**

П

**б) заміна застарілих досліджень,
пов'язаних з етапами виробництва та
сторонніми агентами, про які вже
повідомлялося в досьє**

1. зі зміною оцінки ризику

П

2. без зміни оцінки ризику

1, 2, 3

ІБ

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи нові дослідження здатності інактивувати сторонні агенти на етапах виробництва.
2. Обґрунтування того, що дослідження не змінюють оцінку ризику.
3. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (якщо необхідно).

Б.ІІІ. СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ/ГЕ-СЕРТИФІКАТ

ВІДПОВІДНОСТІ ЄВРОПЕЙСЬКІЙ ФАРМАКОПЕЇ/МОНОГРАФІЇ			
Б.ІІІ.1. Подання нового або оновленого сертифіката відповідності або вилучення сертифіката відповідності Європейській фармакопеї: для АФІ; для вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, що використовуються у виробництві АФІ; для допоміжної речовини	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) сертифікат відповідності Європейській фармакопеї			
1. новий сертифікат від вже затвердженого виробника	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	ІА_{нп}
2. оновлений сертифікат від вже затвердженого виробника	1, 2, 3, 4, 6	1, 2, 3, 4, 5	ІА
3. новий сертифікат від нового виробника (заміна або доповнення)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	ІА_{нп}
4. вилучення сертифікатів (за наявності мультиплетного сертифікату на матеріал)	8	3	ІА
5. новий сертифікат на нестерильну активну АФІ, яка буде використовуватися для виробництва стерильного лікарського засобу, якщо вода використовується на останніх етапах синтезу та матеріал не вільний від бактеріальних ендотоксинів		1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ
б) ГЕ-сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для АФІ/вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту або допоміжної речовини			
1. новий сертифікат для АФІ від нового або вже затвердженого виробника	3, 5, 9	1, 2, 3, 4, 5	ІА_{нп}
2. новий сертифікат для вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту або допоміжної речовини від нового або вже затвердженого виробника	3, 7	1, 2, 3, 4, 5	ІА
3. оновлений сертифікат від вже затвердженого виробника	9	1, 2, 3, 4, 5	ІА

4. вилучення сертифікатів (у випадку наявності мультиплетного сертифіката на матеріал)	8	3	IA
5. новий/оновлений сертифікат від вже затвердженого/нового виробника, що використовує матеріали людського або тваринного походження, для яких вимагається оцінка ризику щодо потенційного забруднення сторонніми агентами			II

Умови

1. Специфікації при випуску та наприкінці терміну придатності готового лікарського засобу залишаються незмінними.
2. Незмінні (за винятком звуження) додаткові (до Європейської фармакопеї) специфікації щодо домішок (за винятком залишкових розчинників, за умови, що вони відповідають *Керівним принципам* ІСН) та відповідні вимоги до продукту (наприклад, профілі розміру часток, поліморфна форма), якщо необхідно.
3. Виробничий процес АФІ, вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту не включає використання матеріалу людського або тваринного походження, для якого проводиться оцінка даних щодо вірусної безпеки.
4. Тільки для АФІ необхідно проводити дослідження безпосередньо перед використанням, якщо період повторного випробування не включений до сертифіката відповідності Європейській фармакопеї або якщо дані щодо періодичності повторного випробування ще не представлені у досьє.
5. АФІ/вихідний матеріал/реагент/проміжний продукт/допоміжна речовина нестерильні.
6. Для рослинних АФІ: шлях виробництва, фізична форма, екстрагент та співвідношення екстрагент/кінцевий екстракт повинні залишатися незмінними.
7. Якщо желатин тваринного походження буде використовуватися в лікарському засобі для парентерального введення, він повинен вироблятися лише згідно з відповідними вимогами країни походження.
8. Принаймні один виробник для тієї ж АФІ залишається у досьє.
9. Якщо нестерильний АФІ буде використовуватися для виробництва стерильного лікарського засобу, то відповідно до сертифікату відповідності Європейській фармакопеї вода не використовується на останніх етапах синтезу, або якщо вода використовується, то АФІ має також заявлятися як вільний від бактеріальних ендотоксинів.

Документація

1. Копія затвердженого (оновленого) сертифіката відповідності Європейській фармакопеї.
2. У випадку додавання виробничої дільниці у заяві мають бути чітко визначені «затверджений» та «запропонований» виробники, як зазначено в розділі 2.5 форми заяви для державної реєстрації лікарського засобу.
3. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
4. Якщо необхідно, документ, в якому представлена інформація про будь-які матеріали, що підлягають оцінці вірусної безпеки відповідно до Керівництва з мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами, включаючи ті, що використовуються при виробництві АФІ/допоміжної речовини. Інформація повинна містити таке: назва виробника, види та тканини тварин, з яких було отримано матеріал, країна-постачальник тваринної сировини, її використання та попередній дозвіл.
5. Якщо необхідно, для АФІ – заява від кваліфікованої особи (КО) кожного з власників ліцензії на виробництво, які перелічені у заяві на внесення змін, які використовують АФІ як вихідний матеріал, та заява КО кожного з власників ліцензії на виробництво, які перелічені у заяві як відповідальні за випуск серії. Ці заяви повинні підтверджувати, що виробник(-и) АФІ, зазначений(-і) у заяві, діє відповідно до керівних принципів з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Узагальнена заява може бути прийнятною за певних умов (див. *примітку до п. Б.ІІ.б.1*). Виробництво проміжних продуктів також вимагає заяви КО, оскільки будь-які зміни до сертифікатів на АФІ та проміжні продукти пов'язані, заява КО надається лише у тому випадку, якщо порівняно з діючим сертифікатом є зміна у затвердженому переліку виробничих дільниць.
6. Підтвердження відповідності води, яка застосовується на кінцевих етапах синтезу АФІ, вимогам до якості води для фармацевтичного використання.

Б.ІІ.2. Зміни, пов'язані з необхідністю приведення у відповідність до монографії ДФУ або Європейської фармакопеї, або іншої національної фармакопеї держави ЄС	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) зміна у специфікації нефармакопейної АФІ для приведення у відповідність до вимог ДФУ або Європейської фармакопеї, або іншої національної фармакопеї держави ЄС			
1. АФІ	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	ІА_{нп}
2. допоміжна речовина/вихідний	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	ІА

матеріал для виробництва АФІ			
б) зміна у специфікаціях, пов'язана зі змінами в ДФУ або Європейській фармакопеї, або іншій національній фармакопеї держави ЄС	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	ІА
в) зміна у специфікаціях, пов'язана із заміною вимог монографії ДФУ або іншої національної фармакопеї держави ЄС на вимоги монографії Європейської фармакопеї	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	ІА

Умови

1. Зміна вноситься виключно для приведення у відповідність до вимог фармакопеї. Усі тести у специфікації після внесення зміни повинні відповідати фармакопейним вимогам, за винятком будь-яких додаткових тестів.
2. Додаткові до фармакопейних специфікації щодо характеристик продукту залишаються незмінними (наприклад, профіль розміру часток, поліморфна форма або, наприклад, біопроби, агреганти).
3. Жодних значних змін у якісних та кількісних показниках профілю домішок не відбулося, якщо специфікації не звужені.
4. Додаткова валідація нового або незміненого фармакопейного методу не потрібна.
5. Для рослинних АФІ: метод виробництва, фізична форма, екстрагент та співвідношення екстрагент/кінцевий екстракт повинні залишатися незмінними.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та оновленої специфікацій.
3. Дані аналізу (у формі таблиці порівнянь) для двох промислових серій відповідного АФІ за всіма показниками нової специфікації та додатково, якщо необхідно, порівняльні дані профілю розчинення готового лікарського засобу, принаймні, на одній дослідно-промисловій серії. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними порівняльні дані щодо розпадання.
4. Дані, які підтверджують придатність монографії для контролю АФІ, наприклад порівняння потенційних домішок із зазначеними у примітці до монографії.

Примітка. Немає необхідності повідомляти компетентні органи про приведення у відповідність до оновленої монографії ДФУ, Європейської фармакопеї або національної фармакопеї держави ЄС у разі, якщо надається посилання на «діючу редакцію» у досьє

zareestrovanoogo likarskogo zasobu.

Б.ІV. МЕДИЧНІ ПРИСТРОЇ

Б.ІV.1. Зміна пристроїв для вимірювання дози або введення лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) додавання або заміна пристрою, який не є невід'ємною частиною первинної упаковки			
1. пристрій, який має СЕ-маркування	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 4	ІА _{нп}
2. спейсер для дозованих інгаляторів або інші пристрої, які можуть мати значний вплив на доставку АФІ у лікарській формі (наприклад, небулайзер)			ІІ
б) вилучення пристрою	4	1, 5	ІА _{нп}
в) додавання або заміна пристрою, який є невід'ємною частиною первинної упаковки			ІІ

Умови

1. Запропонований пристрій для вимірювання дози повинен точно видавати необхідну дозу препарату згідно з затвердженим дозуванням. Необхідно надати результати відповідних досліджень.
2. Новий пристрій повинен бути сумісним з лікарським засобом.
3. Зміни не повинні призвести до суттєвих виправлень у короткій характеристиці лікарського засобу, інструкції для медичного застосування та тексті маркування.
4. Лікарський засіб, як і раніше, демонструє відтворюваність дози.
5. Медичний пристрій не використовується як розчинник для лікарського засобу.
6. Якщо запланована функція дозування, СЕ-маркування повинно включати функцію дозування.

Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи опис, детальне зображення та склад матеріалу пристрою, та постачальника (за необхідності), оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

2. Підтвердження СЕ-маркування, та якщо запланована функція дозування, підтвердження СЕ-маркування повинно також включати 4-значний цифровий номер повідомленого органу або відповідний висновок МОЗ України про безпеку пристрою для застосування з лікарським засобом.

3. Дані, які підтверджують безпеку, точність дозування та сумісність матеріалу пристрою та лікарського засобу.

4. Зразки нового пристрою (за потреби).

5. Обґрунтування виключення пристрою.

Примітка до п. Б.IV.1.в. Для будь-якої зміни, що призводить до нової лікарської форми, подається заява на зміни, що потребують нової реєстрації.

Б.V. ЗМІНИ ДО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ ВНАСЛІДОК ІНШИХ РЕГУЛЯТОРНИХ ПРОЦЕДУР

Б.V.a) ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)

Б.V.a.1 Включення нового, оновленого або зміненого мастер-файла на плазму у реєстраційне досьє на лікарський засіб (процедура 2-го етапу для ПМФ)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) первинне включення нового мастер-файла на плазму, що впливає на властивості готового лікарського засобу			II
б) первинне включення нового мастер-файла на плазму, що не впливає на властивості готового лікарського засобу		1, 2, 3, 4	IB
в) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу		1, 2, 3, 4	IB
г) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу	1	1, 2, 3, 4	IA_{нп}

Умови

1. Оновлений або змінений ПМФ отримав сертифікат відповідності.

Документація

1. Заява, що сертифікат відповідності на ПМФ та звіт про проведену оцінку цілком придатні для реєстрації лікарського засобу, власник ПМФ надав

сертифікат відповідності, звіт про оцінку та мастер-файл на плазму заявнику (коли заявник не являється власником ПМФ), сертифікат відповідності та звіт про оцінку заміщають документацію на попередній ПМФ для даного реєстраційного посвідчення.

2. Сертифікат відповідності та звіт про оцінку.

3. Експертний висновок, що дає стислий опис усіх змін, які внесені до сертифікованого ПМФ, та оцінює їх потенційний вплив на готовий лікарський засіб, включаючи оцінки специфічного ризику.

4. Форма заяви на внесення змін повинна чітко визначати «затверджений» та «запропонований» сертифікат відповідності на ПМФ (номер коду) у реєстраційному досьє на готовий лікарський засіб. У формі заяви на внесення зміни потрібно чітко вказувати також всі інші ПМФ, на які посилається заявник, навіть якщо вони не є предметом заяви (за необхідності).

Б.V.a.2. Включення нового, оновленого або зміненого загального файлу на вакцинний антиген у реєстраційне досьє на готовий лікарський засіб (процедура 2-го етапу для ВАЗФ)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) первинне включення нового загального файлу на вакцинний антиген			П
б) включення оновленого або зміненого загального файлу на вакцинний антиген для виготовлення вакцини, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу		1, 2, 3, 4	ІБ
в) включення оновленого або зміненого загального файлу на вакцинний антиген, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу	1	1, 2, 3, 4	ІА_{нп}
Умови			
1. Оновлений або змінений загальний файл на вакцинний антиген отримав сертифікат відповідності			
Документація			
1. Заява, що сертифікат відповідності та звіт про поведену оцінку ВАЗФ цілком придатні для реєстрації препарату, власник ВАЗФ надав сертифікат відповідності, звіт про оцінку та загальний файл на вакцинний антиген заявнику (коли заявник не є власником ВАЗФ), сертифікат та звіт про оцінку заміщають документацію попереднього ВАЗФ для цього реєстраційного			

досьє.

2. Сертифікат відповідності та звіт про оцінку.

3. Експертний висновок, що дає стислий опис усіх змін, внесених до сертифікованого ВАЗФ, та оцінює їх потенційний вплив на готові лікарські засоби, включаючи оцінку специфічного ризику для препарату.

4. Форма заяви на внесення зміни має чітко визначити «затверджений» та «запропонований» сертифікат відповідності на ВАЗФ (номер коду) у реєстраційному досьє. Форма заяви на внесення зміни має чітко перелічувати також всі інші ВАЗФ, на які посилається заявник, навіть, якщо вони не є предметом заяви (за необхідності).

В. ЗМІНИ ЩОДО БЕЗПЕКИ, ЕФЕКТИВНОСТІ, ФАРМАКОНАГЛЯДУ

В.І.1. Зміна(-и) у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування або інструкції для медичного застосування для лікарського засобу, ліцензованого у ЄС за процедурою взаємного визнання	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) лікарський засіб входить до сфери дії процедури взаємного визнання	1	1, 2, 3	ІА_{нп}
б) лікарський засіб не входить до сфери дії процедури взаємного визнання, але зміна вноситься як результат процедури і від власника торгової ліцензії не вимагається надання жодних нових додаткових даних		1, 2, 3	ІБ
в) лікарський засіб не входить до сфери дії процедури взаємного визнання, але зміна вноситься як результат процедури і власник торгової ліцензії надає нові додаткові дані		1, 3	ІІ

Умови

1. Зміна вноситься на вимогу регуляторного органу, та не вимагає надання додаткової інформації та/або подальшої оцінки.

Документація

1. Посилання на відповідне рішення регуляторного органу, а також коротка характеристика лікарського засобу; запропонований текст маркування та інструкція для медичного застосування.

2. Заява про те, що усі розділи запропонованих короткої характеристики лікарського засобу; інструкції для медичного застосування та тексту маркування відповідають за усіма розділами тим, що додаються до рішення регуляторного органу.

3. Оновлені коротку характеристику лікарського засобу; інструкцію для медичного застосування та текст маркування.

В.І.2. Зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після внесення тієї ж зміни на референтний препарат	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) зміна не потребує надання жодних нових додаткових даних		1, 2	ІБ
б) зміна, яку необхідно в подальшому обґрунтувати новими додатковими даними (наприклад, порівнянність біологічних лікарських препаратів)			ІІ
Документація			
1. Запит національного компетентного уповноваженого органу та/або рішення МОЗ України (за необхідності). 2. Оновлені коротка характеристика лікарського засобу; інструкцію для медичного застосування та текст маркування.			

В.І.3 Зміна у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування на підставі регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу або досліджень з безпеки застосування лікарського засобу в післяреєстраційний період, або як результат оцінки звіту з досліджень, проведених відповідно до плану педіатричних досліджень (PIR)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) зміна узгоджена з компетентним уповноваженим органом	1	1, 2	ІА_{нп}
б) зміна потребує подальшого обґрунтування новими додатковими даними		2	ІІ
Умови			
1. Зміна вноситься на вимогу регуляторного органу та не вимагає надання додаткової інформації та/або подальшої оцінки.			
Документація			
1. Посилання на відповідне рішення регуляторного органу. 2. Оновлені коротка характеристика лікарського засобу; інструкція для			

медичного застосування та текст маркування.

В.І.4. Зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування у зв'язку із новими даними з якості, доклінічними, клінічними даними та даними з фармаконагляду	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
			П
<i>Примітка. Ця зміна не застосовується за умови, якщо нові дані були надані під час внесення змін, зазначених у п. В.І.13. У такому випадку зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного вносяться відповідно до п. В.І.13.</i>			

В.І.5. Зміна у правовому статусі лікарського засобу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) для генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після зміни затвердженого правового статусу референтного препарату		1, 2	ІБ
б) усі інші зміни правового статусу			П
Документація			
1. Обґрунтування внесення змін з наданням документації, яка підтверджує зміну правового статусу референтного лікарського засобу (наприклад, посилання на відповідне рішення Комісії). 2. Оновлені коротка характеристика лікарського засобу; інструкція для медичного застосування та текст маркування.			

В.І.6. Зміни у терапевтичних показаннях	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) додавання нового терапевтичного показання або зміна у затвердженому показанні			П
б) вилучення терапевтичного показання			ІБ
<i>Примітка. Якщо додавання або зміна у терапевтичному показанні вноситься у результаті процедури взаємного посилання або для генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після внесення тієї ж зміни на референтний лікарський препарат, то зміни, зазначені у п. В.І.1 та В.І.2 застосовуються відповідно.</i>			

В.І.7. Вилучення	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) лікарська форма		1, 2	ІБ
б) сила дії		1, 2	ІБ
Документація			
1. Заява про те, що лікарські форми та сила дії лікарського засобу, які залишилися, відповідають указанням з дозування та тривалості лікування, як вказано в короткій характеристиці лікарського засобу та інструкції для медичного застосування. 2. Оновлені коротка характеристика лікарського засобу; інструкція для медичного застосування та текст маркування.			
<i>Примітка. У випадках, якщо на цю лікарську форму або силу дії отримано реєстраційне посвідчення, яке відрізняється від реєстраційного посвідчення на інші лікарські форми або сили дії, їх вилучення не буде зміною, а буде анулюванням реєстраційного посвідчення.</i>			

В.І.8. Введення або зміни до узагальнених даних про систему фармаконагляду	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) введення узагальнених даних про систему фармаконагляду, зміна уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду; контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду (включаючи контактні дані), та/або зміни у розміщенні мастер-файла системи фармаконагляду		1, 2	ІА_{нп}
Документація			
1. Узагальнені дані про систему фармаконагляду або оновлення відповідних елементів (якщо необхідно): - доказ того, що заявник має у своєму розпорядженні уповноважену особу, відповідальну за здійснення фармаконагляду, та/або контактну особу з			

фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та положення, підписане заявником, що він має необхідні ресурси для виконання завдань та зобов'язань щодо фармаконагляду в Україні, відповідно до законодавства;

- контактні дані уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, а також адреса, де здійснюється діяльність з фармаконагляду;

- місцезнаходження майстер-файлу системи фармаконагляду (де зберігається майстер-файл системи фармаконагляду).

2. Номер майстер-файлу системи фармаконагляду, якщо наявний.

Примітка. Ця зміна стосується ведення майстер-файлу незалежно від того, чи містять реєстраційні матеріали детальний опис системи фармаконагляду (DDPS).

В.І.9. Зміна(-и) до існуючої системи фармаконагляду, як описано у детальному описі системи фармаконагляду (DDPS)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) зміна уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду та/або контактних даних, та/або процедури підтримки	1	1	ІА_{нп}
б) зміна(-и) до бази даних з безпеки та/або основних контрактних домовленостей для виконання вимог з фармаконагляду, та/або зміна дільниці, де здійснюється діяльність з фармаконагляду	1, 2, 3	1	ІА_{нп}
в) інша зміна(-и) до детального опису системи фармаконагляду, що не впливає на функціонування системи фармаконагляду (наприклад, зміна розташування основного місця зберігання/архіву, адміністративні	1	1	ІА

зміни)			
г) зміна(-и) до детального опису системи фармаконагляду після оцінки того ж детального опису системи фармаконагляду відносно іншого лікарського засобу того ж власника реєстраційного посвідчення	4	1, 2	ІА_{нп}
Умови			
1. Система фармаконагляду залишається незмінною. 2. Система бази даних була валідована (якщо необхідно). 3. Перенесення даних з інших систем баз даних було валідовано (якщо необхідно). 4. Такі ж зміни до системи фармаконагляду введені для всіх лікарських засобів того ж заявника (така ж кінцева версія опису системи фармаконагляду).			
Документація			
1. Остання версія детального опису системи фармаконагляду та, якщо необхідно, остання версія спеціального додатка про препарат, що повинна включати зміни уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду: а) резюме нової уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду; б) доказ реєстрації уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду в базі Eudravigilance (за наявності); в) нове положення про власника реєстраційного посвідчення та уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, відносно їх наявності та ресурси щодо повідомлень про побічні реакції, які підписують нова уповноважена особа, відповідальна за здійснення фармаконагляду, та/або нова контактна особа з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від нової уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та власник реєстраційного посвідчення і відображають будь-які інші наступні зміни, наприклад, до організаційної схеми.			

Якщо уповноважена особа, відповідальна за здійснення фармаконагляду; контактна особа з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або її/їх контактні дані не включені до детального опису системи фармаконагляду або детального опису системи фармаконагляду не існує, подання переглянутої версії детального опису системи фармаконагляду не вимагається та повинна подаватися лише форма заяви.

2. Посилання на заяву/процедуру та препарат, до яких була внесена зміна(и)

Примітка до пункту В.1.9. Включає зміни у існуючу систему фармаконагляду лікарських засобів, яка ще не ввела мастер-файл системи фармаконагляду.

Примітка до пункту В.1.9.2). Оцінка поданого детального опису системи фармаконагляду як частини нової заяви на отримання реєстраційного посвідчення/розширення/зміну може викликати зміни на вимогу національного компетентного органу у цьому детальному описі системи фармаконагляду. Якщо це відбудеться, ту ж зміну(-и) можуть внести до детального опису системи фармаконагляду до інших реєстраційних посвідчень того ж власника реєстраційного посвідчення шляхом подання (згрупованої) заяви на внесення зміни типу ІА.

В.1.10. Зміна в частоті та/або датах подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1, 2	ІА_{пп}
Умови			
1. Зміна в частоті та/або датах подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки погоджена з національним компетентним органом.			
Документація			
1. Посилання на погодження компетентним органом змін в частоті та/або датах подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів.			
2. Переглянута частота та/або дата подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів.			
<i>Примітка.</i> Ця зміна застосовується лише, якщо періодичність подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки відрізняється від періодичності подання, визначеної законодавством України.			

В.1.11. Внесення або зміна(-и) до зобов'язань та умов видачі реєстраційного посвідчення, включаючи План	Умови, які мають	Документи, які мають бути	Тип зміни
--	-------------------------	----------------------------------	------------------

управління ризиками	бути виконані	представлені	
а) застосування тексту, який погоджений компетентним органом	1	1, 2	IA_{нп}
б) застосування змін(-и), яка вимагає подальшого обґрунтування новими додатковим даними, які мають надаватися компетентним органом, оскільки вимагається суттєва оцінка компетентним органом*			II
Умови			
1. Зміна вводить дію, яка вимагається компетентним органом та не вимагає подання додаткової інформації та/або подальшої оцінки.			
Документація			
1. Посилання на відповідне рішення компетентного органу.			
2. Оновлений відповідний розділ матеріалів реєстраційного дос'є.			
<i>Примітка. Ця зміна застосовується до умов та/або зобов'язань при видачі реєстраційного посвідчення, а також плану управління ризиками та умов та/або зобов'язань при видачі реєстраційних посвідчень при виняткових обставинах, та реєстраційного посвідчення, виданого за умови.</i>			
<i>(*) Введення плану управління ризиками, що вимагається компетентним органом, завжди вимагає значної оцінки.</i>			

В.1.12. Включення або виключення чорного символу та пояснювальних положень для лікарських засобів з переліку лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1, 2	IA_{нп}
Умови			
1. Лікарський засіб включений або виключений з переліку лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу (якщо необхідно).			
Документація			
1. Додайте до супровідного листа заяви про внесення зміни: посилання на перелік лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу.			
2. Переглянута інформація про лікарський засіб.			
<i>Примітка. Ця зміна застосовується у випадках, коли включення або виключення чорного символу та пояснювального положення не є частиною іншої регуляторної процедури (наприклад, процедури поновлення або внесення зміни, що впливає на інформацію про препарат).</i>			

В.1.13. Інші зміни, що не ввійшли у цей розділ, які включають подання	Умови, які	Документи, які мають	Тип зміни
--	-------------------	-----------------------------	------------------

результатів досліджень до компетентного органу*	мають бути виконані	бути представлені	
			П
<i>Примітка.</i> У випадках, коли оцінка компетентним органом наданих даних потребує зміни в інструкції для медичного застосування, короткій характеристиці препарату або маркуванні, відповідна зміна в інструкції для медичного застосування, короткій характеристиці препарату або маркуванні входить у процедуру внесення зміни.			
(*) Ця зміна не застосовується до змін, які можуть розглядатися як тип ІВ згідно з будь-яким розділом цього додатку.			

Г. ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)			
Г.1. Зміна назви та/або адреси власника ВАЗФ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1	ІА_{нп}
Умови			
1. Власником ВАЗФ повинна залишатися одна й та сама юридична особа.			
Документація			
1. Офіційний документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нову назву та/або нову адресу власника ВАЗФ.			

Г.2. Зміна назви та/або адреси власника ПМФ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1	ІА_{нп}
Умови			
1. Власником ПМФ повинна залишатися одна й та сама юридична особа.			
Документація			
1. Офіційний документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нову назву та/або нову адресу власника ПМФ.			

Г.3. Зміна або передача власності на ПМФ від затвердженого власника новому власнику ПМФ (а саме іншій юридичній особі)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
		1, 2, 3, 4, 5, 6	ІА_{нп}

Документація

1. Документ, який містить персональні дані (назву та адресу) затвердженого власника ПМФ, а також персональні дані особи, якій повинна бути передана власність на ПМФ, разом з запропонованою датою підписання передачі права власності обома компаніями/сторонами.
2. Копія останньої сторінки сертифіката на ПМФ (сертифікат відповідності EMEA).
3. Обґрунтування утворення нового власника (витяг з торгового (комерційного) реєстру, його переклад на англійську мову та українську мови), підписане обома компаніями/сторонами.
4. Підтвердження передачі повного комплексу документації на ПМФ з моменту його первинної оцінки правонаступнику, підписане обома компаніями/сторонами.
5. Доручення, у якому зазначено контактні дані особи, відповідальної за взаємозв'язок між компетентними органами та власником ПМФ, підписане правонаступником (новим власником).
6. Лист-підтвердження про виконання всіх зобов'язань, які залишились не виконаними від попереднього власника (якщо такі є), підписаний правонаступником (новим власником).

Г.4. Зміна назви та/або адреси установи крові, включаючи центр забору крові/плазми	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1,2	1, 2, 3	ІА
Умови			
1. Така установа крові повинна залишатися тією ж самою юридичною особою. 2. Така зміна повинна бути адміністративною (наприклад об'єднання, передача повноважень); зміна назви установи крові/центру забору крові, за умови, що установи залишились тими ж самими.			
Документація			
1. Підписана заява про те, що така зміна не спричиняє зміну системи якості в межах установ крові. 2. Підписана заява про те, що перелік установ крові залишається незмінним. 3. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

Г.5. Заміна або додавання нового центру забору крові/плазми, які зазначені у ПМФ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
		1, 2, 3	ІБ
Документація			
1. Епідеміологічні дані щодо вірусних маркерів, пов'язані з центрами забору крові/плазми, за останні 3 роки. Для нових установ крові або у випадку, коли такі дані ще не доступні, надається заява про те, що епідеміологічні дані будуть представлені під час наступного щорічного їх оновлення. 2. Підтвердження, що центр крові на цей момент працює в тих самих умовах, що зазначені у стандартному контракті, укладеному між установою крові та власником ПМФ. 3. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

Г.6. Вилучення або зміна статусу (робочий/ неробочий) установи/центру, яка займається забором крові/плазми або аналізом зразків донорської крові та пулів плазми	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1, 2	1	ІА
Умови			
1. Підстави для вилучення або зміни статусу установи не повинні бути пов'язані з питаннями GMP. 2. Такі установи/центри повинні дотримуватись вимог законодавства щодо перевірок у разі зміни статусу з неробочого на робочий.			
Документація			
1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

Г.7. Додавання нової установи забору крові, яка не зазначена у ПМФ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
			ІІ

Г.8. Заміна або додавання установи, яка здійснює аналіз зразків донорської крові та/або пулів плазми, у складі установи крові, зазначеної у ПМФ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни

		1, 2	ІБ
Документація			
1. Заява про те, що аналіз здійснюється за тією ж СОП та/або методами, які вже були затверджені. 2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

Г.9. Додавання нової установи, яка здійснює аналіз зразків донорської крові та/або пулів плазми, не зазначеної у ПМФ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
			ІІ

Г.10. Заміна або додавання нової установи або центру крові, в якій здійснюється зберігання плазми	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
		1, 2	ІБ
Документація			
1. Заява про те, що зберігання плазми здійснюється за тією ж СОП, яка вже була затверджена. 2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

Г.11. Вилучення установи або центру крові, в якій здійснюється зберігання плазми	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1	ІА
Умови			
1. Підстави для вилучення не повинні бути пов'язані з питаннями GMP.			
Документація			
1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

Г.12. Заміна або додавання організації, яка здійснює транспортування плазми	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
		1	ІБ
Документація			

1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, що містять перелік всіх установ крові, які користуються послугами цієї транспортної організації, резюме щодо системи на місцях для забезпечення належних умов транспортування (час, температура, дотримання вимог GMP), а також підтвердження того, що умови транспортування будуть валідовані.

Г.13. Вилучення організації, яка здійснює транспортування плазми	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1	IA
Умови			
1. Підстави для вилучення не повинні бути пов'язані з питаннями GMP.			
Документація			
1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

Г.14. Додавання тестового набору, який має CE-маркування, для тестування окремих зразків донорської крові як нового тестового набору або заміни зазначеного у ПМФ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1, 2	IA
Умови			
1. Новий тестовий набір має CE-маркування.			
Документація			
1. Перелік організацій, де проводиться тестування з використанням тестового набору. 2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи оновлену інформацію щодо тестування відповідно до Керівництва з вимог до ПМФ.			

Г.15. Додавання тестового набору, який не має CE-маркування, для тестування окремих зразків донорської крові як нового тестового набору або заміни зазначеного у ПМФ	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) новий тестовий набір, який не був затверджений у ПМФ для тестування окремих зразків донорської крові у будь-якій установі крові			II
б) новий тестовий набір, який був		1, 2	IA

затверджений у ПМФ для тестування окремих зразків донорської крові у іншій установі крові			
Документація			
1. Перелік організацій, де проводиться тестування з використанням тестового набору, а також перелік організацій, де цей набір буде використовуватися. 2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи оновлену інформацію щодо тестування відповідно до Керівництва з вимог до ПМФ.			

Г.16. Зміна набору/методу, які використовуються для тестування пулів плазми (антитіла або антигени, або NAT-тестування (технологія ампліфікації нуклеїнових кислот))	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
			II

Г.17. Введення або подовження терміну інвентаризаційної процедури для зразків донорської крові	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
	1	1	IA

Умови

1. Інвентаризаційна процедура проводиться за більш суворими вимогами (наприклад, видача дозволу тільки після повторного тестування донорів).

Документація

1. Оновлені відповідні розділи ПМФ, включаючи обґрунтування щодо введення або подовження терміну інвентаризаційної процедури, установи, де застосовується процедура, а також зміни у процедурі прийняття рішень, у тому числі нові умови.

Г.18. Вилучення або скорочення терміну інвентаризаційної процедури для зразків донорської крові	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
		1	IB

Документація

1. Оновлені відповідні розділи ПМФ.

Г.19. Заміна або додавання контейнерів для крові (наприклад пляшки, пакети)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) нові контейнери для крові мають СЕ-маркування	1, 2	1	ІА
б) нові контейнери для крові не мають СЕ-маркування			ІІ
Умови			
1. Контейнер має СЕ-маркування. 2. Критерії щодо якості крові залишаються незмінними для контейнера.			
Документація			
1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи назву контейнера, виробника, специфікацію розчину антикоагулянта, підтвердження СЕ-маркування, а також назву установи крові, де використовується цей контейнер.			

Г.20. Зміни у зберіганні/транспортуванні	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
а) умови зберігання та/або транспортування	1	1	ІА
б) максимальний термін зберігання для плазми	1, 2	1	ІА
Умови			
1. Зміни повинні посилити умови зберігання та відповідати положенням монографії Європейської фармакопеї « <i>Людська плазма для фракціонування</i> ». 2. Максимальний термін зберігання коротший за попередній.			
Документація			
1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи детальний опис нових умов зберігання, дані з валідації умов зберігання/транспортування та назву установи крові, де впроваджується зміна (за необхідності).			

Г.21. Впровадження тестування на вірусні маркери за умови, що таке впровадження буде мати суттєвий вплив на оцінку вірусної безпеки	Умови, які мають бути	Документи, які мають бути представ-	Тип зміни
--	------------------------------	--	------------------

	виконані	лені	
			П

Г.22. Зміни у приготуванні пулів плазми (наприклад, метод приготування, розмір пулу, зберігання зразків пулів плазми)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
		1	ІБ
Документація			
1. Оновлені відповідні розділи ПМФ.			

Г.23. Зміни у заходах, які будуть вжиті, якщо ретроспективно буде встановлено, що зразки донорської крові необхідно виключити з процесу (ретроспективні дослідження)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути представлені	Тип зміни
			П

Додаток 24

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ЗМІНИ ВНЕСЕНО**Наказ Міністерства****охорони здоров'я України**

№ _____

Заявник, країна:**Виробник, країна:****ЗМІНИ****до інструкції для медичного застосування лікарського засобу****НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

лікарська форма, дозування, упаковка

Попередня редакція	Нова редакція
Розділ «...»	Розділ «...»

**Уповноважена особа,
що виступає від імені заявника**

Печатка, підпис

Додаток 25

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ
для проведення експертизи матеріалів при зміні заявника
(власника реєстраційного посвідчення)

1. Гарантійний лист від нового заявника відповідно до додатку 28 до Порядку.

2. Модуль 1. Адміністративні дані.

Усі документи, які подаються від затвердженого заявника (який передає права власності) або від нового заявника (який отримує права власності), мають бути оформлені на офіційних (фірмових) бланках затвердженого або нового заявника, залежно від ситуації. Кожний супровідний лист має бути поданий за формою, наведеною нижче(*).

2.1. Назва зареєстрованого лікарського засобу, на який передається право власності, номер реєстраційного посвідчення та дата реєстрації (останньої перереєстрації).

2.2. Найменування та місцезнаходження затвердженого заявника (власника реєстраційного посвідчення), який передає право власності на зареєстрований лікарський засіб, та найменування та місцезнаходження нового заявника (правонаступника), якому передається право власності на зареєстрований лікарський засіб (у формі таблиці порівняння).

2.3. Документ про те, що оновлене реєстраційне досьє на зареєстрований лікарський засіб, включаючи будь-які дані та документи, які належать до педіатричних зобов'язань, передані у повному обсязі від затвердженого заявника новому заявнику (у текстовому форматі).

2.4. Документ, у якому зазначено дату закінчення затвердженням та новим заявниками виконання усіх перехідних організаційних заходів та прийняття новим заявником усіх зобов'язань щодо цього лікарського засобу. Ця дата називається імплементаційною датою. Перехідний період між позитивним висновком (затвердженням) регуляторним органом зміни заявника та датою реалізації зміни заявника має бути пропорційним обсягу організаційних заходів, які мають бути виконані затвердженням та новим заявниками. У будь-якому разі імплементаційний період не повинен перевищувати 6 місяців, якщо не обґрунтовано інше.

2.5. Підтвердження реєстрації нового заявника (правонаступника) відповідно до нормативно-правових актів країни походження.

2.6. Документи, які підтверджують спроможність нового заявника (правонаступника) виконувати усі зобов'язання, що вимагаються від власника реєстраційного посвідчення відповідно до законодавства країни у сфері обігу лікарських засобів:

дані щодо уповноваженої особи нового заявника для здійснення фармаконагляду, разом з її біографічною довідкою, у якій зазначено адресу здійснення діяльності, адресу електронної пошти, номер цілодобового телефону та номер факсу, а також дані про кваліфікацію та досвід роботи, а також заява на внесення змін до реєстраційних матеріалів в установленому порядку;

дані щодо контактної особи в Україні уповноваженої особи нового заявника для здійснення фармаконагляду (якщо відрізняється від попередньої) разом з її біографічною довідкою, у якій зазначено адресу здійснення діяльності, адресу електронної пошти, номер цілодобового телефону та номер факсу, а також дані про кваліфікацію та досвід роботи, а також заява на внесення змін до реєстраційних матеріалів в установленому порядку;

якщо короткий опис системи фармаконагляду надавався у складі реєстраційного дос'є на зареєстрований лікарський засіб та передача прав власності на цей препарат призвела до зміни уповноваженої особи для здійснення фармаконагляду, повинна подаватися заява, підписана новим заявником, що він має у своєму розпорядженні уповноважену особу та має належну систему для збору та нагляду за безпекою лікарських засобів під час їх медичного застосування;

дані щодо уповноваженої особи, що виступає від імені нового заявника, та доручення для ведення переговорів/підписання документів від імені нового заявника (власником реєстраційного посвідчення);

дані щодо контактної особи нового заявника, відповідальної за роботу з реєстраціями щодо дефектної продукції, включаючи ПІБ, адресу здійснення діяльності, адресу електронної пошти, номер цілодобового телефону та номер факсу.

2.7. Якщо зареєстрований лікарський засіб ще не був наявний у продажу, це необхідно вказати у письмовій заяві.

2.8. Лист від нового власника реєстраційного посвідчення щодо усіх гарантій та зобов'язань, наданих затвердженням заявником (власником реєстраційного посвідчення), які залишилися невиконаними. Якщо невиконаних гарантій та зобов'язань не залишилося, про це також має бути повідомлено компетентний орган.

2.9. Письмова заява про те, що до короткої характеристики, інструкції для медичного застосування, МКЯ та тексту маркування зареєстрованого лікарського засобу не вносилися жодні інші зміни, крім затверджених в установленому порядку.

2.10. Підтвердження від експертної групи щодо експертизи запропонованої назви лікарського засобу, якщо необхідно.

Документи, зазначені у підпунктах 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 та 2.9 цього пункту, повинні бути підписані затвердженням заявником (власником реєстраційного посвідчення) та новим заявником (правонаступником).

Документи, зазначені у підпункті 2.7 цього пункту, повинні бути підписані затвердженням заявником (власником реєстраційного посвідчення).

Документи, зазначені у підпунктах 2.5, 2.6 та 2.8 цього пункту, повинні бути підписані новим заявником (правонаступником).

3. За необхідності, зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, а також оновлені МКЯ, коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції щодо тексту маркування на упаковці, які стосуються назви та адреси нового заявника (правонаступника).

(*) Цей лист подається щодо {за темою, відповідно до зазначеного у підпунктах 2.1 – 2.9 пункту 2 цього додатку}.

{Дата}

Шановний(-а) {ПІБ керівника регуляторного органу}

{назва лікарського засобу (діюча речовина) + сила дії + лікарська форма}

Заява про передачу реєстраційного посвідчення (права власності) на цей лікарський засіб від {назва затвердженого заявника} {назва нового заявника}

{Повний текст листа (заяви) у форматі таблиці порівняння або у текстовому форматі, залежно від того, як вимагається}

{Назва, ПІБ, посада}

{Назва, ПІБ, посада}

Від імені та за дорученням

Від імені та за дорученням

{назва компанії}

{назва компанії}

(затверджений заявник)

(новий заявник)

Додаток 26

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

**ВИМОГИ ДО МАРКУВАННЯ
упаковки готового лікарського засобу**

1. Вимоги до маркування упаковки готового лікарського засобу.

1.1. Вимоги до відомостей, що вказуються на упаковці.

1.1.1. Вторинна упаковка лікарського засобу, а за її відсутності – первинна упаковка має містити такі відомості:

- 1) штрих-код лікарського засобу;
- 2) назву лікарського засобу, яка супроводжується зазначенням МНН або у разі її відсутності загальноприйнятої назви (коли лікарський засіб містить лише одну діючу речовину); якщо назва лікарського засобу може застосовуватися у декількох лікарських формах та/або мати різну силу дії, то необхідно вказати лікарську форму та/або силу дії із зазначенням того, чи призначений цей лікарський засіб для дітей віком до 1 року, віком від 1 року або дорослих;
- 3) діючі речовини у якісному та кількісному вираженні із зазначенням їхнього вмісту в одиниці дози або, залежно від способу застосування, в одиниці об'єму чи маси з використанням їх міжнародних непатентованих або загальноприйнятих назв;
- 4) лікарську форму із зазначенням маси, об'єму або кількості одиниць дозування, що містяться в упаковці;
- 5) перелік допоміжних речовин згідно з додатком 27 до Порядку, стосовно яких відомо, що вони спричиняють певну дію або ефект, а їх назви зазначаються

разом з формулюванням: «для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування». Однак на упаковці повинні бути вказані всі допоміжні речовини, якщо лікарський засіб використовується парентерально або в офтальмологічній практиці, або для місцевого застосування (нашкірні та трансдермальні лікарські засоби, лікарські засоби для інгаляцій, для ротової порожнини, назальні, ректальні та вагінальні лікарські засоби, тобто такі, що мають місцеву або трансдермальну дію);

- 6) спосіб, а за необхідності – шлях введення лікарського засобу;
- 7) особливі застереження щодо того, чи слід зберігати лікарський засіб у недоступному для дітей місці і, за необхідності, поза полем зору дітей;
- 8) за необхідності, особливі застереження стосовно лікарського засобу;
- 9) дату закінчення терміну придатності (місяць/рік);
- 10) за необхідності, особливі вказівки відносно того, що робити з невикористаним лікарським засобом або відходами, які залишаються після використання такого лікарського засобу, а також, за бажанням заявника, посилання на будь-яку придатну систему збирання відходів на місці;
- 11) найменування та місцезнаходження виробника та адресу місця провадження його діяльності (зазначається виробник, відповідальний за випуск серій лікарського засобу, а за бажанням зазначаються інші виробники, задіяні у виробництві) і, за необхідності, найменування та місцезнаходження заявника або представника заявника.

У разі здійснення виробництва лікарського засобу з продукції *in bulk*, поряд з найменуванням виробника зазначається: «виробництво з продукції *in bulk*» та зазначається виробник продукції *in bulk*, відповідальний за випуск серії;

- 12) номер реєстраційного посвідчення;
- 13) номер серії лікарського засобу, присвоєний виробником;
- 14) якщо лікарський засіб призначено для самостійного лікування, – інформацію для його застосування;
- 15) умови зберігання, а за необхідності – особливі умови зберігання.

У разі відсутності відповідної площі на упаковці для нанесення повної інформації обов'язково наносяться дані, зазначені в підпунктах 1, 2, 3, 4, 9, 11, 13 цього підпункту, за умови наявності інструкції для медичного застосування.

1.1.2. На вторинній упаковці можуть бути також вміщені символи або піктограми, які дають змогу пояснити інформацію, вказану в підпункті 1.1.1 підпункту 1.1 цього пункту, а також інша інформація, яка відповідає короткій характеристиці лікарського засобу та є корисною для пацієнта, за винятком будь-яких елементів рекламного характеру, які сприяють просуванню цього лікарського засобу на ринку.

1.1.3. Інформація, зазначена в підпунктах 1.1.1 та 1.1.2 підпункту 1.1 цього пункту, вказується на всіх первинних упаковках, за винятком випадків, описаних у підпункті 1.1.4 пункту 1.1 цього пункту.

1.1.4. На первинній упаковці у формі блістера, стрипа тощо та на первинній упаковці невеликого розміру (ампулі, тьюбику-крапельниці, шприці-тьюбику тощо), що вкладається у вторинну упаковку, яка відповідає вимогам, викладеним у підпунктах пунктах 1.1.1, 1.1.2 підпункту 1.1 цього пункту, зазначається як мінімум така інформація:

- 1) назва лікарського засобу;
- 2) маса, об'єм, концентрація або кількість одиниць дії лікарського засобу;
- 3) номер серії лікарського засобу;
- 4) дата закінчення терміну придатності;
- 5) найменування виробника та, за необхідності - заявника.

У разі відсутності відповідного місця на первинній упаковці для нанесення зазначеної інформації обов'язково вказуються дані, зазначені у підпунктах 1, 2, 3 цього підпункту.

1.2. Вимоги до маркування упаковки лікарських засобів, що містять радіонукліди:

1.2.1. Вторинна упаковка та первинна упаковка лікарських засобів, що містять радіонукліди, повинні бути марковані відповідно до правил безпечного транспортування радіоактивних матеріалів та відповідати таким вимогам:

1.2.2. Етикетка на захисному контейнері повинна містити докладні відомості, вказані в підпункті 1.1.1 підпункту 1.1 цього пункту. Додатково маркування на захисному контейнері повинно повністю пояснювати кодування на флаконі та, якщо потрібно, містити зазначення кількості одиниць радіоактивності лікарського засобу у дозі або цілому флаконі із зазначенням дати, а у разі необхідності – часу, а також кількості капсул або для рідини – об'єму у мілілітрах вмісту флакона.

1.2.3. Маркування флакона повинно містити таку інформацію:

назву або код лікарського засобу, включаючи назву або хімічний символ радіонукліда;

номер серії та дату закінчення терміну придатності;

міжнародний символ радіоактивності;

найменування виробника;

кількість одиниць радіоактивності, як указано в підпункті 1.2.2 підпункту 1.2 цього пункту.

1.3. Вимоги до маркування упаковки гомеопатичних лікарських засобів.

Для гомеопатичних лікарських засобів, які відповідають вимогам додатка 9 до Порядку, на етикетці упаковки має бути наведена тільки така інформація:

штрих-код лікарського засобу;

наукова назва сировини або видів сировини із зазначенням ступеня розведення із застосуванням символів ДФУ або іншої фармакопеї (Європейська фармакопея, Німецька гомеопатична фармакопея (GHP), Гомеопатична фармакопея США (HPUS), Британська гомеопатична фармакопея (BNP), Гомеопатична фармакопея Швабе);

найменування та місцезнаходження виробника і, за необхідності, найменування та місцезнаходження заявника або представника заявника;

спосіб застосування та, за необхідності, шлях введення;

дата закінчення терміну придатності (місяць/рік) (зазначається останній місяць, коли термін придатності дійсний);

лікарська форма;

вміст упаковки для продажу;

за необхідності, особливі умови зберігання;

за необхідності, особливі застереження щодо лікарського засобу;

номер серії лікарського засобу, присвоєний виробником;

номер реєстраційного посвідчення;

формулювання «гомеопатичний лікарський засіб без затверджених терапевтичних показань для застосування»;

застереження для споживача про необхідність консультації з лікарем, якщо симптоми захворювання не зникли під час застосування лікарського засобу.

1.4. Вимоги до маркування упаковки традиційних лікарських засобів.

Для традиційних лікарських засобів етикетка повинна містити докладні відомості, вказані в підпунктах 1.1.1 та 1.1.2 підпункту 1.1 цього пункту. Додатково повинні бути наведені вказівки про те, що:

лікарський засіб є традиційним лікарським засобом для використання відповідно до показань, підтверджених тривалим застосуванням;

користувач повинен проконсультуватися з лікарем, якщо симптоми захворювання не зникли під час застосування лікарського засобу або спостерігаються побічні реакції, не вказані в інструкції для медичного застосування.

1.5. Вимоги до маркування упаковки лікарських засобів, що містять один чи декілька наркотичних засобів та/або психотропних речовин.

На упаковці лікарських засобів, що містять один чи декілька наркотичних засобів та/або психотропних речовин, повинні міститись докладні відомості, вказані в підпунктах 1.1.1 та 1.1.2 підпункту 1.1 цього пункту. Додатково первинна упаковка повинна бути позначена подвійною червоною смугою.

1.6. Вимоги до тексту упаковки лікарського засобу.

1.6.1. Дані на упаковці мають бути нанесені шрифтом не менше 7 пунктів Дідо.

1.6.2. Текст маркування викладається українською мовою. За бажанням виробника/заявника разом із текстом маркування українською мовою додатково текст маркування може бути викладений регіональною мовою або мовою меншин за умови, що в текстах різними мовами буде наведено ідентичну інформацію.

1.6.3. У певних випадках, за належного обґрунтування та за погодженням з МОЗ України допускається нанесення на упаковку інформації за допомогою стикера, який затверджується Центром.

Інформація, що міститься на стикері, має відповідати вимогам пунктів 1 та 2 цього додатка.

1.6.4. На вторинній упаковці лікарських засобів (крім АФІ та продукції *in bulk*) також шрифтом Брайля зазначаються назва лікарського засобу, доза діючої речовини та лікарська форма відповідно до Порядку маркування лікарських засобів шрифтом Брайля, затвердженого наказом МОЗ.

1.7. Вимоги щодо допоміжних речовин, які мають бути нанесені на упаковку.

1.7.1. Назви допоміжних речовин на упаковці повинні вказуватись у такий спосіб:

допоміжні речовини мають бути представлені за їхніми МНН відповідно до Європейської фармакопеї, а за відсутності таких – загальноприйнятими назвами;

назву допоміжної речовини має супроводжувати номер «Е», якщо такий є. На упаковці може бути зазначений тільки номер «Е» за умови, що повна назва (МНН, а за її відсутності – загальноприйнята назва) та номер «Е» буде наведено в інструкції для медичного застосування у розділі «Склад»;

патентовані коригенти або ароматизатори мають бути надані у загальноприйнятих термінах (наприклад, «апельсиновий смак», «лимонний аромат»); мають бути зазначені будь-які відомі основні компоненти або такі, що мають певну визнану дію або реакцію;

хімічно модифіковані допоміжні речовини мають бути вказані у такий спосіб, щоб уникнути плутанини з немодифікованими допоміжними речовинами (наприклад, крохмаль попередньо желатинізований);

усі компоненти складних допоміжних речовин або сумішей мають бути заявлені, перелічені в описі загального складу із зазначенням основних складових речовин (наприклад, фарба для друку, що містить x, y, z). Загальна назва складної допоміжної речовини або суміші може бути використана на упаковці у разі, якщо більш повна інформація надається в інструкції для медичного застосування. Будь-який компонент, здатний спричинити певну дію або реакцію, має бути вказаний на упаковці.

Ці вимоги не стосуються маркування на упаковках АФІ та продукції *in bulk*.

1.7.2. Перелік допоміжних речовин, які мають бути обов'язково зазначені на упаковці, та інформація щодо впливу цих речовин залежно від шляху введення та вмісту допоміжної речовини, що має бути наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, наведено в додатку 27 до Порядку.

Додаток 27

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

**ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН,
які мають бути обов'язково зазначені на упаковці, та інформація, що має бути наведена в інструкції для медичного
застосування лікарського засобу**

Назва допоміжної речовини	Код речовини	Шлях введення	Граничний вміст	Інформація в інструкції для медичного застосування
Азобарвники: тартразин жовтий захід FCF азорубін, кармоїзин амарант понсо 4R (пунцовий 4R),	E 102 E 110 E 122 E 123 E 124	Пероральний	Нульовий	Може спричиняти алергічні реакції

кошеніль червона А діамантовий чорний BN, чорний PN	E 151			
Апротинін		Зовнішньо	Нульовий	Може спричиняти гіперчутливість та тяжкі алергічні реакції
Аспартам	E 951	Пероральний	Нульовий	Є похідним фенілаланіну, що являє небезпеку для хворих на фенілкетонурію
Бензалконію хлорид		Для застосування в офтальмології	Нульовий	Може спричиняти подразнення. Необхідно уникати контакту з м'якими контактними лінзами (зняти контактні лінзи перед використанням препарату і знову їх встановити через 15 хв. після використання). Знебарвлює м'які контактні лінзи
		Зовнішньо		Спричиняє подразнення, може спричинити шкірні реакції
		Інгаляційний	10 мкг/доза	Може спричинити бронхоспазм
Бергамотова олія Бергаптен		Зовнішньо	Нульовий	Може підвищувати чутливість до ультрафіолетового випромінювання (природного та штучного)
Бронопол		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит)
Бутилгідрокситолуол	E 321	Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні

				реакції (наприклад, контактний дерматит) або подразнення очей та слизових оболонок
Бутилгідроксіанізол	Е 320	Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит) або подразнення очей та слизових оболонок
Галактоза		Парентеральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
		Пероральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
		Пероральний Парентеральний	5 г	
Гепарин (як допоміжна речовина)		Парентеральний	Нульовий	Може спричинити алергічні реакції та вплинути на систему згортання крові. Пацієнтам з наявністю в анамнезі гепарин-індукованих алергічних реакцій слід уникати застосування лікарських засобів, що містять гепарин
Гліцерин (гліцерол)		Пероральний	10 г/доза	Може спричинити головний біль, подразнення ШКТ та діарею

		Ректальний	1 г	Може чинити м'яку послаблюючу дію
Глюкоза		Пероральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
		Пероральний Парентеральний	5 г	Містить ... г глюкози на дозу. З обережністю застосовують хворим на цукровий діабет
		Рідкі лікарські форми для перорального застосування, пастилки, льодяники, жувальні таблетки	Нульовий	Може бути шкідливим для зубів
Диметилсульфоксид		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити подразнення шкіри
Етанол (спирт)		Пероральний та парентеральний	Менше 100 мг/доза	Цей лікарський засіб містить невелику кількість етанолу (алкоголю), менше 100 мг/дозу

100 мг – 3 г/доза

Цей лікарський засіб містить ... об. % етанолу (алкоголю), тобто ... мг/дозу, що еквівалентно ... мл пива, ... мл вина у дозі.
Шкідливий для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Слід бути обережним при застосуванні вагітним та жінкам, які годують груддю, дітям та пацієнтам із захворюваннями печінки та хворим на епілепсію

		Пероральний та парентеральний	3 г/доза	Цей лікарський засіб містить ... об. % етанолу (алкоголю), тобто... мг/дозу, що еквівалентно ... мл пива, ... мл вина у дозі. Шкідливий для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Слід бути обережним при застосуванні вагітним та жінкам, які годують груддю, дітям та пацієнтам із захворюваннями печінки та хворим на епілепсію. Кількість алкоголю у цьому лікарському засобі може впливати на дію інших препаратів. Кількість алкоголю у цьому лікарському засобі може впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами
Калію сполуки		Парентеральний	Менше 1 ммоль/доза	Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (39 мг)/дозу калію, тобто практично вільний від калію
		Парентеральний Пероральний	1 ммоль/доза	Цей лікарський засіб містить ... ммоль (або ... мг)/дозу калію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам зі зниженою функцією нирок або таким, хто застосовує калій-контрольовану дієту

		Парентеральний (внутрішньовенний)	30 ммоль/л	Може спричинити біль у місці введення
Кислота бензойна та бензоати: кислота бензойна натрію бензоат калію бензоат	E 210 E 211 E 212	Зовнішньо	Нульовий	Помірно подразнює шкіру, очі та слизові оболонки
		Парентеральний	Нульовий	Може підвищувати ризик виникнення жовтяниці у новонароджених
Кислота сорбінова та її солі		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад контактний дерматит)
Крохмаль пшеничний		Пероральний	Нульовий	Можна застосовувати хворим на целиацію. Пацієнти з алергією на пшеницю (відмінну від целиакії) не повинні застосовувати цей лікарський засіб
Ксиліт		Пероральний	10 г	Може чинити проносну дію. Енергетична цінність 1 г ксиліту – 2,4 ккал
Лактит	E 966	Пероральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
			10 г	Може чинити м'яку проносну дію. Енергетична цінність 1 г лактиту – 2,1 ккал

Лактоза		Пероральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
			5 г	Містить ... г лактози (.../2 г глюкози та .../2 г галактози) на дозу. З обережністю застосовують хворим на цукровий діабет
Ланолін		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит)
Латекс Натуральний каучук		Будь-який	Нульовий	Упаковка цього лікарського засобу містить латексну гуму. Може спричинити тяжкі алергічні реакції
Мальтит Ізомальтит Мальтит рідкий (сироп глюкози гідрогенізований)	E 965 E 953	Пероральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
			10 г	Може чинити м'яку проносну дію. Енергетична цінність 1 г мальтиту (або ізомальтиту) – 2,3 ккал
Маніт	E 421	Пероральний	10 г	Може чинити м'яку проносну дію
Натрію сполуки		Парентеральний	Менше 1 ммоль/доза	Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію

		Пероральний Парентеральний	1 ммоль/доза	Цей лікарський засіб містить ... ммоль (або ... мг)/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту
Олія арахісова		Будь-який	Нульовий	Лікарський засіб містить арахісову олію. Якщо у Вас є алергія на арахіс або сою, не вживайте цей лікарський засіб
Олія кунжутна		Будь-який	Нульовий	Рідко може спричиняти тяжкі алергічні реакції
Олія рицинова поліетоксильована та олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована		Парентераль-ний	Нульовий	Може спричинити тяжкі алергічні реакції
		Пероральний	Нульовий	Може спричинити розлад шлунка та діарею
		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити шкірні реакції
Олія соєва та олія соєва гідрогенізована		Будь-який	Нульовий	Лікарський засіб містить соєву олію. Якщо у Вас є алергія на арахіс або сою, не вживайте цей лікарський засіб
Органічні сполуки ртуті, наприклад: тіомерсал фенілртуті нітрат фенілртуті ацетат фенілртуті борат		Для застосування в офтальмології	Нульовий	Може спричинити алергічні реакції
		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад контактний дерматит) та знебарвлення шкіри

		Парентеральний	Нульовий	Цей лікарський засіб містить тіомерсал як консервант та може спричинити у Вас/Вашої дитини алергічну реакцію. Повідомте лікаря, якщо у Вас/Вашої дитини були/виникли алергічні реакції
Парагідроксибензоати та їх ефіри: Етилпарагідроксибензоат Пропілпарагідроксибензоат натрію пропілпарагідроксибензоат метилпарагідроксибензоат натрію метилпарагідроксибензоат	E 214	Пероральний Для застосування в офтальмології	Нульовий	Може спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені)
	E 216	Зовнішньо		
	E 217 E 218	Парентеральний Інгаляційний	Нульовий	Може спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені), а в окремих випадках – бронхоспазм
	E 219			
Перуанський бальзам		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити шкірні реакції
Пропіленгліколь та ефіри		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити подразнення шкіри
		Пероральний Парентеральний	400 мг/кг (для дорослих) 200 мг/кг (для дітей)	Може спричинити симптоми, схожі з такими, що виникають при вживанні алкоголю
Сорбіт	E 420	Пероральний Парентеральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
		Пероральний	10 г	Може чинити м'яку послаблюючу дію. Енергетична цінність 1 г сорбіту – 2,6 ккал

Спирт бензиловий		Парентеральний	Менше 90 мг/кг/добу	Не застосовують недоношеним дітям та новонародженим. Може спричинити токсичні та алергічні реакції у немовлят та дітей віком до 3 років
			90 мг/кг/добу	Не застосовують недоношеним дітям та новонародженим. Через ризик фатальних токсичних реакцій не застосовувати немовлятам та дітям віком до 3 років
Спирт стеариловий		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит)
Спирт цетиловий		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит)
Спирт цетостеариловий		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит)
Сульфіти, включаючи метабісульфіти, наприклад: сірки діоксид натрію сульфід натрію гідросульфід натрію метабісульфіт калію метабісульфіт калію гідросульфід	E 220 E 221 E 222 E 223 E 224	Пероральний Парентеральний Респіраторний	Нульовий	Рідко може спричинити реакції гіперчутливості та бронхоспазм

	Е 228			
Фенілаланін		Будь-який	Нульовий	Цей лікарський містить фенілаланін. Може бути небезпечним для хворих на фенілкетонурію
Формальдегід		Зовнішньо	Нульовий	Може спричинити місцеві шкірні реакції (наприклад контактний дерматит)
		Пероральний	Нульовий	Може спричинити розлад шлунка та діарею
Фруктоза		Пероральний Парентеральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
			5 г	Містить ... г фруктози на дозу. З обережністю застосовують хворим на цукровий діабет
		Рідкі лікарські форми для перорального застосування, пастилки, льодяники, жувальні таблетки	Нульовий	Може бути шкідливим для зубів
Хлоркрезол		Зовнішньо Парентеральний	Нульовий	Може спричиняти алергічні реакції

Цукор інвертний		Пероральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
			5 г	Містить ... г суміші фруктози та глюкози на дозу. З обережністю застосовують хворим на цукровий діабет
		Рідкі лікарські форми для перорального застосування, пастилки, льодяники, жувальні таблетки	Нульовий	Може бути шкідливим для зубів
Цукроза (сахароза)		Пероральний	Нульовий	Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб
			5 г	Містить ... г цукрози на дозу. З обережністю застосовують хворим на цукровий діабет
		Рідкі лікарські форми для перорального застосування, пастилки, льодяники, жувальні таблетки	Нульовий	Може бути шкідливим для зубів

Термін «нульовий» означає будь-який вміст речовини, починаючи з мінімального.

Додаток 28

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

**Генеральному директору
Державного експертного центру МОЗ**

ЛИСТ

Заявник (представник заявника) _____, в особі _____,
(найменування) (ПІБ)

гарантує, що при наданні на державну реєстрацію такого лікарського засобу

(назва лікарського засобу із зазначенням лікарської форми)

на який надаються матеріали реєстраційного досьє, додержано вимоги частини чотирнадцятої статті 9 Закону України «Про лікарські засоби», а саме: права третьої сторони, захищені патентом або передані за ліцензією, не порушуються у зв'язку із реєстрацією вказаного лікарського засобу.

Мені відомо, що у державній реєстрації цього лікарського засобу може бути відмовлено у разі, коли внаслідок такої реєстрації будуть порушені захищені патентом чинні майнові права інтелектуальної власності, у тому числі при виробництві, використанні, продажу лікарських засобів.

Дата «____» _____ р. _____
(ПІБ)

М. П.
