|  |  |
| --- | --- |
|  |  |



## Про затвердження 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

**Наказ Міністерства охорони здоров'я України**  
**від 26 серпня 2005 року N 426**

**Зареєстровано в Міністерстві юстиції України**  
 **19 вересня 2005 р. за N 1069/11349**

Із змінами і доповненнями, внесеними  
 наказами Міністерства охорони здоров'я України  
 від 1 березня 2006 року N 95,  
 від 11 вересня 2007 року N 536,  
 від 25 вересня 2008 року N 543,  
 від 4 січня 2013 року N 3,  
 від 7 липня 2014 року N 470,  
 від 11 серпня 2014 року N 566,  
 від 23 липня 2015 року N 460,  
від 13 квітня 2018 року N 711,  
від 27 червня 2019 року N 1528,  
від 9 червня 2020 року N 1345,  
від 21 серпня 2020 року N 1948

Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 N 376 "Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)" **НАКАЗУЮ**:

1. Затвердити 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 (додається).

2. Уважати такими, що втратили чинність:

2.1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.09.2000 N 220 "Про затвердження Порядку проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних документів протягом дії реєстраційного посвідчення", зареєстрований у Міністерстві юстиції України 05.10.2000 за N 685/4906 (із змінами);

2.2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.05.2001 N 163 "Про затвердження Вимог до інформації про застосування лікарського засобу", зареєстрований у Міністерстві юстиції України 21.05.2001 за N 434/5625 (із змінами).

3. Скасувати наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.11.2004 N 536 "Про деякі питання щодо оформлення реєстраційних посвідчень".

4. Установити, що даний наказ набирає чинності з 01.01.2006.

5. Директору Державного фармакологічного центру МОЗ України Чумаку В. Т. забезпечити подання цього наказу на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України.

6. Контроль за виконанням наказу покласти на заступника Міністра Снісаря В. Ф.

(пункт 6 із змінами, внесеними згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 01.03.2006 р. N 95)

|  |  |
| --- | --- |
| **Міністр** | **М. Є. Поліщук** |
| **ПОГОДЖЕНО:** |  |
| **Голова Державного комітету** **України з питань регуляторної** **політики та підприємництва** | **А. В. Дашкевич** |

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони здоров'я України  
26 серпня 2005 року N 426  
(у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України  
від 23 липня 2015 року N 460)

Зареєстровано  
в Міністерстві юстиції України  
19 вересня 2005 р. за N 1069/11349

### 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

|  |
| --- |
| (У тексті Порядку слова та цифри "настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014", "настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 (чинне видання)" замінено словами та цифрами "чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018" згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 червня 2019 року N 1528) |

### I. 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 N 376.

2. Цей 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 в 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;

абзац п'ятий пункту 3 розділу I виключено

(згідно з наказом Міністерства охорони  
 здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948,  
у зв'язку з цим абзаци шостий, сьомий  
 вважати відповідно абзацами п'ятим, шостим)

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 вимоги до реєстраційних матеріалів та їх експертиз, 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) на підставі наданих до МОЗ для прийняття рішення позитивних висновків щодо якості, безпеки та ефективності лікарських засобів, складених Державним підприємством "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України" (далі - Центр) за результатами експертизи реєстраційних матеріалів (реєстраційного досьє) відповідно до Порядку.

7. Державну перереєстрацію лікарського засобу здійснює МОЗ на підставі наданих до МОЗ для прийняття рішення 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 Порядку.

### II. ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ

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

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);

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;

3) біовейвер на підставі БСК - дослідження біоеквівалентності in vitro, що обмежуються високорозчинними діючими речовинами з відомою абсорбцією у людини, що не мають вузького терапевтичного індексу. Процедура біовейвер на підставі БСК застосовується для лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування, що мають однакову лікарську форму;

(підпункт 3 пункту 1 розділу II у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

4) біодоступність - швидкість і ступінь, з якими діюча речовина або її активний компонент абсорбується (всмоктується) з лікарської форми і стає доступною у місці дії;

5) біоеквівалентність - два лікарських засоби, що містять однакову діючу речовину, вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними, а їх біодоступність (швидкість та ступінь абсорбції) після введення в однаковій молярній дозі знаходиться в попередньо встановлених критеріях прийнятності. Ці критерії встановлюються для забезпечення порівняння характеристик лікарських засобів in vivo, тобто для встановлення подібності з точки зору безпеки та ефективності;

(підпункт 5 пункту 1 розділу II у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

6) біологічні лікарські засоби - лікарські засоби, що містять діючі речовини біологічного походження, отримані шляхом виробництва з біологічного джерела (тваринного, людського, рослинного, мікробного або біотехнологічного);

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;

8) підпункт 8 пункту 1 розділу II виключено

(згідно з наказом Міністерства охорони  
 здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528,  
у зв'язку з цим підпункти 9 - 61  
 вважати відповідно підпунктами 8 - 60)

8) висновок Державного експертного центру МОЗ щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу, що пропонується до державної реєстрації, та/або експертної оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу, що пропонується до державної перереєстрації, та/або внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб - узагальнений результат експертизи матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб з наданням рекомендацій щодо його державної реєстрації, в тому числі підтвердження відповідності звітів про доклінічні дослідження та звітів про клінічні випробування, наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє, з наданням рекомендацій щодо їх опублікування на офіційному сайті МОЗ, та/або рекомендацій щодо державної перереєстрації лікарського засобу, та/або внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб протягом дії реєстраційного посвідчення чи його нової реєстрації або щодо відмови в реєстрації, перереєстрації, внесенні змін до матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб протягом дії реєстраційного посвідчення;

(підпункт 8 пункту 1 розділу II у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

9) 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;

10) вторинна упаковка - упаковка, в яку вкладається лікарський засіб у первинній упаковці і яка виконує захисну функцію щодо лікарського засобу та первинної упаковки;

11) генеричний лікарський засіб (генерик) (далі - генерик) - лікарський засіб такого самого якісного і кількісного складу діючих речовин і такої самої лікарської форми, як і референтний лікарський засіб, біоеквівалентність якого з референтним лікарським засобом було продемонстровано належними дослідженнями біодоступності. Різні солі, складні ефіри, прості ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважатимуться однією і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та/або ефективності. Різні лікарські форми для перорального застосування з негайним вивільненням вважатимуться однією і тією самою лікарською формою. Дослідження біодоступності не вимагатимуться від заявника, якщо він доведе відповідність генеричного лікарського засобу встановленим критеріям, визначеним у відповідних детальних настановах;

(підпункт 11 пункту 1 розділу II у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

12) генно-інженерні лікарські засоби - лікарські засоби, отримані шляхом технологій рекомбінантних ДНК;

13) 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 такі відмінності з референтним лікарським засобом: зміни у діючій(их) речовині(ах), терапевтичних показаннях, дозуванні, лікарській формі або шляху введення;

14) 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, у разі відсутності такого опису, у Німецькій гомеопатичній фармакопеї (GHP), Гомеопатичній фармакопеї США (HPUS), Британській гомеопатичній фармакопеї (BHP), Гомеопатичній фармакопеї Швабе.

Гомеопатичний лікарський засіб також може містити більше однієї діючої речовини;

15) державна перереєстрація готового лікарського засобу - процедура, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства з метою продовження допуску до медичного застосування лікарського засобу в Україні;

16) державна реєстрація готового лікарського засобу - процедура, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства з метою допуску лікарського засобу до медичного застосування в Україні та внесення його до Державного реєстру лікарських засобів України;

17) державна реєстрація АФІ - процедура, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства з метою віднесення АФІ до фармацевтичної продукції при ввезенні на митну територію України та внесення його до Державного реєстру лікарських засобів України;

18) дозвіл до застосування АФІ у виробництві готових лікарських засобів - затвердження відповідно до вимог чинного законодавства та 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;

19) дослідження еквівалентності - дослідження, яке визначає еквівалентність між досліджуваним та референтним лікарськими засобами при використанні досліджень in vivo та/або in vitro;

20) підпункт 20 пункту 1 розділу II виключено

(згідно з наказом Міністерства охорони  
 здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528,  
у зв'язку з цим підпункти 21 - 60  
 вважати відповідно підпунктами 19 - 59)

20) 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 функцій, у тому числі за межами Центру, що призводять до конфлікту інтересів;

21) експертиза реєстраційних матеріалів на лікарський засіб - попередня та спеціалізована експертиза реєстраційних матеріалів 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;

22) 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;

23) загальноприйнята назва - міжнародна непатентована назва (далі - МНН) діючої речовини, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (далі - ВООЗ), або за відсутності такої звичайна загальноприйнята назва;

24) 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 реєстраційних матеріалах;

25) зміни, можливі протягом дії реєстраційного посвідчення, - запропоновані заявником зміни, які стосуються зареєстрованого лікарського засобу;

26) 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 Порядку, що супроводжує готовий лікарський засіб;

27) конфіденційна реєстраційна інформація - науково-технічна інформація, що міститься у реєстраційних матеріалах на лікарський засіб, включаючи частини I - IV або модулі 1 - 5 матеріалів реєстраційного досьє, методи контролю якості лікарського засобу (за винятком інформації, яка є загальнодоступною, зокрема, про референтний препарат, назву лікарського засобу, склад діючих речовин, силу дії, пакування, заявника та/або виробника лікарського засобу, що наводяться в межах інструкції для медичного застосування, інформації щодо небезпечних властивостей лікарського засобу, які можуть завдати шкоди пацієнту під час застосування, а також за винятком результатів доклінічного вивчення та клінічних випробувань лікарських засобів (звітів про доклінічні дослідження та звітів про клінічні випробування, складених за формою, встановленою цим Порядком));

(підпункт 27 пункту 1 розділу II у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

28) лікарський засіб рослинного походження - будь-який лікарський засіб, що містить виключно діючу(і) речовину(и) з однієї або більше рослинних субстанцій, або один чи більше рослинних препаратів, або одну чи більше рослинних субстанцій у комбінації з одним чи більше рослинним препаратом;

29) 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;

30) 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;

31) 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;

32) 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 найменуванням заявника (виробника);

33) 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;

34) непорівнювальний біотехнологічний лікарський засіб - лікарський засіб, який розроблявся без повних порівняльних досліджень з безпеки та ефективності та який не демонструє свою подібність в усіх трьох фундаментальних сферах (якість, безпека, ефективність) до референтного (біотехнологічного) лікарського засобу;

(пункт 1 розділу ІІ доповнено підпунктом 34 згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2018 р. N 711,  
у зв'язку з цим підпункти 34 - 58 вважати відповідно підпунктами 35 - 59)

35) неправомірне використання реєстраційної інформації відносно безпеки та ефективності лікарського засобу - посилання 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 державної реєстрації відповідного генеричного лікарського засобу, за винятком випадків, коли заявник згідно із законодавством 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.

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 досьє до регуляторного органу для отримання реєстраційного посвідчення після виповнення п'яти років з дати реєстрації в Україні референтного лікарського засобу, визначеного в попередньому абзаці;

36) оригінальний (інноваційний) лікарський засіб - лікарський засіб, що був уперше у світі зареєстрований на основі повного комплекту документів щодо його якості, безпеки та ефективності (повної реєстраційної інформації);

37) 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;

38) первинна упаковка - індивідуальна упаковка, яка безпосередньо контактує з лікарським засобом та сприяє збереженню його основних властивостей;

39) 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;

40) 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;

41) прекурсор радіонукліда - будь-який радіонуклід, призначений для введення радіоактивної мітки до іншої речовини перед її застосуванням;

42) 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 10000 жителів на дату подання заяви про державну реєстрацію;

43) продукція in bulk - будь-який лікарський засіб, що пройшов усі стадії технологічного процесу, за винятком стадії фасування та/або кінцевого пакування і маркування;

44) пропис (монографія) - інформація про склад, технологію виробництва, контроль якості та застосування лікарського засобу;

45) радіонуклідний набір - будь-який лікарський засіб, який має бути поєднаний або змішаний з радіонуклідами у готовому радіофармацевтичному лікарському засобі, як правило, перед його застосуванням;

46) 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;

47) регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу (регулярний звіт) - письмовий звіт, який містить регулярно оновлювану інформацію з безпеки лікарського засобу;

48) реєстраційна інформація - науково-технічна інформація в будь-яких 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 у реєстраційних матеріалах на лікарський засіб;

49) 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;

50) 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;

51) реєстраційні матеріали (матеріали реєстраційного досьє) - комплект документів, що подаються для державної реєстрації, перереєстрації, внесення змін до реєстраційних матеріалів лікарського засобу, на підставі яких можна зробити обґрунтований висновок щодо його ефективності, безпеки та якості;

52) 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;

53) 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;

54) 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);

55) сила дії лікарського засобу - вміст діючої(их) речовини (речовин) у кількісному вираженні на одиницю дози, або одиницю об'єму, або одиницю маси відповідно до лікарської форми;

56) узагальнюючий звіт - письмовий звіт, який узагальнює інформацію з безпеки лікарського засобу, що міститься у двох або більше регулярно оновлюваних звітах з безпеки лікарського засобу;

57) фармацевтично альтернативні лікарські засоби - лікарські засоби, що містять різні солі, ефіри, складні ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси чи похідні того самого активного компонента молекули діючої речовини або відрізняються за лікарською формою або силою дії;

58) фармацевтично еквівалентні лікарські засоби - лікарські засоби, що містять ту саму кількість тієї самої діючої речовини (діючих речовин) в тих самих лікарських формах та відповідають вимогам однакових або порівняних стандартів. Фармацевтична еквівалентність не обов'язково передбачає біоеквівалентність, оскільки відмінності у допоміжних речовинах та/або у процесі виробництва можуть призвести до більш швидкого чи більш повільного розчинення та/або абсорбції;

(підпункт 58 пункту 1 розділу II у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

59) 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 Порядку, вживаються у значеннях, наведених у законодавстві.

### III. ТИПИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ПОДАЮТЬСЯ НА ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ, ТА ВІДПОВІДНІ ЇМ МАТЕРІАЛИ РЕЄСТРАЦІЙНИХ ДОСЬЄ

Нижче наведені типи лікарських засобів та вимоги до формування реєстраційних досьє з метою їх державної реєстрації відповідно до кожного з типів.

1. При реєстрації лікарського засобу заявник повинен вказати підстави для обрання типу лікарського засобу, якому має відповідати комплект наявних реєстраційних документів. Заявник має подати реєстраційну форму лікарського засобу для одного з нижченаведених типів:

лікарський засіб за повним досьє (автономним досьє);

генеричний, гібридний лікарський засіб або біосиміляр;

лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням;

лікарський засіб з фіксованою комбінацією;

інформована згода;

інші типи лікарських засобів, як зазначено у пункті 2 цього розділу.

Реєстраційні досьє на усі наведені типи лікарських засобів, незалежно від їх природи та інших особливостей, повинні відповідати загальним вимогам до матеріалів реєстраційного досьє (у форматі Загального технічного документа (далі - ЗТД)) з урахуванням положень Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (далі - ICH) та наведеного нижче у цьому розділі. При цьому до реєстраційних досьє окремих типів лікарських засобів, таких як: лікарських засобів, отриманих з плазми, вакцин, радіофармацевтичних лікарських засобів та прекурсорів, гомеопатичних лікарських засобів, рослинних лікарських засобів, препаратів генної та соматоклітинної терапії та продуктів тканинної інженерії, лікарських засобів обмеженого застосування (препаратів-сиріт), застосовуються спеціальні вимоги, викладені у додатках до Порядку.

(абзац восьмий пункту 1 розділу III із змінами, внесеними згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 09.06.2020 р. N 1345)

1.1. Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє)

Лікарський засіб за повним реєстраційним досьє - це лікарський засіб, який містить нову діючу речовину або відому(і) діючу(і) речовину(и), що входить до складу іншого зареєстрованого лікарського засобу.

Для цих лікарських засобів 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) і клінічних досліджень, або власних обмежених доклінічних випробувань (фармакологічних та токсикологічних) і клінічних досліджень та докладні бібліографічні дані, або тільки докладні бібліографічні доклінічні та/або клінічні дані.

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 звіту або більше звітів з досліджень, за умови конкретизації того, що обґрунтування стосується декількох звітів.

1.2. Лікарський засіб за повним досьє 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. Усі інші модулі надаються відповідно до загальних вимог до матеріалів реєстраційного досьє (у форматі ЗТД).

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 повинні 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.

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.

Для кожного пункту модулів 4.1 та 5.1 реєстраційного досьє заявник зазначає інформацію щодо наявності результатів 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 послання можуть замінити звіти з досліджень, та як представлені результати гарантують відповідність реєстраційного досьє загальним вимогам матеріалів реєстраційного досьє (у форматі ЗТД);

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 матеріалів реєстраційного досьє (у форматі ЗТД). 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;

дбайливе ставлення до тварин (Директива Ради від 24 листопада 1986 року 86/609/ЄЕС про зближення законів, правил та адміністративних положень держав-членів щодо захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей) та етичні питання (Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження"), 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, імовірніше за все, не принесуть нових відомостей у досліджуваній області (наприклад, клінічний досвід із застосування діючої речовини на момент розробки замінить деякі доклінічні дослідження);

наукова аргументація щодо неприйнятності тих чи інших випробувань та досліджень;

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

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

1.3. Генеричний, гібридний лікарські засоби або біосиміляр:

1) генеричний лікарський засіб

Генеричний лікарський засіб - це лікарський засіб, для якого доведено згідно з положеннями Керівництва Європейського медичного агентства (далі - ЄМА) з дослідження біоеквівалентності (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1) або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018, що він є генериком до референтного препарату.

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

(абзац третій підпункту 1 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III із змінами, внесеними  
 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

Генерик визначається як лікарський засіб такого самого якісного і кількісного складу діючих речовин і такої самої лікарської форми, як і референтний лікарський засіб, біоеквівалентність якого з референтним лікарським засобом було продемонстровано належними дослідженнями біодоступності. Різні солі, складні ефіри, прості ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважатимуться однією і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та/або ефективності. Різні лікарські форми для перорального застосування з негайним вивільненням вважатимуться однією і тією самою лікарською формою. Дослідження біодоступності не вимагатимуться від заявника, якщо він доведе відповідність генеричного лікарського засобу встановленим критеріям, визначеним у відповідних детальних настановах.

(абзац четвертий підпункту 1 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III у редакції  
 наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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 змінюються фармакокінетика, фармакодинаміка та/або токсичність того компонента речовини, який є відповідальним за дані властивості, і може змінити профіль безпека/ефективність. Якщо таких доказів не існує, то дана речовина є новою діючою речовиною;

2) гібридний лікарський засіб

У разі, якщо лікарський засіб не підпадає під визначення "генеричний лікарський засіб", або якщо його біоеквівалентність не може бути продемонстрована дослідженнями біодоступності, або якщо має такі відмінності з референтним лікарським засобом: зміни у діючій(их) речовині(ах), терапевтичних показаннях, дозуванні, лікарській формі або шляху введення, заявник надає результати відповідних токсикологічних і фармакологічних досліджень та/або клінічних випробувань.

(абзац другий підпункту 2 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III у редакції  
 наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

Якщо лікарський засіб призначено для іншого терапевтичного використання, або він представлений в 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 таких випадках:

лікарський засіб не підпадає під визначення "генеричний лікарський засіб";

дослідження біодоступності не можна застосовувати для підтвердження біоеквівалентності;

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

При цьому результати випробувань та досліджень повинні відповідати загальним до матеріалів реєстраційного досьє (у форматі ЗТД).

Реєстраційні досьє на гібридні лікарські засоби містять посилання на результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань референтного препарату та частково нові дані.

(абзац дев'ятий підпункту 2 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III у редакції  
 наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

Реєстраційні досьє на генеричний та гібридний лікарські засоби повинні відповідати структурі ЗТД.

Спеціальними вимогами до цих досьє є:

реєстраційні досьє на лікарські засоби, які подаються без власних доклінічних та клінічних даних, містять дані, описані в модулях 1 - 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,

або

реєстраційні досьє містять дані, описані в модулях 1 - 3 ЗТД, а також дані, що доводять біодоступність і біоеквівалентність з оригінальним лікарським засобом, за умови, що останній не є біологічним лікарським засобом.

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. Ця коротка довідка містить відомості про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарська форма; профіль безпека-ефективність його діючої(их) речовини (речовин) 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;

гібридом до референтного лікарського засобу. 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.

Усі 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 ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018;

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 офіційно затвердженій інформації для 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 загальних вимогах до матеріалів реєстраційного досьє (у форматі ЗТД).

Модулі 4 та 5

Заявник подає модулі 4 та 5, як зазначено у загальних вимогах до матеріалів реєстраційного досьє (у форматі ЗТД), з урахуванням такого:

для генериків не надаються 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 надаються відповідно до структури досьє у форматі ЗТД;

для гібридних лікарських засобів надаються результати відповідних доклінічних досліджень та клінічних випробувань.

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

а) 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 (в іншому випадку розглядається нова діюча речовина);

б) 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) залежно від наявних відмінностей;

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

Надаються дані з дослідження біодоступності;

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

Достатньо надати результати дослідження біодоступності (розділ 5 Керівництва ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018);

ґ) діючі речовини в 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) 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 ЄМА або настановах МОЗ щодо біосимілярів.

Для біосиміляру після закінчення патентного захисту даних щодо зареєстрованого раніше оригінального біологічного лікарського засобу застосовується такий підхід:

інформація, що подається, не обмежується модулями 1 - 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) визначаються у кожному окремому випадку згідно з відповідними вимогами, викладеними у Керівництвах ЄМА або настановах МОЗ щодо біосимілярів;

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 ЄМА або настановах МОЗ, розроблених для певного типу біотехнологічних продуктів.

У разі якщо 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.

Абзац дев'ятий підпункту 3 підпункту 1.3 пункту 1 розділу III виключено

(згідно з наказом Міністерства охорони  
 здоров'я України від 13.04.2018 р. N 711,  
у зв'язку з цим абзаци десятий - двадцять восьмий  
 вважати відповідно абзацами дев'ятим - двадцять сьомим)

Реєстраційне досьє на біосиміляр відповідає загальним вимогам до матеріалів реєстраційного досьє (у форматі ЗТД) 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 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.

Усі 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 в 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 це вимагається для реєстраційного досьє у форматі ЗТД.

Крім того, додатково до повного модуля 3 надаються дані досліджень порівнянності біосиміляру та референтного препарату, проведених відповідно до положень Керівництва ЄМА з подібних біологічних лікарських препаратів, що містять протеїни, отримані шляхом біотехнологій, як активні речовини: питання якості (EMEA/CHMP/BWP/247713/2012) 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. Зазначається ця інформація у модулі 3.2.R (Regional Information) реєстраційного досьє у форматі ЗТД.

Модулі 4 та 5

Для біосимілярів надаються результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань відповідно до структури ЗТД.

Дослідження безпеки та ефективності біосимілярів проводяться згідно з вимогами, викладеними у відповідних Керівництвах ЄМА або настановах МОЗ щодо біосимілярів.

Загальні та специфічні підходи до проведення порівняльних досліджень для певної фармакотерапевтичної групи біотехнологічних продуктів викладені у наукових Керівництвах ЄМА. Якщо для продуктів певної фармакотерапевтичної групи відповідне Керівництво ЄМА відсутнє, заявник звертається за науковою консультацією до МОЗ та Центру.

1.4. Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням

Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням - це лікарський засіб, для якого заявник може довести, що діюча(і) речовина(и) лікарського засобу з добре вивченими у рамках Європейського союзу (далі - 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:

а) 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 (відображений 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;

б) документація, надана заявником, повинна включати всі аспекти оцінки безпеки та ефективності, містити або давати посилання на огляд відповідної літератури з урахуванням до- і 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;

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

г) 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;

ґ) 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 формату ЗТД. Такі реєстраційні досьє розглядаються як повні змішані досьє (власні дослідження щодо розробки, власні та/або бібліографічні дані щодо безпеки та ефективності).

Модуль 1

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 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.

Усі 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 загальних вимог до матеріалів реєстраційного досьє (у форматі ЗТД) 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 і 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.

Звіт ЄМА 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. Лікарський засіб з фіксованою комбінацією

Комбінація декількох діючих речовин в одній лікарській формі з терапевтичною метою є 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 формату ЗТД.

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 дільниць виробництва, допоміжних речовин та оцінки безпеки.

Модулі 4 та 5

Об'єм та дизайн доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які вимагаються для фіксованої комбінації, будуть 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 Керівництва ЄМА щодо неклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (EMEA/CHMP/SWP/258498/2005) та Керівництва ЄМА щодо клінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (CHMP/EWP/240/95 Rev. 1).

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 строку 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 нову діючу речовину або більше у комбінації з відомою(ими) діючою(ими) речовиною(ами), надаються результати доклінічного та клінічного вивчення нової(их) діючої(их) речовини (речовин) разом з доклінічними та клінічними даними щодо комбінації.

1.6. Інформована згода

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 інших лікарських засобів, що реєструються з таким самим якісним та кількісним складом діючих речовин та тією самою лікарською формою.

Передумовою для реєстрації такого лікарського засобу є те, що від власника реєстраційного посвідчення на зареєстрований лікарський засіб отримано інформовану згоду на використання всієї інформації модулів 3 - 5, що містять фармацевтичні дані, дані доклінічних досліджень та клінічних випробувань, і заявник, який подає на реєстрацію інший лікарський засіб, повинен мати постійний доступ до цієї документації або мати у своєму розпорядженні вищенаведену інформацію.

Для лікарських засобів, що реєструються за інформованою згодою, надається тільки повний модуль 1, включаючи реєстраційну форму з відповідними додатками, а також модулі 2 - 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 лікарських засобів існують також й інші типи лікарських засобів з іншим форматом реєстраційного досьє. Реєстраційні досьє інших форматів містять повні модулі 1 - 3, а у модулях 4 та/або 5 замість повних даних щодо власних доклінічних досліджень та клінічних випробувань містяться: або перехресні посилання на інші реєстраційні досьє, або бібліографічні дані, або дані щодо обмежених досліджень, проведених заявником/виробником для цього лікарського засобу. Формат модулів 4 та/або 5 залежить від типів лікарських засобів.

Інші типи лікарських засобів

2.1. Традиційний лікарський засіб

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

а) 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;

б) лікарські засоби призначені виключно для застосовування відповідно до точно вказаних сили дії та дозування (у вказаних дозах та відповідно до режиму прийому, як зазначено в інструкції для медичного застосування);

в) лікарські засоби призначені для перорального, зовнішнього або інгаляційного застосування;

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

ґ) 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 унеможливлює реєстрацію таких лікарських засобів.

Ці вимоги не застосовуються при винесенні МОЗ або Центром рішення про те, що традиційний лікарський засіб відповідає критеріям, які застосовуються до лікарського засобу за повним досьє, або до гомеопатичного лікарського засобу без терапевтичних показань.

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

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

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 підпункті ґ); 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 традиційного лікарського засобу на реєстрацію, включаючи не менше 15 років в ЄС та/або Україні.

Відповідний препарат характеризується тим, що містить такі самі діючі речовини, незалежно від використовуваних допоміжних речовин, призначений для застосування за такими самими або подібними показаннями, має еквівалентні силу дії, дозування, а також такий самий або аналогічний шлях введення, що й лікарський засіб, який розглядається;

бібліографічний огляд даних з безпеки разом з експертним звітом, а за необхідності - за додатковим запитом компетентного органу - 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 кількість інгредієнтів лікарського засобу було зменшено протягом цього періоду.

2.2. Лікарський засіб з продукції in bulk

Лікарський засіб з продукції in bulk подається на реєстрацію, 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 загальних вимог до реєстраційного досьє у форматі ЗТД.

Для модулів 2 - 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 лікарський засіб на реєстрацію) щодо стадій виробничого процесу, які ним виконуються.

У відповідних розділах реєстраційного досьє вказуються найменування та місцезнаходження 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.

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

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

Після надходження до Центру листа-направлення МОЗ заявник подає до Центру для проведення експертизи реєстраційну форму лікарського засобу, який подається на державну реєстрацію (додаток 1), для гомеопатичних лікарських засобів - реєстраційну форму гомеопатичного лікарського засобу, який подається на державну реєстрацію (додаток 2), а у випадку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами, подається реєстраційна форма лікарського засобу, що виробляється згідно із затвердженим прописом, який подається на державну реєстрацію (додаток 3);

для АФІ подається реєстраційна форма активного фармацевтичного інгредієнта, який подається на державну реєстрацію (перереєстрацію) (додаток 4).

Якщо на бажання заявника проводиться одночасна реєстрація готового лікарського засобу та АФІ, що входить до складу цього лікарського засобу, можуть надаватися окремі реєстраційні посвідчення на АФІ та готовий лікарський засіб. Заявник подає одне реєстраційне досьє на готовий лікарський засіб і окремо реєстраційну форму лікарського засобу, який подається на державну реєстрацію (додаток 1), та реєстраційну форму активного фармацевтичного інгредієнта, який подається на державну реєстрацію (перереєстрацію) (додаток 4).

Якщо лікарський засіб, що подається на державну реєстрацію, не зареєстрований в країні заявника/виробника або інших країнах, дозволяється його реєстрація в Україні за наявності реєстраційних документів в 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.

Реєстраційну форму заявник подає до Центру в паперовому та електронному вигляді.

(пункт 1 розділу IV доповнено новим абзацом шостим згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2018 р. N 711,  
у зв'язку з цим абзаци шостий, сьомий  
 вважати відповідно абзацами сьомим, восьмим)

Інформація про подану до Центру реєстраційну форму 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 лікарського засобу 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 реєстраційної форми Центр протягом 7 робочих днів 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, в тому числі звіт про доклінічні дослідження та звіт про клінічні випробування, відповідно до типу лікарського засобу та вимог:

(абзац перший пункту 4 розділу IV у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

розділу III Порядку та додатків 5, 6, 9, 10, 11 (залежно від типу лікарського засобу) та 28;

(абзац другий пункту 4 розділу IV у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

додатка 7 - для реєстрації певних гомеопатичних лікарських засобів;

додатка 8 - для реєстрації лікарських засобів, які виробляються згідно із затвердженим прописом;

додатка 12 - для реєстрації АФІ.

Звіт про доклінічні дослідження та звіт про клінічні випробування складаються за формами згідно з додатками 29, 30 до цього Порядку та заповнюються відповідно до Інформації щодо заповнення звіту про доклінічні дослідження та Інформації щодо заповнення звіту про клінічні випробування згідно з додатками 31, 32 до цього Порядку.

(пункт 4 розділу IV доповнено новим абзацом шостим згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528,  
у зв'язку з цим абзаци шостий - двадцять третій  
 вважати відповідно абзацами сьомим - двадцять четвертим)

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 Порядку.

У разі державної реєстрації лікарських засобів, які належать до групи "Медичні гази", подаються: реєстраційна форма відповідно до додатка 3, матеріали реєстраційного досьє відповідно до додатка 12 та інструкція для медичного застосування, складена згідно з вимогами до інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

У разі реєстрації одним й тим самим заявником лікарського засобу під іншою назвою, відмінною від тієї, під якою цей лікарський засіб вже був зареєстрований, реєстраційна форма подається відповідно до додатка 1 або додатка 2 (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, які можуть подаватися в 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 додатка 13 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 реєстраційні матеріали 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 після затвердження відповідного рішення регуляторним(и) органом(ами) країни (країн), 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 якщо заявник протягом 3 місяців з дати надходження до Центру листа-направлення МОЗ не подає до Центру матеріалів реєстраційного досьє або листа (одноразово) з обґрунтуванням строку відстрочення їх надання (не більше ніж 20 робочих днів), Центр у строк до 3 робочих днів письмово повідомляє заявника про зняття лікарського засобу з розгляду.

Надалі реєстраційні документи на цей лікарський засіб можуть бути повторно подані до Центру для проведення експертизи відповідно до вимог 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 лікарського засобу. 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 лікарського засобу та вимог Порядку і додатків до нього, визначених в 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.

Строк 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 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 строків, 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 строки 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.

Надалі на бажання заявника матеріали з урахуванням зауважень Центру подаються для державної реєстрації лікарського засобу відповідно до вимог 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, в тому числі підтвердження відповідності звітів про доклінічні дослідження та звітів про клінічні випробування, наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє з наданням рекомендацій щодо їх опублікування на офіційному вебсайті МОЗ і рекомендацій до затвердження інструкції для медичного застосування, тексту маркування упаковки готового лікарського засобу і методів контролю якості лікарського засобу (далі - МКЯ), а також для лікарських засобів, які закуповуються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, підтвердження щодо відповідності перекладів тексту маркування упаковки лікарського засобу, інструкції про застосування лікарського засобу або короткої характеристики лікарського засобу матеріалам реєстраційного досьє. Рекомендовані до затвердження МКЯ оформлюються окремим документом 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).

(абзац перший пункту 5 розділу IV у редакції наказів  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528,  
від 21.08.2020 р. N 1948)

При державній реєстрації лікарських засобів, які закуповуються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, зазначених у підпункті 10.4 пункту 10 розділу V Порядку, у висновок вноситься інформація щодо належності лікарського засобу до лікарських засобів, що закуповуються для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за результатами закупівель за кошти державного бюджету.

(пункт 5 розділу IV доповнено новим абзацом другим згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948)

При державній реєстрації лікарських засобів, які закуповуються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, зазначених у підпункті 10.5 пункту 10 розділу V Порядку, у висновок вноситься інформація щодо належності лікарського засобу до лікарських засобів, що закуповуються для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за результатами закупівель за кошти державного бюджету, виключно з метою безоплатного постачання структурним підрозділам з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій або суб'єктам господарювання, які мають ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики.

(пункт 5 розділу IV доповнено новим абзацом третім згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948,  
у зв'язку з цим абзаци другий - сьомий  
 вважати відповідно абзацами четвертим - дев'ятим)

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 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, вноситься до електронної бази даних.

Якщо заявник протягом 90 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, 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.

Надалі на бажання заявника матеріали реєстраційного досьє з урахуванням зауважень Центру подаються для проведення експертизи відповідно до вимог Порядку.

При реєстрації лікарських засобів, які були ліцензовані ЄМА за централізованою процедурою (пункт 9 розділу V Порядку), оригінальних лікарських засобів, зазначених у підпункті 10.1 пункту 10 розділу V Порядку, та лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.2 пункту 10 розділу V 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 МКЯ, наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє без проведення лабораторних випробувань відповідно до додатка 13. При цьому заявнику не надаються зауваження щодо внесення змін та виправлень у реєстраційні матеріали на ці групи лікарських засобів.

При реєстрації лікарського засобу, який закуповується особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, незалежно від країни виробника, у разі, коли державна реєстрація лікарського засобу здійснюється із маркуванням, інструкцією про застосування лікарського засобу та короткою характеристикою лікарського засобу, викладеними мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), підтверджується відповідність інструкції для медичного застосування, короткої характеристики, тексту маркування первинної та вторинної (за наявності) упаковок лікарського засобу та їх перекладів наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє.

(пункт 5 розділу IV доповнено новим абзацом восьмим згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948,  
у зв'язку з цим абзаци восьмий - дев'ятий  
 вважати відповідно абзацами дев'ятим - десятим)

Під час проведення спеціалізованої експертизи матеріалів реєстраційного досьє Центр може направити лікарський засіб, поданий на реєстрацію, до уповноваженої(их) лабораторії(й) відповідно до галузі акредитації для проведення лабораторних випробувань. Лабораторні випробування проводяться відповідно до положень додатка 13 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 реєстраційних матеріалах;

реєстраційні матеріали не відповідають вимогам 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 набрало законної сили рішення суду, що внаслідок такої реєстрації будуть порушені захищені патентом України майнові права інтелектуальної власності, у тому числі при виробництві, використанні, продажу лікарських засобів. Копії рішення суду надаються до МОЗ та Центру;

у разі виявлення невідповідності перекладів тексту маркування упаковки лікарського засобу, інструкції про застосування лікарського засобу або короткої характеристики лікарського засобу матеріалам реєстраційного досьє.

(пункт 6 розділу IV доповнено абзацом сьомим згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948)

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;

в 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 досьє складається експертний звіт, на підставі якого надаються вмотивовані висновки щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу із зазначенням підтвердження відповідності звіту про доклінічні дослідження та звіту про клінічні випробування, наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє. Експерти з питань реєстрації відповідних підрозділів Центру є відповідальними за результати проведеної ними експертизи.

(абзац одинадцятий пункту 7 розділу IV у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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

За результатами засідань надаються рекомендації щодо складання Центром для МОЗ рекомендацій про можливість державної реєстрації лікарських засобів.

8. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб видається відповідно до положень розділу VIII 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 Порядку;

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, зазначеної у реєстраційному посвідченні при його видачі, 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.

9. Після закінчення терміну дії реєстраційного посвідчення готовий лікарський засіб може бути перереєстрований згідно із законодавством, за винятком випадків, коли МОЗ приймає рішення про проведення додаткової перереєстрації через 5 років з обґрунтованих причин, пов'язаних з фармаконаглядом.

Рекомендації до перереєстрації лікарського засобу надаються на підставі експертної оцінки оновлених даних щодо співвідношення користь/ризик, проведеної Центром відповідно до положень цього розділу Порядку.

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 був перекваліфікований у категорію лікарського засобу, експертиза реєстраційних матеріалів проводиться у порядку як для лікарського засобу, що подається на реєстрацію, відповідно до положень цього розділу Порядку та надається рекомендація до реєстрації лікарського засобу. Для цієї групи лікарських засобів реєстраційне досьє подається у форматі, який наявний (або у форматі чотирьох частин, або у форматі ЗТД). У разі відповідності МІБП критеріям непорівнювального біотехнологічного лікарського засобу експертиза реєстраційних матеріалів проводиться у порядку як для лікарського засобу, що подається на реєстрацію, на підставі експертної оцінки оновлених даних щодо співвідношення користь/ризик, проведеної Центром відповідно до положень цього розділу, із видачею реєстраційного посвідчення строком на 5 років з урахуванням зобов'язань у частині надання результатів повних порівняльних досліджень з якості, безпеки та ефективності, що підтверджують його подібність до референтного (біотехнологічного) лікарського засобу.

(абзац п'ятий пункту 9 розділу IV із змінами, внесеними згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2018 р. N 711)

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

Після надходження до Центру листа-направлення МОЗ заявник подає до Центру для проведення експертизи:

реєстраційну форму лікарського засобу, який подається на перереєстрацію (додаток 14);

реєстраційну форму АФІ, який подається на реєстрацію (перереєстрацію) (додаток 4), 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.

Реєстраційну форму заявник подає до Центру в паперовому та електронному вигляді.

(пункт 9 розділу IV доповнено новим абзацом десятим згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2018 р. N 711,  
у зв'язку з цим абзац десятий вважати абзацом одинадцятим)

Інформація про подану реєстраційну форму вноситься до електронної бази даних.

10. Проведення експертизи документів при перереєстрації включає такі етапи:

експертиза даних, що містяться у реєстраційній формі, з метою перевірки відповідності інформації Державного реєстру лікарських засобів України та відповідності вимогам Порядку;

попередня експертиза проводиться з метою перевірки комплектності наданих заявником документів відповідно до вимог Порядку;

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 реєстраційної форми 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 для готових лікарських засобів відповідно до додатка 15; для лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами, комплект документів відповідно до додатка 16.

У разі якщо заявник протягом 3 місяців з дати надходження до Центру листа-направлення МОЗ не подає до Центру відповідних документів або листа (одноразово) з обґрунтуванням строку відстрочення їх надання (не більше ніж 20 робочих днів), лікарський засіб знімається з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом 3 робочих днів.

Надалі матеріали на цей лікарський засіб можуть бути повторно подані до Центру для проведення експертизи відповідно до вимог 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 Порядку, або одноразово запитує у заявника додаткові дані та/або інформацію, необхідні для забезпечення відповідності наданих документів вимогам Порядку.

Заявник має надати додаткові дані та/або інформацію згідно із зауваженнями Центру у строк до 60 робочих днів або лист з обґрунтуванням строків, 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 Порядку та додатка 15 або додатка 16, 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 (за їх згодою).

Експертна оцінка співвідношення користь/ризик лікарських засобів, які були ліцензовані ЄМА за централізованою процедурою (пункт 9 розділу V Порядку), оригінальних лікарських засобів, зазначених у підпункті 10.1 пункту 10 розділу V Порядку, та лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.2 пункту 10 розділу V Порядку, вакцин, анатоксинів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.3 пункту 10 розділу V Порядку, а також лікарських засобів, які закуповуються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, зазначених у підпунктах 10.4 пункту 10 розділу V Порядку, проводиться позачергово.

(абзац другий пункту 13 розділу IV у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948)

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 Порядку. Інформація, що викладається у запитах Центру до заявника, вноситься 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.

Надалі, за бажанням заявника, комплект документів з урахуванням зауважень Центру повторно подається для проведення експертизи відповідно до вимог Порядку.

За наявності зауважень Центру щодо оновлення інформації з безпеки в інструкції для медичного застосування на лікарський засіб, поданий на перереєстрацію, включаючи приведення інструкції для медичного застосування генеричного лікарського засобу у відповідність до інструкції/офіційно затвердженої інформації для медичного застосування оригінального (референтного) лікарського засобу, допускається оновлення такої інформації під час перереєстрації без зупинки експертних робіт шляхом надання додаткових матеріалів без застосування процедури внесення змін.

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

(абзаци шостий - восьмий пункту 13 розділу IV замінено двома абзацами  
 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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 є відповідальними за результати проведеної ними експертизи.

Результати проведених експертиз розглядаються під час засідань відповідного дорадчого органу Центру за участі експертів та співробітників відповідних підрозділів Центру або відповідного дорадчого органу Центру за участі голів та заступників голів робочих експертних груп відповідно до напрямів, залежно від ситуації.

За результатами таких засідань надаються рекомендації щодо складання Центром для МОЗ рекомендацій про можливість перереєстрації лікарських засобів.

14. Лікарський засіб не може бути рекомендований до перереєстрації, якщо під час проведення експертизи документів за результатами післяреєстраційного нагляду було встановлено, що лікарський засіб є шкідливим 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 напрямів.

У разі наявності позитивних висновків за результатами експертиз реєстраційних матеріалів щодо реєстрації (перереєстрації) та/або внесення змін до реєстраційних матеріалів Центр щотижня складає матеріали відповідно до пункту 1 розділу VIII 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 обґрунтовують 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.

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

17. За бажанням заявника Центр надає заявнику 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 таку інформацію:

1) для державної реєстрації - відомості за структурою, наведеною в додатку 5, звіт про доклінічні дослідження та звіт про клінічні випробування для опублікування на офіційному сайті МОЗ за формами (додатки 29, 30). У разі підготовки реєстраційних матеріалів на готові лікарські засоби заявник має керуватися загальними вимогами до реєстраційного досьє, викладеними у додатку 6, з урахуванням вимог розділу III Порядку та додатків 7 - 11 (залежно від типу лікарського засобу); для АФІ - документи, зазначені у додатку 12, структуровані згідно з додатком 5 у частинах, що стосуються АФІ;

(підпункт 1 пункту 1 розділу V у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

2) для перереєстрації - відомості, які зазначені у додатку 15 або у додатку 16 (для лікарських засобів, які виробляються згідно із затвердженим прописом);

3) для внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє - відомості, які зазначені у додатку 17, або дані, необхідні для експертизи при внесенні змін II типу з урахуванням вимог пункту 6 розділу VI Порядку, для змін, що потребують нової реєстрації, - дані, необхідні для експертизи цих змін.

2. Матеріали реєстраційного досьє оформлюються з урахуванням викладеного у додатках 18 - 24.

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 в додатку 25.

4. У разі реєстрації АФІ визначаються 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 5) 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 лікарського засобу (розділ III Порядку). Перелік документів для проведення експертизи матеріалів для державної реєстрації АФІ та лікарських засобів, які відносяться до групи "Медичні гази", визначено в додатку 12.

8. Якщо лікарські засоби є гомеопатичними лікарськими засобами, що реєструються відповідно до додатка 7, або лікарськими засобами, що виробляються згідно із затвердженими МОЗ прописами (додаток 8), заявник надає реєстраційне досьє в обсязі, визначеному у наведених додатках до 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 мову) та модулі 2 ЗТД (з перекладом на українську мову за необхідності), на паперовому носії. Модулі 3 - 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.

(пункт 9 розділу V із змінами, внесеними згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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 мову) та модулі 2 ЗТД (з перекладом на українську мову за необхідності), на паперовому носії. Модулі 3 - 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.

(пункт 10 розділу V із змінами, внесеними згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

При реєстрації лікарських засобів, які підлягають закупівлі особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, відповідно до переліку, визначеного Кабінетом Міністрів України, з метою виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, можуть бути застосовані окремі вимоги до матеріалів реєстраційного досьє. Заявник може подавати інформацію, що міститься в модулі 1 ЗТД (з перекладом на українську мову) та модулі 2 ЗТД (з перекладом на українську мову за необхідності), на паперовому носії. Модулі 3 - 5 ЗТД заявник може подавати в електронному вигляді, а також надаються: МКЯ, маркування первинної та вторинної (за наявності) упаковок лікарського засобу, інструкція для медичного застосування лікарського засобу, коротка характеристика лікарського засобу та засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність умов виробництва лікарського засобу, поданого на реєстрацію, вимогам до виробництва лікарських засобів в Україні (для вітчизняних виробників - засвідчена в установленому порядку копія чинної ліцензії на виробництво лікарських засобів) для лікарських засобів, наведених у підпунктах 10.4, 10.5 пункту 10 цього розділу.

(пункт 10 розділу V доповнено абзацом другим згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948)

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/представника заявника (за наявності);

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, або вірусних гепатитів, що пройшли процедуру прекваліфікації та включені до переліку ВООЗ прекваліфікованих лікарських засобів (далі - перелік ВООЗ), 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:

(абзац перший підпункту 10.2 пункту 10 розділу V із змінами, внесеними  
 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2018 р. N 711)

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

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 сайта 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.

Реєстраційне досьє на такі лікарські засоби надається до Центру у тому форматі, який надавався до ВООЗ для проведення процедури прекваліфікації.

10.3. При реєстрації вакцин, анатоксинів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ та включені до переліку ВООЗ прекваліфікованих вакцин та анатоксинів, 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) сертифікат контролю на серію, виданий національним контролюючим органом країни-виробника вакцини та/чи анатоксину;

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

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

4) підпункт 4 підпункту 10.3 пункту 10 розділу V виключено

(згідно з наказом Міністерства охорони  
 здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528,  
у зв'язку з цим підпункт 5 вважати підпунктом 4)

4) письмове підтвердження від заявника, що заявлена на реєстрацію вакцина та/чи анатоксин відповідають таким, що пройшли прекваліфікацію та внесені до офіційного переліку ВООЗ.

Реєстраційне досьє на такі вакцини та анатоксини надається до Центру у тому форматі, який надавався до ВООЗ для проведення процедури прекваліфікації.

Абзац сьомий підпункту 10.3 пункту 10 розділу V виключено

(згідно з наказом Міністерства охорони  
 здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528,  
у зв'язку з цим абзац восьмий  
 вважати абзацом сьомим)

Абзац сьомий підпункту 10.3 пункту 10 розділу V виключено

(згідно з наказом Міністерства охорони  
 здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948)

10.4. При реєстрації лікарського засобу, який закуповується особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, незалежно від країни виробника, у разі, коли державна реєстрація лікарського засобу здійснюється із маркуванням та інструкцією про застосування лікарського засобу, що відповідають вимогам частин першої, другої, третьої та п'ятої статті 12 Закону України "Про лікарські засоби", на дату подання заяви на реєстрацію лікарський засіб повинен бути включений до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, визначеного Кабінетом Міністрів України, та заявник повинен бути визначений переможцем процедури закупівлі / спрощеної закупівлі, оголошеної особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я.

(пункт 10 розділу V доповнено підпунктом 10.4 згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948)

10.5. При реєстрації лікарського засобу, який закуповується особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, незалежно від країни виробника, у разі, коли державна реєстрація лікарського засобу здійснюється із маркуванням, інструкцією про застосування лікарського засобу та короткою характеристикою лікарського засобу, викладеними мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), на дату подання заяви на реєстрацію лікарський засіб повинен бути включений до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, визначеного Кабінетом Міністрів України, та, крім того, необхідно надати:

1) графічне зображення макета упаковки лікарського засобу;

2) переклади тексту маркування первинної та вторинної (за наявності) упаковок лікарського засобу, інструкції про застосування лікарського засобу та короткої характеристики лікарського засобу мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених законодавством, сформовані у відповідності з вимогами до маркування первинної та вторинної (за наявності) упаковок, інструкції про застосування лікарського засобу та короткої характеристики, встановленими цим Порядком, засвідчені підписом заявника або уповноваженого ним представника.

При реєстрації лікарських засобів, визначених у пунктах 9 та 10 (підпункти 10.1 - 10.5) цього розділу, реєстраційні матеріали розглядаються позачергово.

(пункт 10 розділу V доповнено підпунктом 10.5 згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948)

11. Матеріали реєстраційного досьє подаються до Центру відповідно до типу лікарського засобу у 3-х примірниках.

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, аркуші повинні бути пронумеровані. Усі аркуші справи нумеруються заявником арабськими цифрами валовою нумерацією в правому верхньому куті простим м'яким олівцем або електронним способом, або механічним нумератором.

Заявник також може подавати реєстраційне досьє в електронному вигляді у форматі, який відповідає електронному ЗТД формату, рекомендованому ICH за наявності технічних можливостей.

Матеріали реєстраційного досьє подаються українською або англійською мовою.

(пункт 11 розділу V із змінами, внесеними згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528,  
у редакції наказу Міністерства охорони  
 здоров'я України від 09.06.2020 р. N 1345)

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

1. Проведенню експертизи за бажанням заявника передує 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 17 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 зміни 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.

За бажанням заявника реєстраційні матеріали зареєстрованих лікарських засобів можуть бути доповнені за процедурою внесення змін до реєстраційних матеріалів звітом про доклінічні дослідження та звітом про клінічні випробування для опублікування на офіційному сайті МОЗ згідно із Законом України "Про лікарські засоби".

(пункт 2 розділу VI доповнено абзацом третім згідно з наказом  
Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

2.1. За характером зміни класифікують на:

зміни типу IА - 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 IБ - незначні зміни, які не можуть бути змінами типу IА та типу II і не потребують нової реєстрації;

зміни типу II - 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 IА та IБ.

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 заявляє згідно із законодавством про внесення таких змін та надає до Центру документи, що їх підтверджують, відповідно до вимог Порядку.

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 заявляє згідно із законодавством про внесення змін, пов'язаних з виявленими проблемами з безпеки, та надає до Центру відповідні документи 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, 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 заявляє згідно із законодавством про внесення таких змін та надає до Центру документи, що їх підтверджують, відповідно до вимог Порядку. Запропоновані зміни затверджуються відповідним наказом МОЗ, 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 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 найменування та/або місцезнаходження заявника не вважається зміною заявника, коли заявник залишається тією самою фізичною/юридичною особою. При зміні власника реєстраційного посвідчення видається вкладка до реєстраційного посвідчення без продовження строку 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 досьє заявника. До технічних помилок належать:

1) орфографічні та/або граматичні помилки, у тому числі у транслітерації;

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

(підпункт 2 пункту 2.4 розділу VI із змінами, внесеними згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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 технічних помилок, за винятком зазначених у підпункті 9 цього підпункту, затверджується наказом МОЗ. Щодо помилок, зазначених у підпункті 9 цього підпункту, виправлене реєстраційне посвідчення надається на візування до МОЗ.

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 уведення).

При таких змінах заявник разом з обґрунтуванням потреби внесення змін подає до Центру відповідні розділи матеріалів реєстраційного досьє, 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 Порядку як для первинної реєстрації лікарського засобу. Після затвердження змін, що потребують нової реєстрації, заявнику видається 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.

Після надходження до Центру листа-направлення МОЗ заявник подає до Центру для проведення експертизи матеріали про внесення змін:

для змін типу IА, IБ або II - реєстраційну форму згідно з додатком 26;

для зміни заявника (власника реєстраційного посвідчення) - реєстраційну форму згідно з додатком 26 разом із супровідним листом щодо передачі права власності на зареєстрований лікарський засіб (підписаний затвердженим заявником, який передає права власності);

для змін, що потребують нової реєстрації, - реєстраційну форму згідно з додатком 1;

для виправлення технічної помилки - лист у довільній формі, у якому зазначені помилка та обґрунтування її виправлення.

До реєстраційної форми додаються:

копія чинного реєстраційного посвідчення (за потреби внесення змін щодо безпеки застосування лікарського засобу, поданого на перереєстрацію, копія чинного реєстраційного посвідчення надається за наявності).

(абзац восьмий пункту 4 розділу VI у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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.

Реєстраційну форму заявник подає до Центру у паперовому та електронному вигляді.

(пункт 4 розділу VI доповнено новим абзацом десятим згідно з  
 наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.04.2018 р. N 711,  
у зв'язку з цим абзаци десятий - тринадцятий вважати  
 відповідно абзацами одинадцятим - чотирнадцятим)

Інформація про подану реєстраційну форму вноситься до електронної бази даних.

Після надходження реєстраційної форми 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 з дати надходження до Центру листа-направлення МОЗ, зміни знімаються з розгляду, про що Центр повідомляє заявника письмово протягом трьох робочих днів.

Надалі документи для внесення змін до реєстраційних матеріалів на цей лікарський засіб можуть бути подані для проведення експертизи відповідно до вимог Порядку. Відповідна інформація вноситься до електронної бази даних.

5. У разі внесення змін типу IА або IБ до реєстраційного досьє одного лікарського засобу реєстраційна форма повинна стосуватися лише однієї зміни типу IА або IБ. У разі одночасного внесення декількох змін типу IА або IБ окрема реєстраційна форма подається щодо кожної зміни, яка повинна містити посилання на інші реєстраційні форми на внесення змін.

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

У разі якщо зміна типу IБ призводить до інших послідовних змін типу IА або IБ, одна реєстраційна форма може включати всі послідовні зміни разом з описом відповідностей між такими послідовними змінами типу IА або IБ.

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 реєстраційна форма повинна стосуватися лише однієї зміни типу II. Якщо необхідно внести декілька змін типу II, окрема реєстраційна форма повинна подаватися щодо кожної зміни; кожна така реєстраційна форма повинна містити посилання на іншу реєстраційну форму.

У разі якщо зміна типу II призводить до інших послідовних змін типу II, одна реєстраційна форма 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 17 ця зміна зазначається як підпункт "інші зміни" у відповідному пункті реєстраційної форми (додаток 26).

8. Зміни, у тому числі й "інші зміни", за класифікацією можуть бути як зміни типу IА, IБ, так і зміни II типу.

8.1. До змін типу IА 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 дільниці 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 IБ відносять незначні зміни, які не можуть бути змінами типу IА та типу II 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, установленої договором між заявником та Центром.

Експертиза 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 Порядку), оригінальних лікарських засобів, зазначених у підпункті 10.1 пункту 10 розділу V Порядку, та лікарських засобів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.2 пункту 10 розділу V Порядку, вакцин, анатоксинів, що пройшли процедуру прекваліфікації ВООЗ, зазначених у підпункті 10.3 пункту 10 розділу V Порядку, а також лікарських засобів, які закуповуються особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, зазначених у підпунктах 10.4, 10.5 пункту 10 розділу V Порядку, проводиться позачергово.

(абзац другий пункту 9 розділу VI у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948)

10. При внесенні змін типу IА, IБ до Центру на експертизу подаються матеріали згідно з додатком 17.

Якщо заявник вносить зміни типу IА до матеріалів реєстраційного досьє, то заявник за бажанням заявляє згідно із законодавством про внесення таких не пізніше, ніж за 12 місяців після впровадження заявником цих змін. Це не стосується змін типу IАнп (зміни типу IА з негайним повідомленням). Для цих змін заявник повинен заявити згідно із законодавством про внесення таких змін негайно після їх упровадження із зазначенням дати.

Для змін типу IБ заявник повинен заявити згідно із законодавством про внесення таких змін перед їх упровадженням.

При внесенні змін II 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 додатка 23 та додатка 20, 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 досьє разом із реєстраційною формою заявник подає зміни до інструкції для медичного застосування лікарського засобу за формою, наведеною у додатку 27.

За бажанням заявника матеріали реєстраційного досьє можуть подаватися у вигляді змін до певних розділів реєстраційного досьє 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 реєстраційну форму;

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

супровідні дані щодо запропонованої(их) зміни (змін);

оновлену інформацію про вакцину, що представлена у певних розділах реєстраційного досьє;

примірники змін до МКЯ, тексту маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, інструкції для медичного застосування для затвердження, викладені згідно з додатком 23 та додатком 20, відповідно.

12. При зміні заявника (власника реєстраційного посвідчення) новий заявник (правонаступник) повинен надати до Центру документи, перелік яких наведено у додатку 28.

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 робочих 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 - 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 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 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 лист з обґрунтуванням строків, 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.

Надалі на бажання заявника матеріали про внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє протягом дії реєстраційного посвідчення з урахуванням зауважень Центру подаються для проведення експертизи відповідно до вимог 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 Порядку. Час, потрібний для їх підготовки, не входить до строку проведення експертних робіт.

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 строку 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.

Надалі на бажання заявника матеріали про внесення змін подаються до Центру для проведення експертизи відповідно до вимог 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 реєстраційній формі, протягом якого заявлені зміни мають бути введені в дію (імплементаційний період).

Результати проведених експертиз розглядаються під час засідань відповідного дорадчого органу Центру за участі експертів та співробітників відповідних підрозділів Центру.

За результатами таких засідань надаються рекомендації щодо складання Центром для МОЗ висновків про можливість внесення змін до реєстраційних матеріалів.

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 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 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.

19. Термін введення змін (імплементаційний період) не повинен перевищувати 6 місяців з дати затвердження зміни наказом МОЗ, 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 повним досьє (автономним досьє), а також щодо МІБП, поданого на державну реєстрацію, та біосимілярів.

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 Порядку.

Не більше 30 робочих днів, починаючи з дати офіційного надходження до Центру матеріалів реєстраційного досьє, триває експертиза матеріалів щодо лікарських засобів, зазначених у підпунктах 10.4, 10.5 пункту 10 розділу V Порядку.

(пункт 1 розділу VII доповнено абзацом третім згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 21.08.2020 р. N 1948)

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

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

лікарських засобів, що подаються на перереєстрацію;

АФІ, що подаються на реєстрацію;

лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами;

змін, що потребують нової реєстрації;

МІБП, перекваліфікованих у категорію лікарських засобів, 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.

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 тому числі - уповноважених органів України та/або інших країн) на запити Центру, пов'язані із проведенням експертизи, а також час проведення лабораторних випробувань.

### VIII. ПОРЯДОК ПІДГОТОВКИ ПЕРЕЛІКІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ (ВКЛАДКИ ДО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ) НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1. У разі складання умотивованих висновків щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу (далі - висновки) Центр протягом 10 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 лікарський засіб - вкладки до реєстраційного посвідчення або нового реєстраційного посвідчення (для певних змін, що потребують нової реєстрації), оновленої інструкції для медичного застосування лікарського засобу та короткої характеристики лікарського засобу (за наявності), оновлених МКЯ, оновленого 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.

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

Інформація про повернення заявником після редакційного узгодження проектів документів вноситься до єдиної електронної бази даних.

2. Після узгодження із заявником проектів реєстраційних документів Центр протягом 5 робочих днів формує переліки лікарських засобів, що пропонуються до державної реєстрації (перереєстрації) або внесення змін до реєстраційних матеріалів (далі - Переліки), комплектує (за наявності - відповідно до процедури) висновки контрольними примірниками (зі штампом Центру "Контрольний примірник") документів, зазначених у другому - четвертому абзацах пункту 1 цього розділу, звітами про доклінічні дослідження та звітами про клінічні випробування, які рекомендовані до опублікування на офіційному сайті МОЗ, і передає їх разом з Переліками (у паперовому вигляді та на електронному носії) та супровідним листом до МОЗ.

Інформація про передання до МОЗ Переліків з висновками щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу із зазначенням підтвердження відповідності звітів про доклінічні дослідження та звітів про клінічні випробування, наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє вноситься Центром до єдиної електронної бази даних.

(пункт 2 розділу VIII у редакції наказу Міністерства  
 охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

3. У разі наявності підстав для надання рекомендації щодо відмови у державній реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу або у внесенні змін до реєстраційних документів Центр готує відповідний висновок та включає лікарський засіб до окремого Переліку.

4. Інформація щодо дати передачі до МОЗ позитивних або негативних висновків разом з Переліками розміщується на офіційному веб-сайті Центру у день їх передачі.

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). При оформленні вищезазначених документів Центром вказуються номер та дата рішення про державну реєстрацію.

6. Рішенням про державну перереєстрацію затверджуються текст маркування первинної та вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу, інструкція для медичного застосування лікарського засобу, коротка характеристика лікарського засобу (за наявності). При оформленні вищезазначених документів Центром вказуються номер та дата рішення про державну перереєстрацію.

7. Рішенням про внесення змін до реєстраційних матеріалів затверджуються оновлені МКЯ, оновлена інструкція для медичного застосування, оновлений текст маркування первинної та/або вторинної упаковок готового лікарського засобу (за наявності). При оформленні вищезазначених документів Центром вказуються номер та дата рішення про внесення змін до реєстраційних матеріалів.

8. Після отримання наказу МОЗ щодо державної реєстрації (перереєстрацію) лікарських засобів та внесення змін до реєстраційних матеріалів Центр протягом 3 робочих днів листом інформує заявника про прийняте МОЗ 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 у такому та передає їх до МОЗ.

9. Підписане реєстраційне посвідчення (вкладка до реєстраційного посвідчення), листи щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів (якщо зміни не стосуються реєстраційного посвідчення) або листи щодо відмови у такому передаються Центром до МОЗ із супровідним листом про наявність належним чином оформлених документів та підтвердження відповідності повноважень заявника. До оформленого реєстраційного посвідчення (вкладки до реєстраційного посвідчення), листів щодо внесення змін до реєстраційних матеріалів (якщо зміни не стосуються реєстраційного посвідчення) долучаються реєстраційні документи (інструкція для медичного застосування лікарського засобу, коротка характеристика лікарського засобу (за наявності на бажання заявника), МКЯ, текст маркування первинної, вторинної (за наявності) упаковок готового лікарського засобу.

### IX. ПОРЯДОК РОЗРАХУНКІВ

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

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

### X. 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** | **Т. М. Лясковський** |

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  
(пункт 1 розділу IV)

### РЕЄСТРАЦІЙНА ФОРМА лікарського засобу, який подається на державну реєстрацію

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | Дата подання "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ року | N \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Назва лікарського засобу** |  |
| **Діюча(і) речовина(и)** |  |
| **Лікарська форма, доза** |  |
| **Вид, розмір та комплектність упаковки** |  |
| **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(на), що у разі ненадання реєстраційного досьє з дати надходження до Центру листа-направлення МОЗ протягом 3 місяців, відповідно до типу лікарського засобу, заяву про державну реєстрацію цього лікарського засобу 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 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (підпис)  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (П. І. Б.) |
| М. П. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (посада) |

|  |
| --- |
| **1. ЗАГАЛЬНІ ПУНКТИ РЕЄСТРАЦІЙНОЇ ФОРМИ**  (у разі заповнення для лікарського засобу певного типу вилучають перелік інших типів лікарських засобів, які не стосуються цього).  **Примітка.** Розділ повинен бути заповнений для будь-якого типу лікарського засобу, уключаючи лікарські засоби, на які є посилання нижче.  Ця реєстраційна форма подається відповідно до такого:  **ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА** **ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ)** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | **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.**  **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 (розділ III Порядку)).  **ІНФОРМОВАНА ЗГОДА**  (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 зі 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 реєстраційної форми, 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).  **ГЕНЕРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | **однокомпонентний** | **багатокомпонентний** | |

|  |
| --- |
| (надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними та відповідними доклінічними і клінічними, якщо це застосовно, даними, уключаючи еквівалентність до референтного лікарського засобу (якщо дослідження проводилися) (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.  **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 і клінічними даними заявника) (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 в 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.  **ПОДІБНИЙ БІОЛОГІЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ**  (надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними, а також відповідними доклінічними та клінічними даними (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.  **ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ФІКСОВАНОЮ КОМБІНАЦІЄЮ**  (надається реєстраційне досьє з повними адміністративними та фармацевтичними даними, а доклінічні та клінічні дані надаються тільки щодо цієї комбінації (див. розділ III Порядку)).  **ТРАДИЦІЙНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ** |

|  |  |
| --- | --- |
| **рослинного походження** | **інший лікарський засіб** |

|  |
| --- |
| (надається реєстраційне досьє, як указано у розділі III Порядку).  **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) (розділ III Порядку)).  **ЗМІНИ, ЩО ПОТРЕБУЮТЬ НОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ**  (надаються відповідні розділи реєстраційного досьє, які обґрунтовують указані зміни, і є достатніми для проведення експертизи).  Позначте необхідне (позначається тільки одна зміна) та позначте обов'язково відповідний тип 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 проводиться нова реєстрація 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 |  |

|  |
| --- |
| **ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ОБМЕЖЕНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (ПРЕПАРАТ-СИРОТА)**  Чи надано 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 РЕЄСТРАЦІЙНОЇ ФОРМИ**  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 Технічний регламент щодо медичних виробів, затверджений** постановою Кабінету Міністрів України від 02 жовтня 2013 року N 753) чи один або більше активних медичних виробів, які імплантуються (стаття 1(2)(c) Директиви 90/385/ЄЕС або Технічний регламент щодо активних медичних виробів, які імплантують, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 02 жовтня 2013 року N 755).  **2.2.4.1. Виробник пристрою (для виробників поза межами ЄЕС укажіть контактну особу):**  Контактна особа   |  |  | | --- | --- | | Науковий ступінь/посада | П. І. Б | |  |  |      |  |  | | --- | --- | | 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. СЕ-маркування:**  Чи має медичний виріб СЕ-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):   |  |  | | --- | --- | | найменування Уповноваженого органу: |  | | номер Уповноваженого органу: |  |     Контактна особа:   |  |  | | --- | --- | | Науковий ступінь/посада | П. І. Б. | |  |  |      |  |  | | --- | --- | | 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. |

|  |
| --- |
| **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 П. І. Б. 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:** | |
| П. І. Б. уповноваженої особи представника заявника |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. фізичної особи - підприємця |  |
| місцезнаходження юридичної особи або місце проживання 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: | |
| П. І. Б. уповноваженої особи представника заявника |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. фізичної особи - підприємця |  |
| місцезнаходження юридичної особи або місце проживання 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:** | |
| П. І. Б. 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: | |
| П. І. Б. 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-файла |  |
| місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи - підприємця (де зберігається мастер-файл) |  |
| країна |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Примітка.** | Щодо Плану управління ризиками див. розділ 1.8.2 модуля 1 реєстраційного досьє. |

|  |
| --- |
| **2.5. Виробники**  Усі виробничі дільниці, на яких здійснюються виробничі процедури, та дільниці, на яких проводиться контроль якості, зазначені у реєстраційному досьє, мають збігатися щодо їх найменувань, адрес місць провадження діяльності та видів діяльності протягом усього реєстраційного досьє. |

|  |  |
| --- | --- |
| **2.5.1. Виробник(и), що відповідає(ють) за випуск серії**  **1) Визначений(і) 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 П. І. Б. фізичної особи - підприємця |  |
| адреса місця провадження діяльності |  |
| 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 |  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Контактна особа, відповідальна за роботу з рекламаціями щодо дефектної продукції**   |  |  | | --- | --- | | Посада | П. І. Б. | |  |  | | |
| 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 у процесі виробництва, дільниці виробництва первинної та інших упаковок, а також імпортерів. Для кожної дільниці заповнюється окремо. | |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. 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).  Зазначте П. І. Б. 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 |  |
| 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  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 П. І. Б. 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 сертифіката відповідності Європейській фармакопеї |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. фізичної особи - підприємця (власника сертифіката відповідності) |  |
| номер сертифіката |  |
| дата останнього перегляду |  |
| Додайте копію сертифіката відповідності (підпункт 4.8 пункту 4 цього додатка).  Чи буде мастер-файл на ДР використовуватися для цієї ДР?  Ні  Так  Якщо так: | |
| власник мастер-файла на ДР |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. 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 мастер-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 видано сертифікат на загальний файл на вакцинний антиген (ВАЗФ), що використовується у даному препараті, або на нього подана заявка?  Ні  Так  Якщо так: | |
| назва речовини |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. 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 (випробувань) 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) |  |
| 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\* 1. 2. 3. тощо | Кількість | Одиниця | Посилання/монографія |
| Назва допоміжної(их)  речовини (речовин) 1. 2. 3. тощо | Кількість | Одиниця | Посилання/монографія |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Наводиться тільки одна назва для кожної ДР у такій послідовності: МНН (наводять за її рекомендованою МНН з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно), ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва.  Інформацію про надлишкову кількість не указують у 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 ГЕ4** | **Інші тваринного походження** | **Людського походження** | **Сертифікат відповідності ЄФ щодо ГЕ** **(укажіть номер)** |
|  | **ДР1** | **Доп. Р2** | **Р3** |  |  |  |  |
| 1. 2. 3. тощо |  |  |  |  |  |  |  |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1 ДР - діюча речовина;  2 Доп. Р - допоміжна речовина (уключаючи вихідні матеріали, які використовуються у виробництві діючої/допоміжної речовини);  3 Р - 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 П. І. Б. 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) |  |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1 ДР - діюча речовина;  2 Доп. Р - допоміжна речовина (включаючи вихідні матеріали, які використовуються у виробництві діючої/допоміжної речовини);  3 Р - 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 підпунктом 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(и) |  |
| 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: | |
| країна(и) |  |
| причина та дата заборони/відмови |  |

|  |
| --- |
| **4. ДОКУМЕНТИ, ЩО ДОДАЮТЬСЯ**  4.1. Обґрунтування типу лікарського засобу (розділ 1.5 модуля 1) та/або, за бажанням заявника, модуль 2 реєстраційного досьє.  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 відповідно до законодавства країни заявника та/або виробника, а у разі відсутності такого документа - 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 у 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 надаватися 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 належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року N 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за N 133/22665 (зі змінами), 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 (за наявності) заявника/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 (за наявності) 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 (за наявності) 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. 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 25 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 реєстраційній формі як відповідальних за випуск серії, якщо різні. У заявах необхідно зазначити, що виробник(и) ДР дотримується(ються) 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  
(пункт 1 розділу IV)

### РЕЄСТРАЦІЙНА ФОРМА гомеопатичного лікарського засобу, який подається на державну реєстрацію

|  |  |
| --- | --- |
| Дата подання  "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ року | N \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |  |
| --- | --- |
| **Назва лікарського засобу** |  |
| **Назва гомеопатичної сировини та розведень** |  |
| **Лікарська форма** |  |
| **Вид, розмір та комплектність упаковки** |  |
| **Заявник** |  |
| **Уповноважена особа, що виступає від імені заявника** |  |

|  |
| --- |
| Я гарантую достовірність та відповідаю за інформацію, що міститься у наданих матеріалах реєстраційного досьє.  Згоден(на), що у разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом 3 місяців з дати надходження до Центру листа-направлення МОЗ заяву про державну реєстрацію цього лікарського засобу буде анульовано.  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 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (підпис)  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (П. І. Б.) |
| М. П. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (посада) |

|  |
| --- |
| **1. ЗАГАЛЬНІ ПУНКТИ РЕЄСТРАЦІЙНОЇ ФОРМИ**  **Примітка. Розділ повинен бути заповнений для будь-якого типу лікарського засобу, уключаючи зміни, що потребують нової реєстрації.**  Ця реєстраційна форма подається відповідно до такого:  **РЕЄСТРАЦІЯ**  o Додаток 7 до Порядку  o Загальна процедура реєстрації (позначте необхідне)  лікарський засіб за повним досьє  генеричний лікарський засіб  лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням  лікарський засіб з фіксованою комбінацією  інформована згода  **Додаток 7 до Порядку** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Розділи реєстраційного досьє** | **Наявні у досьє** **(позначте необхідне)** |
| Модуль 1 |  |
| Ліцензія на виробництво |  |
| Текст маркування первинної та вторинної (за наявності) 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 (за наявності) упаковки, проект інструкції для медичного застосування |  |
| Модуль 2 |  |
| Модуль 3 |  |
| Модуль 4 |  |
| Обґрунтування гомеопатичного характеру |  |

|  |
| --- |
| **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 проводиться нова реєстрація лікарського засобу.  Цю реєстраційну форму можна застосовувати до лікарського засобу за повним досьє, генеричного лікарського засобу, лікарського засобу з добре вивченим медичним застосуванням, лікарського засобу з фіксованою комбінацією, за інформованою згодою.  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 РЕЄСТРАЦІЙНОЇ ФОРМИ**  **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 |

|  |
| --- |
| **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 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 П. І. Б. 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:** | |
| П. І. Б. уповноваженої особи представника заявника |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. фізичної особи - підприємця |  |
| місцезнаходження юридичної особи або місце проживання 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: | |
| П. І. Б. уповноваженої особи представника заявника |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. фізичної особи - підприємця |  |
| місцезнаходження юридичної особи або місце проживання 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 7 до Порядку).**  **Уповноважена особа заявника, відповідальна за фармаконагляд:** | |
| П. І. Б. 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: | |
| П. І. Б. 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-файла |  |
| місцезнаходження юридичної особи або місце проживання 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, адрес місць провадження діяльності 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 П. І. Б. фізичної особи - підприємця |  |
| адреса місця провадження діяльності |  |
| 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 П. І. Б. 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 П. І. Б. 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 П. І. Б. фізичної особи - підприємця (виробника) |  |
| адреса місця провадження діяльності |  |
| країна |  |
| телефон/факс |  |
| e-mail |  |
| Чи видано сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для цієї ДР?  Ні  Так  Якщо так, зазначте: | |
| власник сертифіката відповідності Європейській фармакопеї |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. фізичної особи - підприємця (власника сертифіката відповідності) |  |
| номер сертифіката |  |
| дата останнього перегляду |  |
| Додайте копію сертифіката відповідності (підпункт 4.8 пункту 4 цього додатка).  Чи буде мастер-файл на ДР використовуватися для цієї ДР?  Ні  Так  Якщо так: | |
| власник мастер-файла на ДР |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. фізичної особи - підприємця (власника мастер-файла) |  |
| референтний номер мастер-файла, присвоєний ЄМА/компетентним органом (якщо є) |  |
| дата подання на розгляд |  |
| дата останнього перегляду |  |
| Додайте лист(и), що дає(ють) право доступу до мастер-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 П. І. Б. 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 П. І. Б. 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\* 1. 2. 3. тощо | Кількість | Одиниця | Посилання/монографія |
| Назва допоміжної(их) речовини (речовин) 1. 2. 3. тощо | Кількість | Одиниця | Посилання/монографія |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Наводиться тільки одна назва для кожної ДР у такій послідовності: МНН (наводять за рекомендованою МНН з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно), ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва. | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 ГЕ4** | **Інші тваринного походження** | **Людського походження** | **Сертифікат відповідності ЄФ щодо ГЕ** **(укажіть номер)** |
|  | **ДР1** | **Доп. Р2** | **Р3** |  |  |  |  |
| 1. 2. 3. тощо |  |  |  |  |  |  |  |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1 ДР - діюча речовина;  2 Доп. Р - допоміжна речовина (уключаючи вихідні матеріали, які використовуються у виробництві діючої/допоміжної речовини);  3 Р - реагент/середовище культивування (уключаючи використовувані для приготування головного та робочого банків клітин);  4 ГЕ - губчата енцефалопатія.  Якщо наявний 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, 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: | |
| країна(и) |  |
| причина та дата заборони/відмови |  |

|  |
| --- |
| **4. ДОКУМЕНТИ, ЩО ДОДАЮТЬСЯ**  4.1. Обґрунтування типу лікарського засобу (розділ 1.5 модуля 1) та/або, за бажанням заявника, - модуль 2 реєстраційного досьє.  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 відповідно до законодавства країни заявника та/або виробника, а у разі відсутності такого документа - 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 у 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 (за наявності) заявника/представника заявника в Україні. Цей документ може не надаватися разом із реєстраційною формою 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 належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року N 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за N 133/22665 (зі змінами), 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 (за наявності) заявника/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 (за наявності) 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 (за наявності) 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 25 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 реєстраційній формі як відповідальних за випуск серії, якщо різні. У заявах необхідно зазначити, що виробник(и) ДР дотримується(ються) 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  
(пункт 1 розділу IV)

### РЕЄСТРАЦІЙНА ФОРМА лікарського засобу, що виробляється згідно із затвердженим прописом, який подається на державну реєстрацію

|  |  |
| --- | --- |
| Дата подання "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_\_ року | N \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 П. І. Б. фізичної особи - підприємця  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи - підприємця \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Телефон/факс \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Керівник \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  **4.1. Представник заявника (уповноважена особа, що виступає від імені заявника)** (українською мовою): П. І. Б. уповноваженої особи представника заявника \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Найменування юридичної особи або П. І. Б. фізичної особи - підприємця \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Місцезнаходження юридичної особи або місце проживання 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): П. І. Б. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Найменування юридичної особи або П. І. Б. 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 П. І. Б. 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 (речовин)**  Діюча речовина \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Найменування юридичної особи або П. І. Б. 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(ються) окремо від допоміжних. | | |
| Назва речовини\* | Кількість на одиницю лікарської форми\*\* | Посилання/монографія |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Вказується тільки одна назва в такому порядку: МНН (вказується за її рекомендованою МНН з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно), ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва.  \*\* В одиницях ваги чи біологічних одиницях на 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(на), що у разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом 3 місяців з дати надходження до Центру листа-направлення МОЗ заяву про державну реєстрацію цього лікарського засобу буде анульовано.  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 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (підпис)  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (П. І. Б.) |
| М. П. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (посада) |

|  |
| --- |
| **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 у США), слід надати роздруківку із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчену підписом/печаткою (за наявності) заявника, або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника. Копія повинна бути засвідчена печаткою (за наявності) заявника/представника заявника в Україні. Цей документ може не надаватися разом із реєстраційною формою 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 належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року N 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за N 133/22665 (зі змінами), або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. Копії документів мають бути засвідчені печаткою (за наявності) заявника/представника заявника в Україні. |

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  
 (пункт 1 розділу IV)

### РЕЄСТРАЦІЙНА ФОРМА активного фармацевтичного інгредієнта, який подається на державну реєстрацію (перереєстрацію)

|  |  |
| --- | --- |
| Дата подання "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ року | N \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |  |
| --- | --- |
| **Торгова (або патентована) назва АФІ (за наявності)** |  |
| **Назва АФІ**\* |  |
| **Заявник** |  |
| **Представник заявника (уповноважена особа, що виступає від імені заявника)** |  |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Тільки одна назва наводиться у такому порядку: МНН (з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно), ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва. | |

|  |
| --- |
| Я гарантую достовірність та відповідаю за інформацію, що міститься у наданих матеріалах реєстраційного досьє.  Згоден(на), що у разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом 3 місяців з дати надходження до Центру листа-направлення МОЗ заяву про державну реєстрацію (перереєстрацію) цього АФІ буде анульовано.  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 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (підпис)  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (П. І. Б.) |
| М. П. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (посада) |

|  |
| --- |
| **1. ОСОБЛИВІ ПУНКТИ РЕЄСТРАЦІЙНОЇ ФОРМИ** |

|  |
| --- |
| **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 П. І. Б. 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):** | |
| П. І. Б. уповноваженої особи представника заявника |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. 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 П. І. Б. 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).  Зазначаються всі дільниці виробництва, задіяні у виробничому процесі кожного джерела АФІ, включаючи дільниці, на яких проводиться контроль якості/контроль у процесі виробництва. | |
| речовина |  |
| найменування юридичної особи або П. І. Б. 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 мастер-файл для цієї АФІ?**  Ні  Так  Якщо так:  Додайте письмову згоду на доступ до мастер-файла (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?  Позначте необхідне  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 відповідно 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  
 (пункт 4 розділу IV)

### СТРУКТУРА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ (формат Загального технічного документа)

Повне реєстраційне досьє складається з п'яти модулів:

### Модуль 1. Адміністративна інформація

1.1. Зміст.

1.2. Реєстраційна форма (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 лікарських засобів.

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\*.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  
\* План управління ризиками є обов'язковим до надання через 2 роки від дати введення в дію Порядку. До настання вказаного строку План управління ризиками 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)\*.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  
\* Якщо на АФІ наявний мастер-файл, то для експертизи надаються матеріали тільки щодо відкритої частини мастер-файла.

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 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  
 (пункт 4 розділу IV)

### 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 для державної реєстрації лікарського засобу.

### 1.2. Реєстраційна форма

У реєстраційній формі мають бути вказані назва лікарського засобу, назва діючої(их) речовини (речовин), лікарська форма, шлях введення, сила дії (дозування) та форма випуску готового лікарського засобу, включаючи упаковку.

Зазначаються найменування та місцезнаходження заявника разом з найменуванням та місцезнаходженням виробників і виробничих дільниць, задіяних на різних стадіях виробництва (включаючи виробника готового лікарського засобу та виробника(ів) діючої(их) речовини (речовин)), а також за потреби найменування та місцезнаходження імпортера.

Заявник має визначити тип лікарського засобу та вказати, які зразки (якщо вони додаються) надаються.

До адміністративних даних додають: копію ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни-виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад у США), має бути надана роздруківка з посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника, а також засвідчену копію 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 строку 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 реєстраційній формі, заявник надає докладну інформацію про лікарський засіб, вказаний у реєстраційній формі, підставу для подання заяви на реєстрацію, 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 додатка 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 додатка 17 до Порядку, у вигляді окремого документа.

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 додатка 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 - 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 загальних резюме з якості, доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які наведені у модулі 2 реєстраційного досьє на лікарський засіб. У модулі 1 має бути надана інформація, підписана незалежними експертами, в якій вказуються дані про їх освіту, спеціалізацію та професійний досвід.

В експертів має бути відповідна технічна та професійна кваліфікація. Необхідно вказати професійні стосунки між експертом та заявником.

### 1.5. Спеціальні вимоги до різних типів лікарських засобів

Спеціальні вимоги до різних типів лікарських засобів наведено у розділі III Порядку та додатках 7 - 11 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, який розглядається, 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

а) генериком до референтного лікарського засобу.

Ця коротка довідка містить відомості про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарська форма; профіль безпека-ефективність його діючої(их) речовини (речовин) 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;

б) гібридом до референтного лікарського засобу.

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;

в) 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 всі 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) N 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 інша, ніж уповноважена особа, відповідальна 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 мастер-файла системи фармаконагляду, де він зберігається, та його номера, 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 (далі - ПУР), формат та структура якого затверджені законодавчо. ПУР чи його оновлену версію необхідно надавати у таких випадках:

при реєстрації будь-якого лікарського засобу, крім традиційних та гомеопатичних лікарських засобів, що реєструються за спрощеною процедурою;

(абзац третій підпункту 1.8.2 пункту 1.8. розділу 1 із змінами, внесеними  
 згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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 у форматі окремого документа (окремі томи на паперовому або електронному носії) відповідно до структури, передбаченої законодавством.

Заявник може консультуватися з Центром щодо необхідності подання ПУР та його змісту до подання заяви на реєстрацію чи внесення змін.

|  |  |
| --- | --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ **Примітка.** | План управління ризиками є обов'язковим для надання через 2 роки від дати введення в дію Порядку. До настання вказаного строку ПУР надається за наявності. |

### 2. Модуль 2: Резюме ЗТД

У цьому модулі наводяться резюме хімічної, фармацевтичної та біологічної документації, доклінічних та клінічних даних, наданих у модулях 3, 4 і 5 реєстраційного досьє 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 оцінки 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 під час 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 за 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, з 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 вповноваженого органу. Усі 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 у цих фармакопеях, мають надаватися посилання на інші національні фармакопеї.

Однак якщо АФІ, зазначений у 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 і 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(ї) 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 заміняють 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 може 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 щодо 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 Керівні вказівки ЄМА з мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (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 щодо безпеки пристрою для застосування з лікарським засобом.

Особливу увагу приділяють нижчезазначеним підрозділам.

3.2.S. **Активний фармацевтичний інгредієнт**\*

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  
\* Якщо на АФІ наявний мастер-файл, то для експертизи надаються матеріали тільки щодо відкритої частини мастер-файла.

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.

Надаються 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 вважаються усі матеріали, з яких виробляються або екстрагуються АФІ.

Для лікарських засобів біологічного походження вихідними матеріалами вважається будь-яка речовина біологічного походження, така 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 вважаються: 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, - вважаються 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 найменування, місцезнаходження та вказати обов'язки кожного виробника, включаючи контрактні компанії, а також інформацію про кожну із запланованих виробничих дільниць або лабораторій;

3) для лікарських засобів біологічного походження встановлено такі додаткові вимоги:

необхідно надати опис і документальне підтвердження походження та історії вихідних матеріалів;

стосовно особливих заходів щодо запобігання передачі губчатої енцефалопатії заявник повинен підтвердити, що діюча речовина відповідає Керівним вказівкам ЄМА з мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (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 10 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;

6) 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 його (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 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 і з 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, необхідно надати їх кількісне вираження, вказавши їхню загальну масу, а за потреби - масу активного компонента молекули.

Для лікарських засобів, що містять АФІ, який уперше 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 пропонований 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.P.3. Процес виробництва лікарського засобу

1. Опис способу виробництва, зазначеного у реєстраційній формі лікарського засобу (додаток 1 до Порядку), укладається таким чином, щоб надати адекватне коротке резюме характеру виконуваних операцій.

З цією 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 найменування, місцезнаходження 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 губчатої енцефалопатії тварин заявник також повинен підтвердити і щодо допоміжних речовин, що лікарський засіб виробляється відповідно до Керівних вказівок ЄМА з мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (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 губчатої 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 оформлена 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 надана у вигляді окремого документа, оформленого так, як описано в 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 досьє.

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, вироблені з однієї кількості сировини та піддані однаковій послідовності технологічних операцій та/або стерилізації, або в разі безперервного виробничого процесу - усі одиниці готової продукції, які вироблялися за певний відрізок часу.

Максимально припустиме відхилення вмісту АФІ в готовому лікарському засобі на момент його виробництва не повинно перевищувати ± 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 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 МКЯ.

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 за необхідності потрібно надати інформацію про кумулятивну стабільність.

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. Усі 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, які 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 спричиняють 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 усіх 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 вимог 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 аналізи токсичних проявів, що можуть виникнути внаслідок одноразового введення діючої речовини, яка міститься в лікарському засобі у таких пропорціях і фізико-хімічному стані, як і в 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 патолого-анатомічних 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 проводитися 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 самого 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 з 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 реєстраційного досьє;

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 унаслідок 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 вводяться 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 сенсибілізуючий 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 усіх 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 початкову переносимість.

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 більше 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 лікарських засобів), повинна давати можливість сформувати 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 досьє. 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 (у 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,

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; усі письмові відкликання за протоколами та процедурами; 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.

Усі 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 щодо:

протоколу, що містить обґрунтування, цілі, статистичний метод і методологію дослідження з умовами його проведення та організації, і докладну інформацію про досліджуваний лікарський засіб;

сертифіката про проходження аудиту (якщо такий проводився);

списку дослідників;

даних про кожного дослідника (прізвище, адреса, місце роботи, посада, кваліфікаційні дані та обов'язки при проведенні клінічних досліджень);

інформації про місце, де проводилося дослідження, інформації щодо кожного окремого суб'єкта дослідження, включаючи індивідуальні реєстраційні форми;

заключного звіту, підписаного дослідником, а при багатоцентровому дослідженні - усіма 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 причин, 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;

подробиць 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 труднощі 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 біовейвер необхідно надати звіт про проведення досліджень in vitro. Оцінку та проведення досліджень біоеквівалентності або обґрунтування щодо його непроведення потрібно надати відповідно до вимог Керівництв ЄМА з дослідження біоеквівалентності та додатка 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 взаємодію діючої речовини, а також дослідження з використанням інших біоматеріалів людського походження.

5.2.3. **Звіти про фармакокінетичні дослідження за участю 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 за участю 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 і 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 стали причиною виключення з участі в дослідженні та смерті. Необхідно ідентифікувати суб'єктів або групи суб'єктів дослідження з підвищеним ступенем ризику і 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 самому порядку, що і звіти про клінічні дослідження, та бути проіндексовані відповідно до кожного дослідження.

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  
(пункт 4 розділу IV)

### 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 вимогам:

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. Реєстраційне досьє 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 (BHP), 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 у 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 належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року N 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за N 133/22665 (зі змінами), або гарантійного листа заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи;

пропозиції до тексту маркування на упаковці;

інструкцію для медичного застосування, складену відповідно до вимог додатка 20 до Порядку, у разі, якщо на зовнішній упаковці наведено неповну інформацію;

дані про стабільність лікарського засобу.

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  
(пункт 4 розділу IV)

### 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, а також текст маркування упаковок, вид та розмір пакування, умови 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 у США), має бути надана роздруківка з посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника;

6) засвідчену копію документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року N 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за N 133/22665 (зі змінами), 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 МОЗ від 26 листопада 2012 року N 949.

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  
(пункт 4 розділу IV)

### 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; 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. Реєстраційна форма лікарського засобу обмеженого застосування (препарату-сироти) подається відповідно до додатка 1 до Порядку. До реєстраційної форми 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 6 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. Реєстраційна форма повинна охоплювати тільки ті терапевтичні показання, які відповідають умовам, викладеним у пункті 1 цього додатка. 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 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  
(пункт 4 розділу IV)

### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ОСОБЛИВОГО 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 замінено мастер-файлом на плазму (далі - ПМФ), оформленим відповідно до цієї частини.

Принципи

ПМФ - окремий документ, що не входить до реєстраційного досьє та містить усю 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, що займається фракціонуванням / обробкою плазми людини, має підготувати та наповнювати свіжими даними набір відповідної докладної інформації, про яку йдеться у ПМФ.

Заявник, який реєструє лікарський засіб, повинен надати до Центру ПМФ. У разі вже зареєстрованого лікарського засобу з крові/плазми заявник повинен надавати до Центру ПМФ. Якщо заявник не є власником ПМФ, власник повинен надати свій мастер-файл заявнику для його подання до Центру. У будь-якому разі відповідальність за лікарський засіб покладається на заявника.

Центр у разі проведення експертизи реєстраційного досьє враховує сертифікат відповідності на ПМФ, виданий МОЗ або уповноваженим регуляторним органом країни - виробника лікарського засобу з крові/плазми за результатами експертної оцінки ПМФ. У будь-якому реєстраційному досьє на лікарський засіб, що містить компоненти, отримані з плазми людини, має бути посилання на ПМФ, який відповідає саме тій плазмі, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина.

Зміст

ПМФ має містити інформацію про плазму, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина, а саме:

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 відбору донорів крові/плазми;

прийнята система, що дає можливість відстежити шлях кожного донорського зразка від закладу, де здійснюється забір крові/плазми, до готового лікарського засобу і навпаки;

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 пулу плазми;

інформація про систему взаємодії між виробником одержаного з плазми лікарського засобу та/або підприємством, що здійснює фракціонування/обробку плазми, з однієї сторони, та центрами або установами з відбору крові/плазми та контролю, з іншої сторони, яка визначає умови їхньої взаємодії та погодження специфікацій.

Додатково ПМФ має також містити перелік лікарських засобів, отриманих з цієї 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

Заявник надає до Центру повне реєстраційне досьє, яке супроводжується окремим ПМФ.

ПМФ на лікарський засіб з крові/плазми, що вироблений в Україні, підлягає експертній оцінці, яку проводить Центр.

Для проведення такої оцінки заявник подає до Центру ПМФ для проведення його оцінки та заяву в одному примірнику англійською або українською мовою у паперовому вигляді або в електронному форматі на вибір заявника. Центр приймає до розгляду ПМФ у день його подання заявником.

Проведення оцінки ПМФ включає такі етапи:

перевірка повноти та достовірності інформації, що міститься у ПМФ, відповідно до вимог, визначених цим підпунктом, з урахуванням чинних на час проведення такої оцінки норм законодавства України стосовно якості та безпеки донорської крові та її компонентів;

підготовка висновку експертної оцінки ПМФ, здійсненої Центром.

Центр має право двічі запитати у заявника додаткові дані та/або інформацію, необхідні для проведення оцінки ПМФ. Заявник має надати додаткові дані та/або інформацію згідно із зауваженнями Центру у строк до 30 робочих днів або лист з обґрунтуванням строків, необхідних для їх доопрацювання (не більше ніж 20 робочих днів). Час, потрібний для підготовки та подання додаткових даних та/або інформації, не входить до строку проведення оцінки ПМФ. Центр має прийняти доопрацьовані заявником матеріали у день звернення заявника.

Строк проведення оцінки ПМФ не може перевищувати 60 робочих днів.

У разі позитивного висновку за результатами здійсненої Центром експертної оцінки ПМФ на лікарський засіб, що вироблений в Україні, МОЗ у десятиденний термін затверджує Сертифікат відповідності на мастер-файл на плазму (далі - Сертифікат відповідності на ПМФ) згідно із додатком 28 до Порядку.

У разі зміни даних, що зазначені у ПМФ, такий ПМФ оновлюється та повторно сертифікується відповідно до вимог цього підпункту. Оновлений Сертифікат відповідності на ПМФ долучається до матеріалів реєстраційного досьє відповідно до положень розділу VI Порядку. Умови для внесення таких змін викладені у розділі Б.V.а) додатка 17 до Порядку.

Під час прийняття рішення про реєстрацію лікарського засобу уповноважений орган має брати до уваги сертифікацію, повторну сертифікацію або зміни до ПМФ, що стосуються лікарського засобу, який перебуває на стадії реєстрації.

(підпункт 1.1 пункту 1 у редакції наказу Міністерства  
 охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

### 1.2. Вакцини

Щодо вакцин для людини за умови застосування системи Загального файла 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 усю 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.а) додатка 17 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 перенесення 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 надавати 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 розглядатись 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 бекерелях із зазначенням дати та за необхідності часу й 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.

Модуль 4

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 радіоактивним ізотопом, або дисоціації in vivo кон'югата з радіоактивною міткою, 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 підпункту 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 винятком лікарських засобів, описаних у додатку 7 до Порядку)

Даний розділ стосується особливих положень модулів 3 і 4 реєстраційного досьє на гомеопатичні лікарські засоби.

Модуль 3

Як до гомеопатичних лікарських засобів, зазначених у додатку 7 до Порядку, так і до гомеопатичних лікарських засобів, які реєструються за іншими процедурами, мають застосовуватися положення модуля 3 з наступними відмінностями:

1) термінологія.

Назва латиною гомеопатичної сировини, описаної у реєстраційному досьє, повинна відповідати назві латиною, зазначеній у 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 всіх вихідних матеріалів і сировини, а також проміжних продуктів до кінцевого розведення у готовому лікарському засобі. За 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 їх етапи 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 7 до Порядку, так і для гомеопатичних лікарських засобів, які реєструються за іншими процедурами.

При реєстрації гомеопатичних лікарських засобів, визначених у додатку 7 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 реєстраційного досьє.

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 зазначено у Європейській фармакопеї.

Щодо номенклатури рослинної субстанції необхідно навести 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) й 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 дільницю 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 дільницю 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, який подано на 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 уключати 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, який подано на реєстрацію.

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

### МАТЕРІАЛИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ, що подаються для експертизи при внесенні змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

|  |
| --- |
| **I. АДМІНІСТРАТИВНІ ЗМІНИ** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1.1. Зміна найменування та/або місцезнаходження заявника (власника реєстраційного посвідчення)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IА** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Власником реєстраційного посвідчення повинна залишатися одна й та сама юридична особа або фізична особа - підприємець. |
| **Документація** |
| 1. Документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування та/або нове місцезнаходження заявника (власника реєстраційного посвідчення).  2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу (за необхідності). |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1.2. Зміна торговельної назви лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Запропонована назва не порушує права третіх сторін. |
| **Документація** |
| 1. Обґрунтування зміни назви лікарського засобу.  2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1.3. Зміна назви АФІ або діючої речовини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IА** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. АФІ або діюча речовина повинна залишатися тією самою. |
| **Документація** |
| 1. Підтвердження рекомендованих ВООЗ міжнародних непатентованих назв або копія їх переліку. Для рослинних лікарських засобів - заява про те, що назва відповідає чинним вимогам або чинному Керівництву з якості рослинних лікарських засобів та керівним принципам для декларування рослинних субстанцій та рослинних препаратів, що входять до складу (традиційних) рослинних лікарських засобів.  2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1.4. Зміна найменування та/або місцезнаходження виробника (включаючи за необхідності місце проведення контролю якості) або постачальника АФІ або діючої речовини/вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, що застосовуються у виробництві АФІ або діючої речовини (за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у затвердженому реєстраційному досьє)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2, 3** | **IА** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Виробнича дільниця та усі виробничі операції залишаються незмінними. |
| **Документація** |
| 1. Документ відповідного уповноваженого органу, у якому зазначено нове найменування та/або місцезнаходження.  2. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.  3. У разі зміни у найменуванні власника мастер-файла на діючу речовину - поновлений дозвіл власника на користування даними, що містяться у мастер-файлі. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1.5. Зміна найменування та/або місцезнаходження виробника готового лікарського засобу, включаючи місце проведення контролю якості** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) виробнича дільниця випуску серій** | **1** | **1, 2** | **IА** |
| **б) усі інші дільниці** | **1** | **1, 2** | **IА** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Виробнича дільниця та всі виробничі операції залишаються незмінними. |
| **Документація** |
| 1. Копія оновленої 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, у якому зазначено нове найменування та/або місцезнаходження, та 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 N 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 N 133/22665, або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи.  2. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи оновлені коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу (за необхідності). |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1.6. Зміна коду АТХ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IА** |

|  |
| --- |
| **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 пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу (за необхідності). |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1.7. Вилучення виробничої дільниці (включаючи дільниці для АФІ або діючої речовини, 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 реєстраційному досьє)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  | **1, 2** | **1, 2** | **IА** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Необхідно залишити принаймні одну затверджену дільницю/виробника, що виконують таку саму функцію, що й вилучені.  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 пункті 2.5 заяви про державну реєстрацію лікарського засобу, форма якої наведена у додатку 1 до Порядку.  2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу (за необхідності). |

|  |
| --- |
| **II. ЗМІНИ ЩОДО ЯКОСТІ** |

|  |
| --- |
| **2.1. АФІ або діюча речовина** |

|  |
| --- |
| **2.1.1. Виробництво** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.1.1. Зміна виробника вихідного/проміжного продукту/реагенту, що використовується у виробничому процесі АФІ або діючої речовини, або зміна виробника (включаючи, де необхідно, місце проведення контролю якості) АФІ або діючої речовини (за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у матеріалах реєстраційного досьє)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) запропонована додаткова виробнича дільниця є дільницею одного виробника** | **1, 2, 3** | **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7** | **IА** |
| **б) введення нового виробника АФІ або діючої речовини з наданням матеріалів реєстраційного досьє (мастер-файла) на діючу речовину** |  |  | **II** |
| **в) запропонований виробник використовує спосіб синтезу, що суттєво відрізняється від попереднього, або умови виробництва, які потенційно можуть змінити важливі характеристики якості АФІ або діючої речовини, такі як якісний та/або кількісний профіль домішок, що потребує кваліфікації, або фізико-хімічні властивості АФІ або діючої речовини, що впливають на біодоступність** |  |  | **II** |
| **г) новий виробник вихідного продукту, для якого вимагається попередня оцінка вірусної безпеки та/або ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії** |  |  | **II** |
| **ґ) зміна у АФІ або діючої речовини біологічного походження або вихідному матеріалі/реагенті/ проміжному продукті, що використовується для виробництва лікарського засобу біологічного походження** |  |  | **II** |
| **д) зміни у методах контролю якості АФІ або діючої речовини або додавання дільниці для проведення контролю серії/випробування** | **2, 4** | **1, 5** | **IА** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Для вихідних матеріалів та реагентів специфікації (включаючи контроль під час виробництва, методи аналізу всіх матеріалів) ідентичні затвердженим. Для проміжних продуктів та АФІ або діючих речовин специфікації (включаючи контроль під час виробництва, методи аналізу всіх матеріалів) спосіб виробництва (включаючи розмір серії) та детальний опис методу синтезу - ідентичні затвердженим.  2. АФІ або діюча речовина не є стерильною або речовиною біологічного/імунологічного походження.  3. Якщо у процесі виробництва використовуються матеріали людського або тваринного походження, виробник не використовує будь-якого нового постачальника, для якого потрібна оцінка вірусної безпеки або відповідності виробництва Керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами.  4. Перенесення способу виробництва з попередньої дільниці до нової було успішно виконано. |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє (за необхідності).  2. Заява від власника реєстраційного посвідчення або від власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності), що метод синтезу (або у разі лікарських засобів рослинного походження за потреби метод приготування, місце походження, виробництво рослинної субстанції та спосіб виробництва), методи контролю якості та специфікації на АФІ або діючу речовину та вихідний матеріал/реагент/проміжний продукт у виробництві АФІ або діючої речовини не відрізняються від затверджених за потреби.  3. Сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії для нового вихідного продукту або, якщо необхідно, документальне підтвердження того, що вихідний продукт для отримання АФІ або діючої речовини, який має ризик передачі збудників губчатої енцефалопатії, попередньо оцінений уповноваженим органом країни виробника та продемонстрована його відповідність Керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами (чинне видання). Інформація повинна містити: найменування виробника, види та тканини тварин, з яких одержано вихідний продукт, назву країни походження тваринної сировини, її використання та попередній документ.  4. Дані аналізів (у вигляді таблиць порівняння) принаймні для двох серій (мінімум дослідно-промислових) АФІ або діючої речовини від затвердженого та запропонованого виробників/дільниць.  5. Заява про внесення змін має містити чітку інформацію щодо "затвердженого" та "запропонованого" виробників, як зазначено в пункті 2.5 заяви про державну реєстрацію лікарського засобу, форма якої наведена у додатку 1 до Порядку.  6. Заява уповноваженої особи (далі - УО) кожного з виробників, перелічених у заяві, якщо АФІ або діюча речовина використовується як вихідний матеріал, та заява УО кожного з перелічених у заяві виробників, відповідальних за випуск серії. У заявах УО необхідно зазначити, що виробник(и) АФІ або діючої речовини діє відповідно до настанов та керівництв з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Узагальнена заява може бути прийнятною за умов, приведених у примітці до підпункту 2.2.2.1 цього додатка*.*  7. Зобов'язання виробника АФІ або діючої речовини інформувати власника реєстраційного посвідчення про будь-які зміни у процесі виробництва, специфікаціях та методах аналізу АФІ або діючої речовини (за необхідності). |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.1.2. Зміни в процесі виробництва АФІ або діючої речовини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) незначна зміна у процесі виробництва АФІ або діючої речовини** | **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7** | **1, 2, 3** | **IА** |
| **б) значна зміна у процесі виробництва АФІ або діючої речовини, що може мати істотний вплив на якість, безпеку або ефективність лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **в) зміна стосується АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження або використання хімічних субстанцій у виробництві лікарського засобу біологічного/імунологічного походження і не відноситься до протоколу виробництва** |  |  | **II** |
| **г) зміна у лікарському засобі рослинного походження, що стосується однієї з таких характеристик: джерело походження сировини, спосіб виробництва або виготовлення** |  |  | **II** |
| **ґ) незначна зміна у закритій частині матеріалів реєстраційного досьє (мастер-файла) на діючу речовину** |  | **1, 2, 3, 4** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Не повинно бути жодних змін у якісному та кількісному складі домішок або змін фізико-хімічних властивостей АФІ або діючої речовини.  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 субстанції та спосіб виробництва залишаються незмінними.  3. Специфікації на АФІ або діючу речовину або проміжні продукти залишаються незмінними.  4. Зміна цілком описана у відкритій для заявника частині мастер-файла на діючу речовину (за необхідності).  5. АФІ або діюча речовина не є речовиною біологічного/імунологічного походження.  6. Зміна не стосується джерела походження та способу виробництва рослинного лікарського засобу.  7. Зміна не стосується закритої частини мастер-файла на діючу речовину. |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє та затвердженого мастер-файла на діючу речовину (за можливості), включаючи результати порівняння узгодженого та запропонованого виробничого процесу.  2. Дані аналізів (у вигляді таблиці порівняння) принаймні для двох серій (мінімум дослідно-промислових) лікарського засобу (АФІ або діючої речовини), виготовлених відповідно до узгодженого та запропонованого виробничого процесу.  3. Копія затверджених специфікацій на АФІ або діючу речовину.  4. Заява від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності), 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 діючу речовину або проміжні продукти. |
| Примітка до підпункту "б" підпункту 2.1.1.2 цього додатка. Для хімічних АФІ або діючих речовин це стосується значних змін у методі синтезу або умовах виробництва, що потенційно можуть змінювати важливі характеристики АФІ або діючої речовини, такі як якісний та/або кількісний профіль домішок, що потребує кваліфікації, або фізико-хімічні властивості АФІ або діючої речовини, що впливають на біодоступність. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.1.3. Зміна розміру серії (включаючи діапазони) АФІ або діючої речовини або проміжного продукту** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром серії** | **1, 2, 3, 4**, **6, 7, 8** | **1, 2, 5** | **IА** |
| **б) зменшення обсягу виробництва** | **1, 2, 3, 4, 5** | **1, 2**, **5** | **IА** |
| **в) зміна розміру серії, що потребує доведення подібності АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження порівняно із затвердженою** |  |  | **II** |
| **г) збільшення у понад 10 разів порівняно із затвердженим розміром серії** |  | **1, 2, 3, 4** | **IБ** |
| **ґ) розмір серії АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни параметрів процесу (наприклад, дублювання лінії)** |  | **1, 2, 3, 4** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Зміни у процесі виробництва обумовлені тільки збільшенням або зменшенням обсягу виробництва, наприклад, використанням обладнання іншої продуктивності.  2. Наявність результатів аналізу принаймні двох серій запропонованого розміру серії відповідно до специфікацій.  3. АФІ або діюча речовина не є 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 або діючі речовини/проміжні продукти залишаються незмінними.  7. АФІ або діюча речовина не є стерильною.  8. Затверджений розмір серії не був схвалений при внесенні змін типу IА. |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.  2. Номери серій запропонованого розміру серії, які проходять випробування.  3. Дані аналізів (у вигляді таблиці порівняння) принаймні однієї промислової серії АФІ або діючої речовини або проміжного продукту для затвердженого та запропонованого розмірів серії (за необхідності). Дані про наступні дві повні промислові серії мають бути надані на вимогу, а також заява про те, що у разі невідповідності специфікаціям буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією).  4. Копія затверджених специфікацій на АФІ або діючу речовину (та проміжні продукти за потреби).  5. Заява від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину про те, що зміни у процесі виробництва обумовлені тільки збільшенням або зменшенням обсягу 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 або діючу речовину/проміжні продукти залишаються незмінними. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.1.4. Зміни випробувань або допустимих меж, що встановлені у специфікаціях, у процесі виробництва АФІ або діючої речовини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) звуження допустимих меж** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **б) додавання нового випробування та допустимих меж** | **1, 2, 5, 6** | **1, 2, 3, 4, 6** | **IА** |
| **в) вилучення несуттєвого випробування** | **1, 2** | **1, 2, 5** | **IА** |
| **г) розширення затверджених допустимих меж для показників, які можуть істотно вплинути на якість АФІ або діючої речовини** |  |  | **II** |
| **ґ) вилучення випробування, що може мати істотний влив на загальну якість АФІ або діючої речовини** |  |  | **II** |
| **д) додавання або заміна випробування за результатами досліджень з безпеки або якості** |  | **1, 2, 3, 4, 6** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви про 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/імунологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ або діючої речовини біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів). |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.  2. Порівняльна таблиця щодо 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 або діючої речовини біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) АФІ або діючої речовини за всіма показниками, що зазначені у специфікації.  5. Обґрунтування/оцінка ризику від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності), що підтверджує незначність зміненого параметра.  6. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності) введення нового методу випробування або допустимих меж, визначених у специфікаціях. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.1.5. Зміни у АФІ або діючій речовині для сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцин для профілактики грипу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) заміна штаму(ів) у сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцинах для профілактики грипу** |  |  | **II** |

|  |
| --- |
| **2.1.2. Контроль АФІ або діючої речовини** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.2.1. Зміна у параметрах специфікацій та/або допустимих меж, визначених у специфікаціях на АФІ або діючу речовину, або вихідний/проміжний продукт/реагент, що використовуються у процесі виробництва АФІ або діючої речовини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації на лікарські засоби, що підлягають випуску серії** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **б) звуження допустимих меж, визначених у специфікації** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **в) доповнення специфікації новим показником якості та відповідним методом випробування** | **1, 2, 5, 6, 7** | **1, 2, 3, 4, 7** | **IА** |
| **г) вилучення незначного показника якості (наприклад, вилучення застарілого показника)** | **1, 2** | **1, 2, 6** | **IА** |
| **ґ) вилучення параметра специфікації, який може мати суттєвий влив на якість АФІ або діючої речовини та/або готового лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **д) розширення допустимих меж, визначених у специфікації на АФІ або діючу речовину** |  |  | **II** |
| **е) розширення допустимих меж, визначених у специфікаціях на вихідні матеріали/проміжні продукти, які мають істотний вплив на якість АФІ або діючої речовини та/або готового лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **є) доповнення або заміна параметра специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості (за винятком АФІ або діючої речовини біологічного або імунологічного походження)** |  | **1, 2, 3, 4, 5, 7** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви про 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/імунологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ або діючої речовини біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).  7. Зміна не стосується домішки, яка має генотоксичну дію. |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів 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 або діючих речовин біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) АФІ або діючої речовини 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 або діючу речовину 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 діючу речовину (за необхідності), що підтверджує незначність зміненого параметра.  7. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності) введення нового методу випробування або допустимих меж, визначених у специфікаціях. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.2.2. Зміна у методах випробування АФІ або діючої речовини або вихідного/проміжного продукту/реагенту, що використовується у процесі виробництва АФІ або діючої речовини** | **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** | **IА** |
| **б) видалення методу випробування для АФІ або діючої речовини /реагенту/проміжного продукту, якщо альтернативний метод вже затверджений** | **7** | **1** | **IА** |
| **в) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення) для реагенту, що не спричиняє істотного впливу на якість АФІ або діючої речовини** | **1, 2, 3, 5, 6** | **1, 2** | **IА** |
| **г) зміна у біологічному/імубіонологічному/ імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент для АФІ або діючої речовини біологічного походження, наприклад, пептидні карти, глік-карти тощо** |  |  | **II** |
| **ґ) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або доповнення) АФІ або діючої речовини або вихідного/проміжного продукту** |  | **1, 2** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Дослідження з валідації, які були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або настанов та керівних принципів з валідації, 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 методика - незмінні).  4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ або діючої речовини 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 або діюча речовина не є 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 матеріалів 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. |

|  |
| --- |
| **2.1.3. Система упаковка/укупорка** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.3.1. Зміна у безпосередній упаковці АФІ або діючої речовини** | **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** | **IА** |
| **б) якісні та/або кількісні зміни складу для стерильних та незаморожених АФІ або діючих речовин біологічного/імунологічного походження** |  |  | **II** |
| **в) рідких АФІ або діючих речовин (нестерильних)** |  | **1, 2, 3, 5, 6** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Запропонований пакувальний матеріал має бути ідентичним затвердженому за відповідними показниками якості.  2. Дослідження стабільності розпочато відповідно до настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ або діючої речовини і на дату випуску у розпорядженні заявника були задовільні дані зі стабільності принаймні за три місяці. Однак, якщо запропонована упаковка стійкіша, ніж затверджена, дані щодо стабільності за три місяці ще можуть бути недоступні. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).  3. Не стосується стерильних рідких АФІ або діючих речовин та АФІ або діючих речовин біологічного/імунологічного походження. |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.  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 або діючою речовиною та пакувальним матеріалом (наприклад, відсутнє перенесення компонентів запропонованого пакувального матеріалу до АФІ або діючої речовини 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 діючу речовину (за необхідності), що дослідження стабільності розпочато відповідно до настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням кількості та номерів серій АФІ або діючої речовини) та підтвердження (за необхідності), що на момент внесення змін заявником було надано мінімум, який вимагається, 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 після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).  5. Результати досліджень стабільності, проведених згідно з настановою щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) за відповідними параметрами принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ або діючої речовини із задовільними показниками щодо стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).  6. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та запропонованої специфікацій (за необхідності). |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.3.2. Зміни у параметрах специфікацій та/або допустимих меж, зазначених у специфікаціях, для первинної упаковки АФІ або діючої речовини** | **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** | **IА** |
| **б) доповнення специфікації новим показником та відповідним методом випробування** | **1, 2, 5** | **1, 2, 3, 4, 6** | **IА** |
| **в) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)** | **1, 2** | **1, 2, 5** | **IА** |
| **г) доповнення або заміна показника за результатами досліджень з безпеки або якості** |  | **1, 2, 3, 4, 6** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви про 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 або діючої речовини.  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 матеріалів 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 всіма показниками, зазначеними у специфікації.  5. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину, що показник якості не є суттєвим (за необхідності).  6. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину нових показників якості та допустимих меж, зазначених у специфікації. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.3.3. Зміна в методах випробування первинної упаковки АФІ або діючої речовини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) незначні зміни у затверджених методах випробування** | **1, 2, 3** | **1, 2** | **IА** |
| **б) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення)** | **1, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **в) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування вже затверджений** | **5** | **1** | **IА** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Відповідні дослідження з валідації, які були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або керівних принципів та настанов з валідації (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 методика - незмінні).  3. Новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.  4. АФІ або діюча речовина не є речовиною біологічного/імунологічного походження.  5. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації і цей метод не затверджений при внесенні змін типу IА. |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, які включають опис методу випробування та звіт про дані з валідації.  2. Порівняльні дані з валідації або, якщо необхідно, порівняльні результати аналітичних випробувань, які підтверджують ідентичність результатів, отриманих за затвердженим та новим методами. Це не стосується випадків додавання нового методу випробування. |

|  |
| --- |
| **2.1.4. Стабільність** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.4.1. Зміна періоду повторних випробувань/терміну придатності або умов зберігання АФІ або діючої речовини (за наявності у матеріалах реєстраційного досьє сертифіката відповідності Європейській фармакопеї, включає період повторного випробування)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) період повторного випробування/термін придатності** |  |  |  |
| **зменшення** | **1** | **1, 2, 3** | **IА** |
| **збільшення періоду повторного випробування на основі екстраполяції результатів дослідження стабільності, проведених не у відповідності до настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (крім АФІ або діючих речовин біологічного/імунологічного походження)** |  |  | **II** |
| **збільшення терміну придатності АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень, виконаних не у відповідності до затвердженого протоколу стабільності** |  |  | **II** |
| **збільшення або введення періоду повторного випробування/терміну придатності на основі результатів досліджень у реальному часі** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **б) умови зберігання** |  |  |  |
| **обмеження умов зберігання** | **1** | **1, 2, 3** | **IА** |
| **зміна умов зберігання АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження, якщо дослідження стабільності ще не проводились відповідно до затвердженого протоколу стабільності** |  |  | **II** |
| **зміна умов зберігання АФІ або діючої речовини** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або проблемами щодо стабільності. |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє повинні містити результати досліджень стабільності, представлені у реальному часі і проведені відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання), принаймні для двох (трьох - для лікарських засобів біологічного походження) дослідно-промислових або промислових серій АФІ або діючої речовини у затвердженій упаковці з відповідним періодом повторного випробування у визначених умовах зберігання.  2. Підтвердження, що дослідження стабільності виконані відповідно до затвердженого протоколу стабільності. Дослідження повинні підтвердити відповідність специфікацій.  3. Копії затверджених специфікацій на АФІ або діючу речовину. |

|  |
| --- |
| **2.1.5. Проектний простір** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.5.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для АФІ або діючої речовини щодо:** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) одного елементу (блок, частина) виробничого процесу АФІ або діючої речовини, включаючи контроль у процесі виробництва та/або методи випробування** |  | **1, 2, 3** | **II** |
| **б) методів випробувань для вихідних матеріалів/реагентів/проміжних продуктів та/або АФІ або діючої речовини** |  | **1, 2, 3** | **II** |

|  |
| --- |
| **Документація** |
| 1. Проектний простір був розроблений відповідно до європейських та міжнародних наукових керівництв. Результати досліджень розробки лікарського засобу, 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 або діючої речовини, 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 матеріалів реєстраційного досьє. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.5.2. Внесення змін після затвердження протоколу управління для АФІ або діючої речовини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  |  | **1, 2** | **II** |

|  |
| --- |
| **Документація** |
| 1. Детальний опис запропонованої зміни.  2. Протокол управління змінами для АФІ або діючої речовини. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.1.5.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для АФІ або діючої речовини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1** | **IА** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Вилучення, не спричинене непередбаченими обставинами або результатами випробувань, що виходять за межі специфікацій під час внесення зміни, описаної у протоколі. |
| **Документація** |
| 1. Обґрунтування запропонованого вилучення. |

|  |
| --- |
| **2.2. Готовий лікарський засіб** |

|  |
| --- |
| **2.2.1. Опис та склад** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.2.1.1. Зміна або додавання штампів, потовщень або інших маркувань, уключаючи заміну або додавання фарб для маркування лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
| **а) зміни штампів, потовщень або інших маркувань** | **1, 2, 3** | **1, 2** | **IА** |
| **б) зміна риски, призначеної для поділу таблетки на рівні дози** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **Умови** |
| 1. Специфікації при випуску і наприкінці терміну придатності готового лікарського засобу не змінилися (крім зовнішнього вигляду).  2. Будь-яка фарба повинна відповідати вимогам до фармацевтичної продукції.  3. Риски не призначено для розділу на рівні дози. |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів 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 необхідності).  3. Результати фармакопейних випробувань, що підтверджують відповідність характеристик/ правильного дозування лікарського засобу. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.2.1.2**. **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** | **IА** |
| **б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, з модифікованим або пролонгованим вивільненням та ділимі таблетки, призначені для поділу на рівні дози** |  | **1, 2, 3, 4, 5** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **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 рискою, призначеною для розподілу на рівні дози. |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи детальне зображення затверджених та запропонованих форми або розміру, а також оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).  2. Порівняльні дані досліджень для принаймні однієї дослідно-промислової серії лікарського засобу, які підтверджують відсутність змін у профілі розчинення (згідно з настановами та керівними принципами щодо дослідження біодоступності) для нових та затверджених розміру або форми. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання.  3. Обґрунтування відсутності необхідності проведення нового дослідження з еквівалентності відповідно до вимог настанов та керівних принципів щодо дослідження біодоступності.  4. Зразки готового лікарського засобу з новими розміром або формою (за потреби).  5. Результати фармакопейних випробувань, що підтверджують відповідність характеристик/правильного дозування лікарського засобу. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.2.1.3**. **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** |  |  |  |
| **додавання, вилучення або заміна** | **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9** | **1, 2, 4, 5, 6** | **IА** |
| **збільшення або зменшення** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2, 4** | **IА** |
| **б) інші допоміжні речовини** |  |  | **II** |
| **будь-яка незначна зміна кількісного складу допоміжних речовин у готовому лікарському засобі** | **1, 2, 4, 8, 9, 10** | **1, 2, 7** | **IА** |
| **якісні або кількісні зміни щодо однієї або декількох допоміжних речовин, які можуть значно вплинути на безпеку, якість або ефективність готового лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **зміна у лікарському засобі біологічного/ імунологічного походження** |  |  | **II** |
| **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 губчатої енцефалопатії** |  |  | **II** |
| **зміна, яка підтверджується дослідженнями з еквівалентності** |  |  | **II** |
| **заміна однієї допоміжної речовини на іншу з тими самими функціональними характеристиками та на тому самому рівні** |  | **1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **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 щодо 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 вилучено показник якості щодо ідентифікації.  4. Розпочато дослідження стабільності відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (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 IА або IБ), які демонструють подібність профілю стабільності до вже затвердженого. Заявник гарантує, що дослідження будуть завершені і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (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 губчатої енцефалопатії.  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 та затвердженого складу лікарського засобу демонструє відсутність будь-яких відмінностей (згідно з настановами та керівними принципами щодо дослідження біодоступності). 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 можливі 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 матеріалів реєстраційного досьє (включаючи метод ідентифікації будь-якого нового барвника за потреби), а також оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці (за необхідності).  2. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) та підтвердження за необхідності, що на момент внесення змін заявником було надано мінімум, який вимагається, даних щодо стабільності, а також наявні дані не вказували на будь-яку проблему, пов'язану зі стабільністю. Мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).  3. Результати дослідження стабільності, розпочаті відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання), за відповідними параметрами принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ або діючої речовини із задовільними показниками стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).  4. Зразок готового лікарського засобу з новим складом (за потреби).  5. Сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії 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 губчатої енцефалопатії, попередньо оцінено вповноваженими органами країни-виробника та відповідає керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами. 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 еквівалентності відповідно до вимог настанов або керівництв з дослідження біодоступності та біоеквівалентності (чинне видання). |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.2.1.4. 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** | **IА** |
| **б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, з модифікованим вивільненням або пролонгованої дії, для яких покриття є вирішальним чинником механізму вивільнення** |  |  | **II** |

|  |
| --- |
| **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 змінено тільки щодо маси і розміру (за необхідності).  4. Дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (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 після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (з відповідною пропозицією). |
| **Документація** |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.  2. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням номерів серій), та підтвердження за необхідності, що на момент внесення змін заявником було надано мінімум, який вимагається, даних щодо стабільності. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами). Крім того, у відповідних випадках мають бути проведені дослідження фотостабільності готового лікарського засобу. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.2.1.5. Зміна концентрації в окремій дозі багатодозового лікарського засобу для парентерального застосування, коли кількість діючої речовини на одиницю дози (тобто сила дії) не змінюється** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **2.2.1.6**. **Вилучення контейнера з розчинником з упаковки** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути представлені** | **Тип зміни** |
|  |  | **1, 2** | **IБ** |

|  |
| --- |
| **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 пропозиції до маркування на упаковці. |

|  |
| --- |
| **2.2.2. Виробництво** |

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  
(пункт 4 розділу IV)

### ПРЕПАРАТИ ГЕННОЇ ТА СОМАТОКЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПРОДУКТИ ТКАНИННОЇ ІНЖЕНЕРІЇ і спеціальні вимоги до їх реєстраційних досьє

### 1. ВСТУП

При поданні лікарських засобів прогресивної терапії на реєстрацію необхідно дотримуватися вимог до матеріалів реєстраційного досьє (модулі 1 - 5), як зазначено в додатку 6 до Порядку.

Вимоги до модулів 3 - 5 застосовуються до біологічних лікарських засобів, як зазначено в додатку 6 до Порядку. Спеціальні вимоги до реєстраційних досьє на лікарські засоби прогресивної терапії описані в 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 додатка внаслідок аналізу ризиків мають бути описані.

### 2. ВИЗНАЧЕННЯ

У рамках цього додатка необхідно застосовувати визначення, викладені у підпунктах 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 вилучення послідовності генів;

2) терапевтична, профілактична або діагностична дія такого лікарського засобу пов'язані 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 такі 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 (одними) і тією (тими) самою (самими) 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 відстежувати 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 (кислот) або генетично модифікованого(их) мікроорганізму(ів) або вірусу(ів) і являє 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 у підпункті 3.2.1.1 підпункту 3.2 цього пункту.

3.2.1.3. У разі якщо продукт складається з вірусів або вірусних векторів, вихідні матеріали повинні являти собою компоненти, з яких був отриманий вірусний вектор, тобто генетичний матеріал вихідного вірусного вектора або плазміди, 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 плазміди, 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 належної виробничої практики застосовують виходячи з 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, у 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 досьє, 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 на доповнення до вимог, які висуваються до лікарських засобів генної терапії, застосовуються вимоги до якості препаратів соматоклітинної терапії і продуктів тканинної інженерії (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 в кінцевій упаковці для передбачуваного медичного застосування, та у його кінцевій комбінації для комбінованої терапії продуктами прогресивної терапії.

Діючі речовини складаються зі 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 у 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 тканин і клітин, що використовуються як вихідний матеріал, яка приведена у відповідність з Директивою Європейського Парламенту та Ради 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 якщо 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, повинні 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 (речовин), яка(і) використовується(ються) 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 6 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) N 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 і структурних компонентів.

3.4.2. Комбіновані лікарські засоби прогресивної терапії, визначені у статті 2(1)(d) Регламенту (ЄС) N 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 підпункті 3.3 пункту 3 цього додатка, а у разі генетично модифікованих клітин застосовуються особливі вимоги до генно-інженерних лікарських засобів, які описані в підпункті 3.2 пункту 3 цього додатка.

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 і демонстрацію сумісності пристрою для введення з іншими складовими продукту;

2) докази відповідності частини пристрою для введення загальним вимогам, встановленим Директивою Комісії 93/42/ЄЕС або іншим чинним нормативним актом, відповідності частини активного медичного виробу, що імплантується, загальним вимогам, установленим Директивою Комісії 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 Керівні вказівки ЄМА з мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (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 Комісії 93/42/ЄЕС або Директиви Комісії 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 6 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 і 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 мишачі клітини, проаналізовані на мишах) або моделей, що імітують захворювання, особливо для досліджень імуногенності та імунотоксичності.

На додаток до вимог додатка 6 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) у 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). У клінічних дослідженнях потрібно передбачити термін дії функцій послідовності нуклеїнових кислот та пропонований режим дозування;

2) цільова вибірковість: у разі якщо лікарський засіб для генної терапії призначено для виконання вибіркових 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, поданого на реєстрацію.

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 відповідно до 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 достатньо первинних фармакологічних досліджень. Необхідно вивчити взаємодію клітинних продуктів з навколишніми тканинами;

2) визначаються 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, крім 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 стосуються 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 повинен бути взятий 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 доповнюються 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. У певних клінічних умовах можуть бути потрібні 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 (біомолекул).

Для лікарських засобів соматоклітинної терапії, механізм дії яких ґрунтується на виробництві певної(их) активної(их) біомолекули (біомолекул), 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. Спеціальні 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(их) функції(й), та структура повинні бути взяті до уваги.

5.4.3. Дослідження безпеки.

Необхідно застосовувати пункт 5.3.3 модуля 5.

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  
(пункт 4 розділу IV)

### ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ для проведення експертизи реєстраційних матеріалів для державної реєстрації АФІ

1. Адміністративні дані.

2. Зміст.

3. Реєстраційна форма.

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-файла.

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  
(пункт 4 розділу IV)

### 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 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, на вимогу 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 самій 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 становить 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 фармакопеях, або інших провідних фармакопеях (наприклад, таких, як розчин натрію хлориду, антибіотики тощо).

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  
(пункт 9 розділу IV)

### РЕЄСТРАЦІЙНА ФОРМА лікарського засобу, який подається на перереєстрацію

|  |  |
| --- | --- |
| Дата подання "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_\_ року | N \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| 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.  Я гарантую достовірність та відповідаю за інформацію, що міститься у наданих матеріалах реєстраційного досьє. Згоден на те, що у разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом 3 місяців з дати надходження до Центру листа-направлення МОЗ заяву про перереєстрацію цього лікарського засобу буде анульовано.  Усі передбачені збори буде сплачено відповідно до вимог законодавства. |

|  |  |
| --- | --- |
| Від імені заявника | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (підпис)  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (П. І. Б.) |
| М. П. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (посада) |

|  |  |
| --- | --- |
| **Назва лікарського засобу** |  |
| **Діюча(і) речовина(и)** |  |
| **Фармакотерапевтична група** (використовуйте діючий код АТХ) |  |
| **Лікарська форма, доза** |  |
| **Вид, розмір та комплектність упаковки** |  |
| **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 П. І. Б. фізичної особи - підприємця |  | | місцезнаходження юридичної особи або місце проживання фізичної особи - підприємця |  | | країна |  | | телефон/факс |  | | e-mail |  | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **2. Представник заявника (уповноважена особа, що виступає від імені заявника):**   |  |  | | --- | --- | | найменування юридичної особи або П. І. Б. фізичної особи - підприємця - представника заявника |  | | місцезнаходження юридичної особи або місце проживання 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 П. І. Б. 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. Затверджений(і) 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 П. І. Б. 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. Затверджений(і) 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 П. І. Б. 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** |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 (речовин) 1. 2. 3. тощо | Кількість | Одиниця | Посилання/монографія |     \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Назву для кожної ДР вказують у такій послідовності: МНН зазначають за рекомендованою МНН з указанням солей або гідратної форми, якщо необхідно), ДФУ, Європейська фармакопея, загальноприйнята назва, наукова (хімічна) назва.  Інформацію про надлишкову кількість не слід указувати 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 з дати видачі реєстраційного посвідчення в Україні: перелік усіх затверджених змін або змін, що перебувають на розгляді (тип IА/IБ, тип II, 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 у США), має бути надана роздруківка із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника. Копія повинна бути засвідчена печаткою (за наявності) заявника/представника заявника в Україні.  5.4. Копія реєстраційного посвідчення в Україні разом із вкладками до реєстраційного посвідчення.   |  | | --- | | 5.5. Підпункт 5.5 пункту 5 виключено |     5.5. 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 реєстраційній формі як відповідальних за випуск серії, якщо різні. У заявах необхідно зазначити, що виробник(и) ДР дотримується(ються) вимог належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Альтернативно така заява може бути підписана однією КО від імені усіх КО (якщо це чітко вказано). |

(додаток 14 із змінами, внесеними згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 09.06.2020 р. N 1345)

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  
(пункт 10 розділу IV)

### ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ, які надаються для перереєстрації лікарського засобу

1. Адміністративна інформація.

1.1. Супровідний лист.

1.2. Повний зміст досьє.

1.3. Реєстраційна форма (додаток 14 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 рекламаціями 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 країні, 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)*\**.

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) речовини (речовин)) (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 і даних з безпеки та 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 повинно 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 країн, 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, відповідно 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: ґрунтуючись 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 після закінчення 5-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.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  
\* Не надається для традиційних лікарських засобів, гомеопатичних лікарських засобів, що відповідають вимогам додатка 7 до Порядку, та лікарських засобів, які відносяться до групи "Медичні гази".

|  |  |
| --- | --- |
| **Примітка.** | План управління ризиками є обов'язковим для надання через 2 роки від дати введення в дію Порядку. До настання вказаного строку 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 необхідний за результатами проведеної оцінки співвідношення користь/ризик.  Доповнення до огляду клінічних даних є обов'язковим для надання через 2 роки від дати введення в дію Порядку. До настання вказаного строку надається за наявності, а у разі відсутності необхідно надавати 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 введення в дію Порядку. |

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  
(пункт 10 розділу IV)

### ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ, які надаються для перереєстрації лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами

1. Реєстраційна форма згідно з додатком 14 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 від 26 листопада 2012 року N 949.

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  
(пункт 1 розділу V)

### ВИМОГИ ДО ДОКУМЕНТІВ, що подаються для експертизи при внесенні змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **А. АДМІНІСТРАТИВНІ ЗМІНИ** | | | |
| **А.1. Зміна найменування та/або адреси заявника (власника реєстраційного посвідчення)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| Власником реєстраційного посвідчення повинна залишатися одна й та сама юридична особа. | | | |
| **Документація** | | | |
| 1. Документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування 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 надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 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 надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| АФІ/допоміжна речовина повинна залишатися тією 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 Керівництву ЄМА з якості рослинних лікарських засобів та керівним принципам для декларування рослинних субстанцій та рослинних препаратів, що входять до складу рослинних лікарських засобів (чинне видання). 2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **А.4. Зміна найменування та/або адреси місця провадження діяльності 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 (якщо 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 надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2, 3** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| Виробнича дільниця та усі виробничі операції залишаються незмінними. | | | |
| **Документація** | | | |
| 1. Документ відповідного уповноваженого органу, у якому зазначено нове найменування та/або нову адресу місця провадження діяльності. 2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє. 3. У разі зміни у найменуванні власника мастер-файла на АФІ - поновлена письмова згода власника на доступ до мастер-файла. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **А.5. Зміна найменування та/або адреси місця провадження діяльності виробника/імпортера готового лікарського засобу, включаючи дільниці випуску серії або місце проведення контролю якості** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) діяльність, за яку відповідає виробник/імпортер, включаючи випуск серій** | **1** | **1, 2** | **IАнп** |
| **б) діяльність, за яку відповідає виробник/імпортер, не включаючи випуск серій** | **1** | **1, 2** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| Виробнича дільниця, найменування та/або адресу якої змінено, та всі виробничі операції залишаються незмінними. | | | |
| **Документація** | | | |
| 1. Копія оновленої ліцензії на виробництво (якщо, згідно із законодавством країни-виробника, ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад у США), слід надати роздруківку із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчену підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника, у якому зазначено нове найменування та/або нову адресу. 2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, 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 надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| 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, 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)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1, 2** | **1, 2** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| 1. Необхідно залишити принаймні одну затверджену дільницю/виробника, що виконують таку 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. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко визначати затвердженого та запропонованого виробників, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми 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 упаковок (за необхідності). | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **А.8. Зміни дати проведення аудиту щодо відповідності виробника АФІ вимогам належної виробничої практики (GMP)**\* | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **IА** |
| **Документація** | | | |
| Письмове підтвердження від виробника готового лікарського засобу щодо відповідності виробництва АФІ керівним принципам з належної виробничої практики щодо вимог до активних речовин, що використовуються як вихідні матеріали. | | | |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* 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.I. АФІ** | | | |
| **Б.I.а) Виробництво** | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.I.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)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) запропонований виробник належить до тієї самої виробничої групи підприємств, що й затверджений** | **1, 2, 3** | **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7** | **IАнп** |
| **б) введення нового виробника АФІ з наданням мастер-файла на АФІ** |  |  | **II** |
| **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** |  |  | **II** |
| **г) новий виробник вихідного продукту, для якого вимагається попередня оцінка вірусної безпеки та/або ризику передачі збудників ГЕ** |  |  | **II** |
| **ґ) зміна в АФІ біологічного походження або вихідному матеріалі/реагенті/проміжному продукті, що використовуються для виробництва біологічного/імунологічного лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **д) зміни до заходів, пов'язаних з контролем АФІ: заміна або додавання дільниці, де проводиться контроль/випробування серії** | **2, 4** | **1, 5** | **IА** |
| **е) введення нового виробника АФІ, коли не подається мастер-файл на АФІ, що вимагає значної зміни до відповідного розділу досьє на АФІ** |  |  | **II** |
| **є) додавання альтернативної дільниці, де проводиться стерилізація АФІ з використанням методу, що описаний у Європейській фармакопеї** |  | **1, 2, 4, 5, 8** | **IБ** |
| **ж) введення нової дільниці, де здійснюється мікронізація** | **2, 5** | **1, 4, 5, 6** | **IА** |
| **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** |  |  | **II** |
| **и) нова дільниця для зберігання Головного банку клітин та/або Робочих банків клітин** |  | **1, 5** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Для вихідних матеріалів та реагентів специфікації (включаючи контроль під час виробництва, методи аналізу всіх матеріалів) є ідентичними затвердженим. 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 є ідентичними затвердженим. 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 Керівним вказівкам ЄМА щодо мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (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 досьє (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. ГЕ-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 ГЕ, попередньо оцінений уповноваженим органом країни-виробника та продемонстрована його відповідність Керівним вказівкам ЄМА щодо мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (чинне видання). Інформація повинна містити: найменування 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. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко визначати затвердженого та запропонованого виробників, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми 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 досьє 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 (примітка до п. Б.II.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 у США, слід надати роздруківку з посиланням на відповідну офіційну реєстраційну базу (офіційний сайт), засвідчену підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво лікарської форми чи лікарського засобу або виконання виробничої операції. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.I.а.2. Зміни в процесі виробництва АФІ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) незначна зміна у процесі виробництва АФІ** | **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7** | **1, 2, 3** | **IА** |
| **б) значна зміна у процесі виробництва АФІ, що може мати істотний вплив на якість, безпеку або ефективність лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **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** |  |  | **II** |
| **г) зміна у лікарському засобі рослинного походження, яка стосується однієї з таких характеристик: джерело походження сировини, спосіб виробництва або виготовлення** |  |  | **II** |
| **ґ) незначна зміна у закритій частині мастер-файла на АФІ** |  | **1, 2, 3, 4** | **IБ** |
| **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 небіологічного/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 досьє 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.I.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.I.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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром** | **1, 2, 3, 4, 6, 7, 8** | **1, 2, 5** | **IА** |
| **б) зменшення обсягу виробництва до 10 разів** | **1, 2, 3, 4, 5** | **1, 2, 5** | **IА** |
| **в) зміна, що потребує доведення порівнянності активної речовини біологічного/імунологічного походження** |  |  | **II** |
| **г) збільшення у понад 10 разів порівняно із затвердженим розміром** |  | **1, 2, 3, 4** | **IБ** |
| **ґ) розмір серії активної речовини біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни параметрів процесу (наприклад дублювання лінії)** |  | **1, 2, 3,4** | **IБ** |
| **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 IA. | | | |
| **Документація** | | | |
| 1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє. 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 заява 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.I.а.4. Зміни випробувань або допустимих меж у процесі виробництва, що встановлені у специфікаціях на АФІ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) звуження допустимих меж** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **б) додавання нового випробування та допустимих меж** | **1, 2, 5, 6** | **1, 2, 3, 4, 6** | **IА** |
| **в) вилучення несуттєвого випробування** | **1, 2, 7** | **1, 2, 5** | **IА** |
| **г) розширення затверджених допустимих меж у процесі виробництва для показників, які можуть істотно вплинути на якість АФІ** |  |  | **II** |
| **ґ) 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** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад проведеною під час експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні 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.I.а.5. Зміни в активній речовині сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцин проти вірусу грипу людини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) заміна штаму(ів) у сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцинах проти вірусу грипу людини** |  |  | **II** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.1.б) Контроль АФІ** | | | |
| **Б.I.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 надані** | **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** | **IАнп** |
| **б) звуження допустимих меж, визначених у специфікації** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **в) доповнення специфікації новим показником якості та відповідним методом випробування** | **1, 2, 5, 6, 7** | **1, 2, 3, 4, 5, 7** | **IА** |
| **г) вилучення незначного параметра специфікації (наприклад застарілого показника)** | **1, 2, 8** | **1, 2, 6** | **IА** |
| **ґ) вилучення параметра специфікації, який може мати суттєвий вплив на якість АФІ та/або готового лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **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** | **IБ** |
| **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** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад проведеною під час експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні 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 межам, встановленим ICH. 8. 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 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.I.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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) незначні зміни у затверджених методах випробування** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **б) вилучення методу випробування для АФІ або вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, якщо альтернативний метод вже затверджений** | **7** | **1** | **IА** |
| **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** | **IА** |
| **г) суттєва зміна у біологічному/імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент для біологічного АФІ, або їх заміна** |  |  | **II** |
| **ґ) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або доповнення) АФІ або вихідного/проміжного продукту** |  | **1, 2** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Дослідження з валідації, які були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів з валідації аналітичних методик (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.I.в) Система контейнер/закупорювальний засіб** | | | |
| **Б.I.в.1. Зміна у безпосередній упаковці АФІ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) якісні та/або кількісні зміни складу** | **1, 2, 3** | **1, 2, 3, 4, 6** | **IА** |
| **б) якісні та/або кількісні зміни складу для стерильних та незаморожених активних речовин біологічного/ імунологічного походження** |  |  | **II** |
| **в) рідких АФІ (нестерильних)** |  | **1, 2, 3, 5, 6** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Запропонований пакувальний матеріал має бути ідентичним затвердженому за відповідними показниками якості. 2. Дослідження стабільності розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 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 недоступні. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу після завершення досліджень дані будуть надані 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 досьє. 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 розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування (із запропонованими заходами). 5. Результати дослідження стабільності, проведеного згідно з Керівними принципами ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настановами СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 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 після завершення досліджень дані будуть надані 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.I.в.2. Зміни параметрів специфікацій та/або допустимих меж, зазначених у специфікаціях, для безпосередньої упаковки АФІ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) звуження допустимих меж, зазначених у специфікаціях** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **б) доповнення специфікації новим показником та відповідним методом випробування** | **1, 2, 5** | **1, 2, 3, 4, 6** | **IА** |
| **в) вилучення незначного показника специфікації (наприклад застарілого показника)** | **1, 2** | **1, 2, 5** | **IА** |
| **г) доповнення або заміна показника специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості** |  | **1, 2, 3, 4, 6** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад проведеною під час експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні 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 специфікацій. 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 у 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.I.в.3. Зміна в методах випробування безпосередньої упаковки АФІ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) незначні зміни у затверджених методах випробування** | **1, 2, 3** | **1, 2** | **IА** |
| **б) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення)** | **1, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **в) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод вже затверджено** | **5** | **1** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| 1. Відповідні дослідження з валідації, які були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів з валідації аналітичних методик (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 затверджено при внесенні змін типу IА. | | | |
| **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.I.г) Стабільність** | | | |
| **Б.I.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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) період повторного випробування/період зберігання** |  |  |  |
| **1. Зменшення** | **1** | **1, 2, 3** | **IА** |
| **2. Збільшення періоду повторного випробування на основі екстраполяції результатів досліджень стабільності, проведених не у відповідності до Керівних принципів ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та** СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013\* |  |  | **II** |
| **3. Збільшення періоду зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень, виконаних не у відповідності до затвердженого протоколу** |  |  | **II** |
| **4. Збільшення або введення періоду повторного випробування/періоду зберігання на основі результатів досліджень у реальному часі** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **б) умови зберігання** |  |  |  |
| **1. Більш жорсткі умови зберігання** | **1** | **1, 2, 3** | **IА** |
| **2. Зміна умов зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження, якщо дослідження стабільності ще не проводились відповідно до затвердженого протоколу** |  |  | **II** |
| **3. Зміна умов зберігання АФІ** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **в) зміна у затвердженому протоколі стабільності** | **1, 2** | **1, 4** | **IА** |
| **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 досьє повинні містити результати досліджень стабільності, представлені у реальному часі і проведені відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013, 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.I.ґ) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління змінами** | | | |
| **Б.I.ґ.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для АФІ щодо:** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) одного елемента виробничого процесу АФІ, включаючи контроль у 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 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.I.ґ.2. Зміни у післяреєстраційному протоколі управління змінами для АФІ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  |  | **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.I.ґ.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для АФІ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| 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.I.ґ.4. Зміни до затвердженого протоколу управління змінами** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **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** | **IБ** |
| **Документація** | | | |
| 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.I.ґ.5. Впровадження змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління змінами** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) впровадження зміни не вимагає жодних додаткових супровідних даних** | **1** | **1, 2, 4** | **IАнп** |
| **б) впровадження зміни вимагає додаткових допоміжних даних** |  | **1, 2, 3, 4** | **IБ** |
| **в) впровадження зміни для біологічного/імунологічного лікарського засобу** |  | **1, 2, 3, 4, 5** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| Запропонована зміна проводилася у повній відповідності до затвердженого протоколу управління змінами. | | | |
| **Документація** | | | |
| 1. Посилання на затверджений протокол управління змінами. 2. Заява про те, що зміна відповідає затвердженому протоколу управління змінами, і що результати дослідження відповідають критеріям прийнятності, зазначеним у протоколі. Заява про те, що оцінка порівнянності не вимагається для біологічних/імунологічних лікарських засобів. 3. Результати досліджень, що проводяться згідно із затвердженим протоколом управління змінами. 4. Зміна до відповідного(их) розділу(ів) досьє. 5. Копія затверджених специфікацій на АФІ. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II. ГОТОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ** | | | |
| **Б.II.а) Опис та склад** | | | |
| **Б.II.а.1. Зміна або додавання штампів, потовщень або інших маркувань, уключаючи заміну або додавання фарб для маркування лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) зміни штампів, потовщень або інших маркувань** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IАнп** |
| **б) зміни риски, призначеної для розділення таблетки на рівні дози** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Специфікації при випуску і наприкінці терміну придатності готового лікарського засобу не змінилися (крім зовнішнього вигляду). 2. Будь-яка фарба повинна відповідати вимогам до фармацевтичної продукції. 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.II.а.2. Зміна форми або розмірів лікарської форми** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) таблетки з негайним вивільненням, капсули, супозиторії та песарії** | **1, 2, 3, 4** | **1, 4** | **IАнп** |
| **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** | **IБ** |
| **в) додавання нового набору для радіофармацевтичного препарату з іншим об'ємом наповнення** |  |  | **II** |
| **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 рискою, 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 для нових та затверджених розміру або форми. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання. 3. Обґрунтування відсутності необхідності проведення нового дослідження з біоеквівалентності відповідно до Керівництва ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018. 4. Зразки готового лікарського засобу з новими розміром або формою (за потреби). 5. Результати фармакопейних випробувань, що підтверджують відповідність характеристик/правильного дозування лікарського засобу. | | | |
| **Примітка до п. Б.II.а.2.в):** для будь-якої зміни у силі дії лікарського засобу проводяться зміни, що потребують нової реєстрації. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.а.3. Зміна у складі (допоміжних речовинах) готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **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** | **IАнп** |
| **2. Збільшення або зменшення** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2, 4** | **IА** |
| **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** | **IА** |
| **2. Якісні або кількісні зміни щодо однієї або декількох допоміжних речовин, які можуть значно вплинути на безпеку, якість або ефективність готового лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **3. Зміна у лікарському засобі біологічного/імунологічного походження** |  |  | **II** |
| **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** |  |  | **II** |
| **5. Зміна, яка підтверджується дослідженнями з біоеквівалентності** |  |  | **II** |
| **6. Заміна однієї допоміжної речовини на іншу з тими самими функціональними характеристиками та на тому самому рівні** |  | **1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10** | **IБ** |
| **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, вилучено показник якості щодо ідентифікації. 4. Розпочато дослідження стабільності відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (із зазначенням номерів серій) для принаймні двох дослідно-промислових або промислових серій із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців (на час подання змін типу IА або IБ), які демонструють подібність профілю стабільності до вже затвердженого. Заявник гарантує, що дослідження будуть завершені і одразу після завершення досліджень дані будуть надані 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 порівняно із затвердженим складом лікарського засобу демонструє відсутність будь-яких відмінностей. 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 досьє (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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані 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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013, 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 після завершення досліджень дані будуть надані 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. ГЕ-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 ГЕ, попередньо оцінено уповноваженими органами країни-виробника та відповідає Керівним вказівкам ЄМА щодо мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (чинне видання). Інформація повинна містити: найменування 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 надано 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 складами. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання. 9. Обґрунтування відсутності необхідності проведення нового дослідження біоеквівалентності відповідно до Керівництва ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.а.4. Зміна маси покриття лікарських форм для перорального застосування або зміна маси оболонки капсул** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) тверді лікарські форми для перорального застосування** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, лікарські форми з модифікованим вивільненням або пролонгованої дії, для яких покриття є вирішальним чинником механізму вивільнення** |  |  | **II** |
| **Умови** | | | |
| 1. Відсутність змін у профілі розчинення принаймні двох дослідно-промислових серій лікарського засобу із запропонованим та затвердженим складами. Для рослинних лікарських засобів, якщо 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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані 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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані 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.II.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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.а.6. Вилучення контейнера з розчинником з упаковки** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  |  | **1, 2** | **IБ** |
| **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.II.б) Виробництво** | | | |
| **Б.II.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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) дільниця для вторинного пакування** | **1, 2** | **1, 3, 8** | **IАнп** |
| **б) дільниця для первинного пакування** | **1, 2, 3, 4, 5** | **1, 2, 3, 4, 8, 9** | **IАнп** |
| **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** |  |  | **II** |
| **г) дільниця, яка вимагає проведення первинної перевірки виробництва або перевірки виробництва конкретного готового лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **ґ) 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** | **IБ** |
| **д) дільниця, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серії, 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** | **IБ** |
| **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 із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад у США), слід надати роздруківку з посиланням на відповідну офіційну реєстраційну базу (офіційний сайт), засвідчену підписом/печаткою (за наявності) 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 належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року N 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за N 133/22665 (зі змінами), 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 (за наявності) заявника/представника заявника в Україні. 2. Інформація щодо кількості (і3), номерів, розміру та дати виробництва серій, які використовуються у дослідженнях з валідації, дані з валідації або протокол (схема) валідації (за потреби). 3. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко визначати "затвердженого" та "запропонованого" виробників готового лікарського засобу, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми для державної реєстрації. 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 присутній 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 здійснюються на різних виробничих дільницях, слід визначити умови транспортування та зберігання готового лікарського засобу у формі in bulk та провести дослідження з їх валідації. | | | |
| **Примітка.** За відсутності сертифіката GMP, визнаного в Україні, власникам реєстраційного посвідчення рекомендується до подання заяви проконсультуватися з відповідними уповноваженими 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 належної виробничої практики, якщо необхідно.  **Заяви УО щодо АФІ**  Власники ліцензії на виробництво повинні використовувати як вихідні матеріали тільки ті АФІ, що виробляються відповідно до вимог належної виробничої практики. 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 якщо 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 задіяно більше 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 належної виробничої практики 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 перепакування 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.II.б.2. Зміна імпортера/зміни, що стосуються випуску серії та контролю якості готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) заміна або додавання дільниці, на якій здійснюється контроль/випробування серії** | **2, 3, 4, 5** | **1, 2, 5** | **IА** |
| **б) заміна або додавання дільниці, на якій здійснюється контроль/випробування серії для біологічного/імунологічного лікарського засобу, та будь-якої дільниці, на якій застосовується біологічний/імунологічний метод випробування** |  |  | **II** |
| **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** | **IАнп** |
| **2. Включаючи контроль/випробування серії** | **1, 2, 3, 4, 5** | **1, 2, 3, 4, 5** | **IАнп** |
| **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** |  |  | **II** |
| **Умови** | | | |
| 1. Місцезнаходження виробника, відповідального за випуск серії, повинно бути на території ЄЕЗ. 2. Дільниця повинна мати відповідний дозвіл. 3. Лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження. 4. Перенесення із затвердженої до нової дільниці або лабораторії має бути успішно виконано. 5. Принаймні одна дільниця, 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 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 у США), слід надати роздруківку з посиланням на відповідну офіційну реєстраційну базу (офіційний сайт), засвідчену підписом/печаткою (за наявності) 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 належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року N 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за N 133/22665 (зі змінами), 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 (за наявності) заявника/представника заявника в Україні. 2. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко визначати "затвердженого" та "запропонованого" виробників готового лікарського засобу, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми для державної реєстрації. 3. Тільки для централізованої процедури - контактна інформація нової контактної особи в ЄЕЗ, відповідальної за роботу з рекламаціями 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 (примітка до п. Б.II.б.1). 5. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності). | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.б.3. Зміни у процесі виробництва готового лікарського засобу, включаючи проміжний продукт, що застосовується при виробництві готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) незначна зміна у процесі виробництва** | **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7** | **1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8** | **IА** |
| **б) суттєва зміна у процесі виробництва, яка може мати істотний влив на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **в) лікарський засіб є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження, і зміна вимагає проведення порівняльних досліджень** |  |  | **II** |
| **г) ведення нестандартного методу кінцевої стерилізації** |  |  | **II** |
| **ґ) введення або збільшення припустимого надлишку АФІ** |  |  | **II** |
| **д) незначна зміна у процесі виробництва водної суспензії для перорального застосування** |  | **1, 2, 4, 6, 7, 8** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Немає жодних змін у якісних або кількісних показниках профілю домішок або у фізико-хімічних властивостях. 2. 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 параметра(ів) процесу, які за попередньою оцінкою не впливають на якість готового лікарського засобу (незалежно від типу лікарського засобу та/або лікарської форми). 3. 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. 4. Затверджений виробничий процес має контролюватися відповідними методами, і ці методи не потребують жодних змін (розширення або вилучення допустимих меж). 5. Специфікації на готовий лікарський засіб або проміжні продукти залишаються незмінними. 6. Новий виробничий процес повинен забезпечити виготовлення аналогічного попередньому лікарського засобу за усіма показниками якості, безпеки та ефективності. 7. Розпочато дослідження стабільності відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані 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 Керівництва ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018. 5. У разі зміни параметра(ів) процесу, що не мають впливу на якість 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 розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами). | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.б.4. Зміна розміру серії (включаючи діапазон розміру серії) готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром** | **1, 2, 3, 4, 5, 7** | **1, 4** | **IА** |
| **б) зменшення до 10 разів** | **1, 2, 3, 4, 5, 6** | **1, 4** | **IА** |
| **в) зміна вимагає оцінки порівнянності (проведення порівняльних досліджень) лікарського засобу біологічного/імунологічного походження або зміна у розмірі серії вимагає проведення нового дослідження біоеквівалентності** |  |  | **II** |
| **г) зміна стосується всіх інших лікарських форм сукупного (комплексного) виробничого процесу** |  |  | **II** |
| **ґ) 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** | **IБ** |
| **д) масштаб для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни виробничого процесу (наприклад дублювання лінії)** |  | **1, 2, 3, 4, 5, 6** | **IБ** |
| **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 Керівництва ЄМА з валідації процесів або настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2004 (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 IА. | | | |
| **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 (і3), 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 розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані 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. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.б.5. Зміни випробувань або допустимих меж, встановлених у специфікаціях, під час виробництва готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) звуження допустимих меж** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **б) доповнення нового методу випробування та допустимих меж** | **1, 2, 5, 6** | **1, 2, 3, 4, 5, 7** | **IА** |
| **в) вилучення несуттєвого випробування в процесі виробництва** | **1, 2, 7** | **1, 2, 6** | **IА** |
| **г) вилучення випробування у процесі виробництва, яке може мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу** |  |  | **II** |
| **ґ) 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** |  | **1, 2, 3, 4, 5, 7** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад проведеною під час експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні змін типу II). 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 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.II.в) Контроль допоміжних речовин** | | | |
| **Б.II.в.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж для допоміжної речовини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) звуження допустимих меж** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування** | **1, 2, 5, 6, 7** | **1, 2, 3, 4, 6, 8** | **IА** |
| **в) вилучення зі специфікації незначного показника (наприклад застарілого)** | **1, 2, 8** | **1, 2, 7** | **IА** |
| **г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами специфікацій** |  |  | **II** |
| **ґ) вилучення зі 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** | **IБ** |
| **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** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад проведеною під час експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні 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 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 Керівництва ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 (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.II.в.2. Зміна у методах випробування допоміжної речовини** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) незначні зміни у затверджених методах випробувань** | **1, 2, 3, 4** | **1**, **2** | **IА** |
| **б) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування вже затверджено** | **5** | **1** | **IА** |
| **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** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів ЄМА з валідації аналітичних методик (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 IА. | | | |
| **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.II.в.3. Заміна джерела одержання допоміжної речовини або реактиву, що становить ризик передачі збудників ГЕ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **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** | **IА** |
| **2. Для допоміжних речовин, або реактивів, які використовуються у виробництві активної речовини біологічного/імунологічного походження, або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження** |  | **1**, **2** | **IБ** |
| **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** |  |  | **II** |
| **Умови** | | | |
| 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 на характеристики (наприклад параметри розчинення) готового лікарського засобу. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) незначні зміни у методі синтезу або регенерації нефармакопейної допоміжної речовини або нової допоміжної речовини** | **1, 2** | **1, 2, 3, 4** | **IА** |
| **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** |
| **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 Керівним принципам ЄМА) 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.II.г) Контроль готового лікарського засобу** | | | |
| **Б.II.г.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) звуження допустимих меж** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **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** | **IАнп** |
| **в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування** | **1, 2, 5, 6, 7** | **1, 2, 3, 4, 5, 7** | **IА** |
| **г) вилучення незначного показника (наприклад застарілого, такого, як запах та смак, або ідентифікація барвників, або смакових добавок)** | **1, 2** | **1, 2, 6** | **IА** |
| **ґ) 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** | **IБ** |
| **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** | **IАнп** |
| **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** | **IА** |
| **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 чинної 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 із 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 немає жодного посилання на переглянуту монографію фармакопеї і вноситься зміна, щоб привести у відповідність до оновленої версії. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.г.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) незначна зміна у затверджених методах випробування** | **1, 2, 3, 4** | **1**, **2** | **IА** |
| **б) вилучення методу випробування, якщо вже затверджено альтернативний метод** | **4** | **1** | **IА** |
| **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** |  |  | **II** |
| **г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення)** |  | **1, 2** | **IБ** |
| **ґ) оновлення процедури випробування для приведення у відповідність зі зміненою загальною статтею ДФУ або Європейської фармакопеї** | **2, 3, 4, 5** | **1** | **IА** |
| **д) для приведення у відповідність з ДФУ або Європейською фармакопеєю та вилучення посилання на застарілий внутрішній метод випробування і його номер\*** | **2, 3, 4, 5** | **1** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| 1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів ЄМА з валідації аналітичних методик (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 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.II.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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ) Система контейнер/закупорювальний засіб** | | | |
| **Б.II.ґ.1. Зміна у первинній упаковці готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) якісний та кількісний склад** |  |  |  |
| **1. Тверді лікарські форми** | **1, 2, 3** | **1, 2, 3, 4, 6** | **IА** |
| **2. М'які та нестерильні рідкі лікарські форми** |  | **1, 2, 3, 5, 6** | **IБ** |
| **3. Стерильні лікарські засоби та лікарські засоби біологічного/імунологічного походження** |  |  | **II** |
| **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** | **IБ** |
| **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** | **IА** |
| **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. Розпочато дослідження стабільності відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані 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(ють) 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 досьє, 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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані 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 відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень дані будуть надані 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(і) залишився(лись), відповідає(ють) рекомендаціям щодо дозування та тривалості лікування відповідно до затверджених короткої характеристики та інструкції для медичного застосування лікарського засобу. | | | |
| **Примітка до пункту Б.II.ґ.1.б**. Для будь-якої зміни, що призводить до нової лікарської форми, проводяться зміни, що потребують нової реєстрації. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.2. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж первинної упаковки готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування** | **1, 2, 5** | **1, 2, 3, 4, 6** | **IА** |
| **в) вилучення незначного показника (наприклад застарілого)** | **1, 2** | **1, 2, 5** | **IА** |
| **г) додавання або заміна показника за результатами досліджень з безпеки або якості** |  | **1, 2, 3, 4, 6** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду параметрів специфікації (наприклад проведеною під час експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні змін типу II). 2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва. 3. Будь-яка зміна не 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.II.ґ.3. Зміна у методах випробування первинної упаковки готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) незначні зміни у затверджених методах випробувань** | **1, 2, 3** | **1, 2** | **IА** |
| **б) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або додавання)** | **1, 3, 4** | **1, 2** | **IА** |
| **в) вилучення методу випробування, якщо вже затверджено альтернативний** | **5** | **1** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| 1. Відповідні дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів ЄМА з валідації аналітичних методик (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 IА. | | | |
| **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.II.ґ.4. Зміна форми або розміру контейнера чи закупорювального засобу (первинної упаковки)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) нестерильні лікарські засоби** | **1, 2, 3** | **1, 2, 4** | **IА** |
| **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** | **IБ** |
| **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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 після завершення досліджень отримані дані будуть надані 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 досьє, 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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (чинне видання) (із зазначенням номерів серій лікарського засобу) та (за необхідності) що на момент подання заяви про внесення змін типу ІА або ІБ 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 після завершення досліджень дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами). | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.5. Зміна розміру упаковки готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) зміна кількості одиниць (наприклад, таблеток, ампул тощо) в упаковці:** |  |  |  |
| **1. Зміна у діапазоні затверджених розмірів упаковки** | **1, 2** | **1, 3** | **IАнп** |
| **2. Зміна поза діапазоном затверджених розмірів упаковки** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **б) вилучення упаковки певного розміру** | **3** | **1, 2** | **IА** |
| **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** |  |  | **II** |
| **г) зміна маси/об'єму вмісту контейнера багатодозового лікарського засобу для непарентерального застосування (або однодозового, часткового використання)** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **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(ють) 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 досьє, 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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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.II.ґ.5, підпунктів в) та г).** Будь-які зміни у силі дії лікарського засобу потребують проведення нової реєстрації. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) зміна, яка впливає на коротку характеристику лікарського засобу** | **1** | **1** | **IАнп** |
| **б) зміна, яка не впливає на коротку характеристику лікарського засобу** | **1** | **1** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| Зміна не стосується тієї частини пакувального матеріалу, яка б могла вплинути на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу. | | | |
| **Документація** | | | |
| Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності). | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.7. Зміна постачальника пакувальних матеріалів або комплектуючих (якщо зазначено в досьє)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) вилучення постачальника** | **1** | **1** | **IА** |
| **б) заміна або додавання постачальника** | **1, 2, 3, 4** | **1, 2, 3** | **IА** |
| **в) будь-яка зміна постачальника спейсерів для дозованих інгаляторів** |  |  | **II** |
| **Умови** | | | |
| 1. Жодних вилучень у компонентах упаковки або комплектуючих не відбулося. 2. Кількісний та якісний склади 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, про безпеку комплектуючих. 3. Порівняльна таблиця затвердженої та запропонованої специфікацій, якщо необхідно. | | | |
| **Примітка.** CE-маркування (CE-marking) - скорочення від Conformity European (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.II.д) Стабільність** | | | |
| **Б.II.д.1. Зміна у термінах придатності або умовах зберігання готового лікарського засобу:** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) зменшення терміну придатності готового лікарського засобу:** |  |  |  |
| **1. Для торгової упаковки** | **1** | **1, 2, 3** | **IАнп** |
| **2. Після першого розкриття** | **1** | **1, 2, 3** | **IАнп** |
| **3. Після розчинення або відновлення** | **1** | **1, 2, 3** | **IАнп** |
| **б) збільшення терміну придатності готового лікарського засобу:** |  |  |  |
| **1. Для торгової упаковки (підтверджується даними реального часу)** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **2. Після першого розкриття (підтверджується даними реального часу)** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **3. Після розчинення або відновлення (підтверджується даними реального часу)** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **4. Збільшення терміну придатності на основі екстраполяції результатів дослідження стабільності, проведених не у відповідності з вимогами Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та** СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013\* |  |  | **II** |
| **5. Збільшення терміну придатності лікарського засобу біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень стабільності, проведених відповідно до затвердженого протоколу** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **в) зміна в умовах зберігання лікарського засобу біологічного походження, якщо дослідження стабільності були проведені не у відповідності до затвердженого протоколу** |  |  | **II** |
| **г) зміна в умовах зберігання готового лікарського засобу або після розчинення/відновлення** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **ґ) зміна у затвердженому протоколі стабільності** | **1, 2** | **1, 4** | **IА** |
| **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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1 Дослідно-промислова серія може бути прийнята із зобов'язанням підтвердити термін придатності на промисловій серії. | | | |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Екстраполяція не застосовується до лікарських засобів біологічного/імунологічного походження. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.е) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління змінами** | | | |
| **Б.II.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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) одного або більше елементів виробничого процесу готового лікарського засобу, включаючи контроль у 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 досьє. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.е.2. Внесення змін після затвердження протоколу управління змінами для готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **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) досьє. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.е.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для готового лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| 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.II.е.4. Зміни до затвердженого протоколу управління змінами** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **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** |  | **1** | **1Б** |
| **Документація** | | | |
| Заява про те, що будь-яка зміна повинна бути в рамках діапазону затверджених меж. Додатково заява про те, що оцінка порівнянності не вимагається для біологічних/імунологічних лікарських засобів. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.II.е.5. Внесення змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління змінами** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) внесення змін не вимагає будь-яких подальших підтверджувальних даних** | **1** | **1, 2, 4** | **IАнп** |
| **б) внесення зміни вимагає подальших підтверджувальних даних** |  | **1, 2, 3, 4** | **IБ** |
| **в) внесення зміни для біологічного/імунологічного лікарського засобу** |  | **1, 2, 3, 4, 5** | **IБ** |
| **Умови** | | | |
| 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.II.є. Безпека сторонніх агентів** | | | |
| **Б.II.є.1. Оновлення інформації "Оцінка безпеки сторонніх агентів" (розділ 3.2.А.2)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **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 досьє** |  |  |  |
| **1. Зі зміною оцінки ризику** |  |  | **II** |
| **2. Без зміни оцінки ризику** |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **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.III. СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ/ГЕ-СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ ЄВРОПЕЙСЬКІЙ ФАРМАКОПЕЇ/МОНОГРАФІЇ** | | | |
| **Б.III.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 надані** | **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** | **IАнп** |
| **2. Оновлений сертифікат від вже затвердженого виробника** | **1, 2, 3, 4, 6** | **1, 2, 3, 4, 5** | **IА** |
| **3. Новий сертифікат від нового виробника (заміна або доповнення)** | **1, 2, 3, 4, 5, 6, 9** | **1, 2, 3, 4, 5** | **IАнп** |
| **4. Вилучення сертифікатів (за наявності мультиплетного сертифіката на матеріал)** | **8** | **3** | **IА** |
| **5. Новий сертифікат на нестерильний АФІ, який 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** | **IБ** |
| **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** | **IАнп** |
| **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** | **IА** |
| **3. Оновлений сертифікат від вже затвердженого виробника** | **9** | **1, 2, 3, 4, 5** | **IА** |
| **4. Вилучення сертифікатів (у випадку наявності мультиплетного сертифіката на матеріал)** | **8** | **3** | **IА** |
| **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 ЄМА) 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 того самого АФІ залишається у досьє. 9. Якщо нестерильний АФІ буде використовуватися для виробництва стерильного лікарського засобу, то відповідно до сертифіката 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 реєстраційній формі на внесення змін мають бути чітко визначені "затверджений" та "запропонований" виробники, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми 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 губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами, включаючи ті, що використовуються при виробництві АФІ/допоміжної речовини. Інформація повинна містити таке: найменування 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, що використовують АФІ як вихідний матеріал, та заява КО кожного з власників ліцензії на виробництво, які перелічені у досьє як відповідальні за випуск серії. Ці заяви повинні підтверджувати, що виробник(и) АФІ, зазначений(і) у досьє, діє(ють) відповідно до керівних принципів з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Узагальнена заява може бути прийнятною за певних умов (примітка до п. Б.II.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 чинним 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.III.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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) зміна у специфікації нефармакопейного 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** | **IАнп** |
| **2. Допоміжна речовина/вихідний матеріал для виробництва АФІ** | **1, 2, 4** | **1, 2, 3, 4** | **IА** |
| **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** | **IА** |
| **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** | **IА** |
| **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 зареєстрованого лікарського засобу. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.IV. МЕДИЧНІ ПРИСТРОЇ** | | | |
| **Б.IV.1. Зміна пристроїв для вимірювання дози або введення лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **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** | **IАнп** |
| **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** | **4** | **1, 5** | **IАнп** |
| **в) додавання або заміна пристрою, який є невід'ємною частиною первинної упаковки** |  |  | **II** |
| **Умови** | | | |
| 1. Запропонований пристрій для вимірювання дози повинен точно видавати необхідну дозу препарату згідно із 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 заплановано функцію дозування, СЕ-маркування повинно включати функцію дозування. | | | |
| **Документація** | | | |
| 1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи опис, детальне зображення та склад матеріалу пристрою і 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 заплановано функцію дозування, підтвердження СЕ-маркування повинно також включати 4-значний цифровий номер повідомленого органу або відповідний висновок МОЗ про безпеку пристрою для застосування з лікарським засобом. 3. Дані, які підтверджують безпеку, точність дозування та сумісність матеріалу пристрою і 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, проводяться зміни, що потребують нової реєстрації. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.V. ЗМІНИ ДО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ ВНАСЛІДОК ІНШИХ РЕГУЛЯТОРНИХ ПРОЦЕДУР** | | | |
| **Б.V.а) ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)** | | | |
| **Б.V.а.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 надані** | **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** | **IБ** |
| **в) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу** |  | **1, 2, 3, 4** | **IБ** |
| **г) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу** | **1** | **1, 2, 3, 4** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| 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 (якщо заявник не є 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. Реєстраційна форма 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 зазначені у досьє (за необхідності). | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Б.V.а.2. Включення нового, оновленого або зміненого загального файла 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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) первинне включення нового загального файла на вакцинний антиген** |  |  | **II** |
| **б) включення оновленого або зміненого загального файла на вакцинний антиген для виготовлення вакцини, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу** |  | **1, 2, 3, 4** | **IБ** |
| **в) включення оновленого або зміненого загального файла на вакцинний антиген, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу** | **1** | **1, 2, 3, 4** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| Оновлений або змінений загальний файл на вакцинний антиген отримав сертифікат відповідності. | | | |
| **Документація** | | | |
| 1. Заява, що сертифікат відповідності та звіт про проведену оцінку ВАЗФ цілком придатні для реєстрації препарату, власник ВАЗФ надав сертифікат відповідності, звіт про оцінку та загальний файл на вакцинний антиген заявнику (якщо заявник не є власником ВАЗФ), сертифікат та звіт про оцінку заміщають документацію попереднього ВАЗФ для цього реєстраційного досье. 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. Реєстраційна форма на внесення зміни має чітко визначити "затверджений" та "запропонований" сертифікат відповідності на ВАЗФ (номер коду) у реєстраційному досьє. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко перелічувати також усі інші ВАЗФ, на які посилається заявник, навіть якщо вони не є предметом досьє (за необхідності). | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **В. ЗМІНИ ЩОДО БЕЗПЕКИ, ЕФЕКТИВНОСТІ, ФАРМАКОНАГЛЯДУ** | | | |
| **В.I.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 надані** | **Тип зміни** |
| **а) лікарський засіб входить до сфери дії процедури взаємного визнання** | **1** | **1, 2, 3** | **IАнп** |
| **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** | **IБ** |
| **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** | **II** |
| **Умови** | | | |
| 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. Оновлена коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **В.I.2. Зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після внесення тієї самої зміни на референтний препарат** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) зміна не потребує надання жодних нових додаткових даних** |  | **1, 2** | **IБ** |
| **б) зміна, яку необхідно в подальшому обґрунтувати новими додатковими даними (наприклад порівнянність біологічних лікарських препаратів)** |  |  | **II** |
| **Документація** | | | |
| 1. Запит національного компетентного уповноваженого органу та/або рішення МОЗ (за необхідності). 2. Оновлені коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **В.I.3. Зміни 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 (РІР)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) зміна узгоджена з компетентним уповноваженим органом** | **1** | **1, 2** | **IАнп** |
| **б) зміна потребує подальшого обґрунтування новими додатковими даними** |  | **2** | **II** |
| **Умови** | | | |
| 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.I.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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |
| **Примітка.** Ця зміна не застосовується за умови, якщо нові дані були надані під час внесення змін, зазначених у п. В.1.13. У такому випадку зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування вносяться відповідно до п. В.1.13. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **В.I.5. Зміна у правовому статусі лікарського засобу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) для генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після зміни затвердженого правового статусу референтного препарату** |  | **1, 2** | **IБ** |
| **б) усі інші зміни правового статусу** |  |  | **II** |
| **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.I.6. Зміни у терапевтичних показаннях** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) додавання нового терапевтичного показання або зміна у затвердженому показанні** |  |  | **II** |
| **б) вилучення терапевтичного показання** |  |  | **IБ** |
| **Примітка**. Якщо додавання або зміна у терапевтичному показанні вноситься у результаті процедури взаємного посилання або для генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після внесення тієї самої зміни на референтний лікарський препарат, то зміни, зазначені у п. В.1.1 та п. В.1.2 застосовуються відповідно. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **В.I.7. Вилучення** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) лікарська форма** |  | **1, 2** | **IБ** |
| **б) сила дії** |  | **1, 2** | **IБ** |
| **Документація** | | | |
| 1. Заява про те, що лікарські форми та сила дії лікарського засобу, які залишилися, відповідають вказівкам 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. | | | |
| **Примітка.** У випадках, коли 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. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **В.I.8. Введення або зміни до узагальнених даних про систему фармаконагляду** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **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** | **IАнп** |
| **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-файла системи фармаконагляду (де зберігається мастер-файл системи фармаконагляду). 2. Номер мастер-файла системи фармаконагляду, якщо наявний. | | | |
| **Примітка.** Ця зміна стосується ведення мастер-файла незалежно від того, чи містять реєстраційні матеріали детальний опис системи фармаконагляду (DDPS). | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **В.I.9. Зміна(и) до існуючої системи фармаконагляду, як описано у детальному описі системи фармаконагляду (DDPS)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **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** | **IАнп** |
| **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** | **IАнп** |
| **в) інша зміна(и) до детального опису системи фармаконагляду, що не впливає(ють) на функціонування системи фармаконагляду (наприклад зміна розташування основного місця зберігання/архіву, адміністративні зміни)** | **1** | **1** | **IА** |
| **г**) **зміна(и) до детального опису системи фармаконагляду після оцінки того самого детального опису системи фармаконагляду відносно іншого лікарського засобу того самого власника реєстраційного посвідчення** | **4** | **1, 2** | **IАнп** |
| **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 самі зміни до системи фармаконагляду введені для всіх лікарських засобів того самого заявника (така сама 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, відмінні 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(і) зміна(и). | | | |
| **Примітка до пункту В.1.9.** Включає зміни в існуючу систему фармаконагляду лікарських засобів, яка ще не ввела мастер-файл системи фармаконагляду.  **Примітка до пункту В.1.9.г).** Оцінка поданого детального опису системи фармаконагляду як частини нової реєстрації/розширення/зміни може викликати зміни на вимогу національного компетентного органу у цьому детальному описі системи фармаконагляду. Якщо це відбудеться, ту саму зміну(и) можуть внести в детальний опис системи фармаконагляду до інших реєстраційних посвідчень того самого власника реєстраційного посвідчення шляхом подання (згрупованої) заяви на внесення зміни типу IА. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **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 надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| 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 у 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. | | | |
| **Примітка.** 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 управління ризиками** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) застосування тексту, який погоджений компетентним органом** | **1** | **1, 2** | **IАнп** |
| **б) застосування змін(и), яка(і) вимагає(ють) подальшого обґрунтування новими додатковим даними, які мають надаватися компетентним органом, оскільки вимагається суттєва оцінка компетентним органом**\* |  |  | **II** |
| **Умови** | | | |
| 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 досьє. | | | |
| **Примітка.** Ця зміна застосовується до умов та/або зобов'язань при видачі реєстраційного посвідчення, а також до Плану управління ризиками і умов та/або зобов'язань при видачі реєстраційних посвідчень за виняткових обставин. | | | |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Введення плану управління ризиками, що вимагається компетентним органом, завжди вимагає значної оцінки. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **В.1.12. Включення або виключення чорного символа та пояснювальних положень для лікарських засобів з переліку лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| Лікарський засіб включений або виключений з переліку лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу (якщо необхідно). | | | |
| **Документація** | | | |
| 1. Додайте до реєстраційної форми на внесення зміни: посилання на перелік лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу. 2. Переглянута інформація про лікарський засіб. | | | |
| **Примітка.** Ця зміна застосовується у випадках, коли включення або виключення чорного символа та пояснювального положення не є частиною іншої регуляторної процедури (наприклад процедури поновлення або внесення зміни, що впливає на інформацію про препарат). | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **В.1.13. Інші зміни, що не ввійшли у цей розділ, які включають подання результатів досліджень до компетентного органу**\* | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |
| **Примітка.** 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 додатка. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Г. ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)** | | | |
| **Г.1. Зміна найменування та/або адреси власника ВАЗФ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| Власником ВАЗФ повинна залишатися одна й та сама юридична особа. | | | |
| **Документація** | | | |
| Офіційний документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування та/або нову адресу власника ВАЗФ. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Г.2. Зміна найменування та/або адреси власника ПМФ** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1** | **IАнп** |
| **Умови** | | | |
| Власником ПМФ повинна залишатися одна й та сама юридична особа. | | | |
| **Документація** | | | |
| Офіційний документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування 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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  | **1, 2, 3, 4, 5, 6** | **IАнп** |
| **Документація** | | | |
| 1. Документ, який містить персональні дані (найменування та адресу) затвердженого власника ПМФ, а також персональні дані особи, якій повинна бути передана власність на ПМФ, разом із запропонованою датою підписання передачі права власності обома компаніями/сторонами. 2. Копія останньої сторінки сертифіката на ПМФ (сертифікат відповідності ЕМЕА). 3. Обґрунтування утворення нового власника (витяг з торгового (комерційного) реєстру, його переклад на англійську та українську мови), підписане обома компаніями/сторонами. 4. Підтвердження передачі правонаступнику повного комплекту документації на ПМФ з моменту його первинної оцінки, 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 найменування та/або адреси установи крові, включаючи центр забору крові/плазми** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1, 2** | **1, 2, 3** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| 1. Така установа крові повинна залишатися тією самою юридичною особою. 2. Така зміна повинна бути адміністративною (наприклад об'єднання, передача повноважень); зміна найменування установи крові/центру забору крові, за умови, що установи залишились тими 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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  | **1, 2, 3** | **IБ** |
| **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/який займається забором крові/плазми або аналізом зразків донорської крові та пулів плазми** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1, 2** | **1** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| 1. Підстави для вилучення або зміни статусу установи не повинні бути пов'язані з питаннями належної виробничої практики. 2. Такі установи/центри повинні дотримуватись вимог законодавства щодо перевірок у разі зміни статусу з неробочого на робочий. | | | |
| **Документація** | | | |
| 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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  | **1, 2** | **IБ** |
| **Документація** | | | |
| 1. Заява про те, що аналіз здійснюється за тією самою стандартною операційною процедурою (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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Г.10. Заміна або додавання нової установи або центру крові, в якій/якому здійснюється зберігання плазми** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  |  | **1, 2** | **IБ** |
| **Документація** | | | |
| 1. Заява про те, що зберігання плазми здійснюється за тією самою СОП, яка вже була затверджена. 2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Г.11. Вилучення установи або центру крові, в якій/якому здійснюється зберігання плазми** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| Підстави для вилучення не повинні бути пов'язані з питаннями належної виробничої практики. | | | |
| **Документація** | | | |
| 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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  | **1** | **IБ** |
| **Документація** | | | |
| 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 належної виробничої практики), 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 надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| Підстави для вилучення не повинні бути пов'язані з питаннями належної виробничої практики. | | | |
| **Документація** | | | |
| Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Г.14. Додавання тестового набору, який має СЕ-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 надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1, 2** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| Новий тестовий набір має СЕ-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 СЕ-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 надані** | **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 в іншій установі крові** |  | **1, 2** | **IА** |
| **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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Г.17. Введення або продовження терміну інвентаризаційної процедури для зразків донорської крові** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  | **1** | **1** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| Інвентаризаційна процедура проводиться за більш суворими вимогами (наприклад видача дозволу тільки після повторного тестування донорів). | | | |
| **Документація** | | | |
| Оновлені відповідні розділи ПМФ, включаючи обґрунтування щодо введення або продовження 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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  | **1** | **IБ** |
| **Документація** | | | |
| Оновлені відповідні розділи ПМФ. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Г.19. Заміна або додавання контейнерів для крові (наприклад пляшки, пакети)** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) нові контейнери для крові мають СЕ-маркування** | **1, 2** | **1** | **IА** |
| **б) нові контейнери для крові не мають СЕ-маркування** |  |  | **II** |
| **Умови** | | | |
| 1. Контейнер має СЕ-маркування. 2. Критерії щодо якості крові залишаються незмінними для контейнера. | | | |
| **Документація** | | | |
| Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи назву контейнера, найменування виробника, специфікацію розчину антикоагулянта, підтвердження СЕ-маркування, а також найменування установи крові, де використовується цей контейнер. | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Г.20. Зміни у зберіганні/транспортуванні** | **Умови, які мають бути виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
| **а) умови зберігання та/або транспортування** | **1** | **1** | **IА** |
| **б) максимальний термін зберігання для плазми** | **1, 2** | **1** | **IА** |
| **Умови** | | | |
| 1. Зміни повинні посилити умови зберігання та відповідати положенням монографії Європейської фармакопеї "Людська плазма для фракціонування". 2. Максимальний термін зберігання - коротший за попередній. | | | |
| **Документація** | | | |
| Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи детальний опис нових умов зберігання, дані з валідації умов зберігання/транспортування та найменування 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 виконані** | **Документи, які мають бути надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  | **1** | **IБ** |
| **Документація** | | | |
| 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 надані** | **Тип зміни** |
|  |  |  | **II** |

(додаток 17 із змінами, внесеними згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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  
(пункт 2 розділу V)

### ПІДТВЕРДЖЕННЯ ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ГЕНЕРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Додаток 18 виключено  
(згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України  
 від 27 червня 2019 року N 1528,  
у зв'язку з цим додатки 19 - 28 вважати додатками 18 - 27)

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  
(пункт 2 розділу V)

### 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 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  
(пункт 2 розділу V)

### 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 дублюватися будь-якими іншими мовами за умови, що в текстах різними мовами буде наведено ідентичну інформацію.

(пункт 3 у редакції наказу Міністерства  
 охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

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, та читабельним. Мінімальні вимоги включають: шрифт розміром 8 пунктів Дідо з міжрядковим інтервалом не менше 1 мм.

6. У верхньому правому куті Інструкції для медичного застосування, яка вкладається у вторинну упаковку лікарського засобу, має бути зазначено номер та дату наказу МОЗ 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" для лікарських засобів, що відпускаються без рецепта, повинен бути викладений зрозумілою для пацієнта мовою 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 з додатком 24 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/внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє з урахуванням вимог наказу МОЗ від 17 травня 2001 року N 185 "Про затвердження критеріїв визначення категорій відпуску лікарських засобів", зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 31 травня 2001 року за N 464/5655.

7.20. Найменування і місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності (зазначаються 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 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 вимогам додатка 7 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 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  
(пункт 2 розділу V)

### 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. Фармакотерапевтична група. Код АТХ:

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 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  
(пункт 2 розділу V)

### 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 можуть 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 (посвідчень).

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 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  
(пункт 2 розділу V)

### 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 24 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 і 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 - 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, тюбику-крапельниці, шприці-тюбику тощо), що вкладається у вторинну упаковку, яка відповідає вимогам, викладеним у підпунктах 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 та первинна упаковки 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 7 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 (BHP), 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 дублюватися будь-якими іншими мовами за умови, що в текстах різними мовами буде наведено ідентичну інформацію.

(підпункт 1.6.2 підпункту 1.6 пункту 1 у редакції наказу  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

1.6.3. У певних випадках, за належного обґрунтування та за погодженням з МОЗ 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 від 25 серпня 2010 року N 722, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 05 листопада 2010 року за N 1044/18339.

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 - за загальноприйнятими назвами;

назву допоміжної речовини має супроводжувати номер "E", якщо такий є. На упаковці може бути зазначений тільки номер "E" за умови, що повна назва (МНН, а за її відсутності - загальноприйнята назва) та номер "E" 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 інформацію 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 24 до Порядку.

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  
(пункт 2 розділу V)

### 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), кошеніль червона A діамантовий чорний BN, чорний PN | E 102 E 110 E 122 E 123 E 124 E 151 | Пероральний | Нульовий | Може спричиняти алергічні реакції |
| 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 хвилин 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 | E 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 тим, 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 целіакію. Пацієнти з алергією на пшеницю (відмінною від целіакії) 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 спричиняти 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 |  | Парентеральний | 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 E 216 E 217 E 218 E 219 | Пероральний Для застосування в офтальмології Зовнішньо | Нульовий | Може спричинити алергічні реакції (можливо уповільнені) |
| Парентеральний Інгаляційний | Нульовий | Може спричинити алергічні реакції (можливо уповільнені), а в окремих випадках - бронхоспазм |
| 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 сульфіт натрію гідросульфіт натрію метабісульфіт калію метабісульфіт калію гідросульфіт | E 220 E 221 E 222 E 223 E 224 E 228 | Пероральний Парентеральний Респіраторний | Нульовий | Рідко може спричиняти реакції гіперчутливості та бронхоспазм |
| Фенілаланін |  | Будь-який | Нульовий | Цей лікарський засіб 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 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  
(пункт 3 розділу V)

**Генеральному директору**  
**Державного експертного центру МОЗ**  
\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

### ЛИСТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Заявник (представник заявника) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_,  (найменування)  в особі \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_,  (П. І. Б.)  гарантує, що при поданні на державну реєстрацію цього лікарського засобу \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_,  (назва лікарського засобу із зазначенням лікарської форми та дози)  на який надаються матеріали реєстраційного досьє, додержано вимог 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 з реєстрацією вказаного лікарського засобу.  Мені відомо, що в державній реєстрації цього лікарського засобу може бути відмовлено у разі, якщо внаслідок такої реєстрації будуть порушені захищені патентом чинні майнові права інтелектуальної власності, у тому числі при виробництві, використанні, продажу лікарських засобів. | | |
| "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ р.  М. П. | (П. І. Б.) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

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  
(пункт 4 розділу VI)

### РЕЄСТРАЦІЙНА ФОРМА лікарського засобу, до реєстраційних матеріалів на який вносяться зміни

|  |  |
| --- | --- |
| Дата подання "\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_\_\_ року | N \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

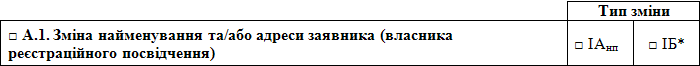
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Я заявляю, що:  немає інших змін, крім тих, що вказані у цій реєстраційній формі (за винятком тих, що містяться в інших реєстраційних формах, які подаються паралельно);  усі умови (згідно з додатком 17 до Порядку), які встановлені для змін(и), виконуються (якщо необхідно);  необхідні документи (згідно з додатком 17 до Порядку), що стосуються змін(и), надано.  Зміни будуть введені (позначте необхідне):\*  з наступного виробничого циклу/наступного випуску,  дата \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Тільки для змін типу IБ та II, а також для адміністративних змін (тип IА) 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(на), що у разі ненадання матеріалів реєстраційного досьє протягом 3 місяців з дати надходження до Центру листа-направлення МОЗ заяву про внесення змін до цього лікарського засобу буде анульовано.   |  |  | | --- | --- | | **Основний підпис** \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (П. І. Б.) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (посада) "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_\_\_\_ р. | | **Другий підпис** \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (якщо необхідно) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (П. І. Б.) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (посада) "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_\_\_\_ р. | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | Тип змін (позначте необхідне)   Тип IАнп   Тип IА   Тип IБ   Тип II |  | |  | безпека   термінові обмеження, пов'язані із безпекою   якість   інші | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Назва лікарського засобу** |  |
| **Діюча(і) речовина(и)** |  |
| **Лікарська форма, доза** |  |
| **Вид, розмір та комплектність упаковки** |  |
| **Номер(и) реєстраційного посвідчення** |  |
| **Заявник** |  |
| **Уповноважена особа, що виступає від імені заявника** |  |

|  |
| --- |
| **Примітки:**  У разі змін типу II із реєстраційної форми вилучають перелік змін типу I, наведений нижче.  У разі змін типу I вилучають ті зміни типу I, на які не поширюється реєстраційна форма.  Виберіть відповідну зміну з поданого нижче переліку та включить у графу "Тип зміни". Для внесення змін, які не передбачені у класифікації, заявник повинен заявити таку зміну, як іншу зміну ("х") у відповідному розділі. |

|  |  |
| --- | --- |
| **А. АДМІНІСТРАТИВНІ ЗМІНИ** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

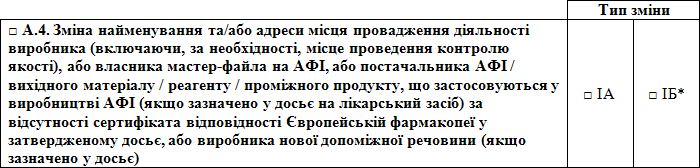


|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |





|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



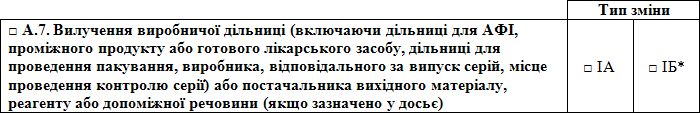
|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **А.5. Зміна найменування та/або адреси місця провадження діяльності 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 | IАнп | IБ\* |
| б) діяльність, за яку відповідає виробник/імпортер, не включаючи випуск серій | IА | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |  |
| --- | --- |
| **Б. ЗМІНИ З ЯКОСТІ** | |
| **Б.I. АФІ** | |
| **Б.I.а) Виробництво** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.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 самої виробничої групи підприємств, що й затверджений | IАнп | IБ\* |
| б) введення нового виробника АФІ з наданням мастер-файла на АФІ | II | |
| 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 | II | |
| г) новий виробник вихідного продукту, для якого вимагається попередня оцінка вірусної безпеки та/або ризику передачі збудників ГЕ | II | |
| ґ) зміна в АФІ біологічного походження або вихідному матеріалі/реагенті/проміжному продукті, що використовуються для виробництва біологічного/імунологічного лікарського засобу | II | |
| д) зміни до заходів, пов'язаних з контролем АФІ, або додавання дільниці, де проводиться контроль/випробування серії | IА | IБ\* |
| е) введення нового виробника АФІ, коли не подається мастер-файл на АФІ та що вимагає значної зміни до відповідного розділу досьє на АФІ | II | |
| є) додавання альтернативної дільниці, де проводиться стерилізація АФІ з використанням методу, що описаний у Європейській фармакопеї | IБ | |
| ж) введення нової дільниці, де здійснюється мікронізація | IА | IБ\* |
| 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 | II | |
| и) нова дільниця для зберігання Головного банку клітин та/або Робочих банків клітин | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.а.2. Зміни в процесі виробництва АФІ** | **Тип зміни** | |
| а) незначна зміна у процесі виробництва АФІ | IА | IБ\* |
| б) значна зміна у процесі виробництва АФІ, що може мати істотний вплив на якість, безпеку або ефективність лікарського засобу | II | |
| 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 | II | |
| г) зміна у лікарському засобі рослинного походження, яка стосується однієї з таких характеристик: джерело походження сировини, спосіб виробництва або виготовлення | II | |
| ґ) незначна зміна у закритій частині мастер-файла на АФІ | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.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 | IА | IБ\* |
| б) зменшення обсягу виробництва до 10 разів | IА | IБ\* |
| в) зміна, що потребує доведення порівнянності активної речовини біологічного/імунологічного походження | II | |
| г) збільшення у понад 10 разів порівняно із затвердженим розміром | IБ | |
| ґ) розмір серії активної речовини біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни параметрів процесу (наприклад дублювання лінії) | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.а.4. Зміни випробувань або допустимих меж у процесі виробництва АФІ, що встановлені у специфікаціях** | **Тип зміни** | |
| а) звуження допустимих меж | IА | IБ\* |
| б) додавання нового випробування та допустимих меж | IА | IБ\* |
| в) вилучення несуттєвого випробування | IА | IБ\* |
| г) розширення затверджених допустимих меж у процесі виробництва для показників, які можуть істотно вплинути на якість АФІ | II | |
| ґ) вилучення випробування в процесі виробництва, що може мати істотний влив на загальну якість АФІ | II | |
| д) додавання або заміна випробування за результатами досліджень з безпеки або якості | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.I.а.5. Зміни в 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 | II |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.1.б) Контроль АФІ** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.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 | IАнп | IБ\* |
| б) звуження допустимих меж, визначених у специфікації | IА | IБ\* |
| в) доповнення специфікації новим показником якості та відповідним методом випробування | IА | IБ\* |
| г) вилучення незначного показника якості (наприклад вилучення застарілого показника) | IА | IБ\* |
| ґ) вилучення параметра специфікації, який може мати суттєвий влив на якість АФІ та/або готового лікарського засобу | II | |
| д) зміна поза межами затвердженого діапазону у специфікації на АФІ | II | |
| е) розширення допустимих меж, визначених 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 | IБ | |
| ж) 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 | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.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 | IА | IБ\* |
| б) вилучення методу випробування для АФІ/реагенту/проміжного продукту, якщо альтернативний метод вже затверджений | IА | IБ\* |
| в) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення) для реагенту, що не спричиняє істотного впливу на якість АФІ | IА | IБ\* |
| г) суттєва зміна у біологічному/імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент для біологічного АФІ, або його заміна | II | |
| ґ) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або доповнення) АФІ або вихідного/проміжного продукту | IБ | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.I.в) Система контейнер/закупорювальний засіб** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ  II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.в.1. Зміна у безпосередній упаковці АФІ** | **Тип зміни** | |
| а) якісні та/або кількісні зміни складу | IА | IБ\* |
| б) якісні та/або кількісні зміни складу для стерильних та незаморожених АФІ біологічного/імунологічного походження | II | |
| в) рідких АФІ (нестерильних) | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.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 | IА | IБ\* |
| б) доповнення специфікації новим показником та відповідним методом випробування | IА | IБ\* |
| в) вилучення незначного показника специфікації (наприклад вилучення застарілого показника) | IА | IБ\* |
| г) доповнення або заміна показника за результатами досліджень з безпеки або якості | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.в.3. Зміна в методах випробування безпосередньої упаковки АФІ** | **Тип зміни** | |
| а) незначні зміни у затверджених методах випробування | IА | IБ\* |
| б) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення) | IА | IБ\* |
| в) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування вже затверджено | IА | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.г) Стабільність** | | |
| **Б.I.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 | IА | IБ\* |
| 2. Збільшення періоду повторного випробування на основі екстраполяції результатів дослідження стабільності, проведених не у відповідності настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 або Керівних принципів ЄМА щодо випробування стабільності | II | |
| 3. Збільшення періоду зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень, виконаних не у відповідності до затвердженого протоколу | II | |
| 4. Збільшення або введення періоду повторного випробування/періоду зберігання на основі результатів досліджень у реальному часі | IБ | |
| б) умови зберігання | | |
| 1. Більш жорсткі умови зберігання | IА | IБ\* |
| 2. Зміна умов зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження, якщо дослідження стабільності ще не проводились відповідно до затвердженого протоколу | II | |
| 3. Зміна умов зберігання АФІ | IБ | |
| в) зміна у затвердженому протоколі стабільності | IА | IБ\* |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.1.ґ) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління змінами** | |
| **Б.I.ґ.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для АФІ щодо:** | **Тип зміни** |
| а) одного елементу виробничого процесу АФІ, включаючи контроль у процесі виробництва та/або методи випробування | II |
| б) методів випробувань для вихідних матеріалів/реагентів/проміжних продуктів та/або АФІ | II |





|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.I.ґ.4. Зміни до затвердженого протоколу управління змінами** | **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 | IБ |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.I.ґ.5. Впровадження змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління змінами** | **Тип зміни** | |
| а) впровадження зміни не вимагає жодних додаткових супровідних даних | IАнп | IБ\* |
| б) впровадження зміни вимагає додаткових допоміжних даних | IБ | |
| в) впровадження зміни для біологічного/імунологічного лікарського засобу | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.II. ГОТОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ** | |
| **Б.II.а) Опис та склад** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.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 | IАнп | IБ\* |
| б) зміна риски, призначеної для розділення таблетки на рівні дози | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.а.2. Зміна форми або розмірів лікарської форми** | **Тип зміни** | |
| а) таблетки з негайним вивільненням, капсули, супозиторії та песарії | IАнп | IБ\* |
| 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 | IБ | |
| в) додавання нового набору для радіофармацевтичного препарату з іншим об'ємом наповнення | II | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

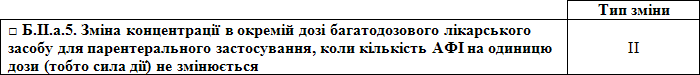
|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.а.3. Зміна у складі (допоміжних речовинах) готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) смакові добавки або барвники | | |
| 1. Додавання, вилучення або заміна | IАнп | IБ\* |
| 2. Збільшення або зменшення | IА | IБ\* |
| б) інші допоміжні речовини | | |
| 1. Будь-яка незначна зміна кількісного складу допоміжних речовин у готовому лікарському засобі | IА | IБ\* |
| 2. Якісні або кількісні зміни щодо однієї або декількох допоміжних речовин, які можуть значно вплинути на безпеку, якість або ефективність готового лікарського засобу | II | |
| 3. Зміна у лікарському засобі біологічного/імунологічного походження | II | |
| 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 | II | |
| 5. Зміна, яка підтверджується дослідженнями з біоеквівалентності | II | |
| 6. Заміна однієї допоміжної речовини на іншу з тими самими функціональними характеристиками та на тому самому рівні | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.а.4. Зміна маси покриття лікарських форм для перорального застосування або зміна маси оболонки капсул** | **Тип зміни** | |
| а) тверді лікарські форми для перорального застосування | IА | IБ\* |
| б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, лікарські форми з модифікованим вивільненням або пролонгованої дії, для яких покриття є вирішальним чинником механізму вивільнення | II | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |





|  |  |
| --- | --- |
| **Б.II.б) Зміни у виробництві** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.б.1. Заміна або введення додаткової дільниці виробництва для частини або всього виробничого процесу готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) дільниця для вторинного пакування | IАнп | IБ\* |
| б) дільниця для первинного пакування | IАнп | IБ\* |
| 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 | II | |
| г) дільниця, яка вимагає проведення первинної перевірки виробництва або перевірки виробництва конкретного готового лікарського засобу | II | |
| ґ) дільниця, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, контролю якості, первинного та вторинного пакування, для нестерильних лікарських засобів | IБ | |
| д) дільниця, 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 | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.б.2. Зміна імпортера/зміни, що стосуються випуску серії та контролю якості готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) заміна або додавання дільниці, на якій здійснюється контроль/випробування серії | IА | IБ\* |
| 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 | II | |
| в) заміна або додавання виробника, що відповідає за ввезення та/або випуск серії | | |
| 1. Не включаючи контроль/випробування серії | IАнп | IБ\* |
| 2. Включаючи контроль/випробування серії | IАнп | IБ\* |
| 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 | II | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.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 | IА | IБ\* |
| б) суттєва зміна у процесі виробництва, яка може мати істотний влив на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу | II | |
| в) лікарський засіб є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження та зміна вимагає проведення порівняльних досліджень | II | |
| г) ведення нестандартного методу кінцевої стерилізації | II | |
| ґ) введення або збільшення припустимого надлишку АФІ | II | |
| д) незначна зміна у процесі виробництва водної суспензії для перорального застосування | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.б.4. Зміна розміру серії (включаючи діапазон розміру серії) готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром | IА | IБ\* |
| б) зменшення до 10 разів | IА | IБ\* |
| в) зміна вимагає оцінки порівнянності (проведення порівняльних досліджень) лікарського засобу біологічного/імунологічного походження або зміна у розмірі серії вимагає проведення нового дослідження біоеквівалентності | II | |
| г) зміна стосується всіх інших лікарських форм сукупного (комплексного) виробничого процесу | II | |
| ґ) збільшення більш ніж у 10 разів порівняно із затвердженим розміром для твердих лікарських форм з негайним вивільненням для перорального застосування | IБ | |
| д) масштаб для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни виробничого процесу (наприклад дублювання лінії) | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.б.5. Зміни випробувань або допустимих меж, встановлених у специфікаціях, під час виробництва готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) звуження допустимих меж | IА | IБ\* |
| б) додавання нового методу випробування та допустимих меж | IА | IБ\* |
| в) вилучення несуттєвого випробування в процесі виробництва | IА | IБ\* |
| г) вилучення випробування у процесі виробництва, яке може мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу | II | |
| ґ) 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 | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.II.в) Контроль допоміжних речовин** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.в.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж для допоміжної речовини** | **Тип зміни** | |
| а) звуження допустимих меж | IА | IБ\* |
| б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування | IА | IБ\* |
| в) вилучення зі специфікації незначного показника (наприклад застарілого показника) | IА | IБ\* |
| г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами специфікацій | II | |
| ґ) вилучення зі 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 | IБ | |
| 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 | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.в.2. Зміна у методах випробування допоміжної речовини** | **Тип зміни** | |
| а) незначні зміни у затверджених методах випробувань | IА | IБ\* |
| б) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування вже затверджено | IА | IБ\* |
| 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) | IБ | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.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 | IА | IБ\* |
| 2. Для допоміжних речовин або реактивів, які використовуються у виробництві активної речовини біологічного/імунологічного походження, або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження | IБ | |
| 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 | II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.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 | IА | IБ\* |
| 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 | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.II.г) Контроль готового лікарського засобу** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.г.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) звуження допустимих меж | IА | IБ\* |
| б) звуження допустимих меж, визначених у специфікації на лікарські засоби, для яких отримується дозвіл на випуск серії від офіційного регуляторного органу | IАнп | IБ\* |
| в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування | IА | IБ\* |
| г) вилучення незначного показника (наприклад застарілого показника, такого як запах та смак, або ідентифікація барвників чи смакових добавок) | IА | IБ\* |
| ґ) 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) | IБ | |
| є) внесення змін до досьє після оновлення загальної статті на готову лікарську форму у ДФУ/Європейській фармакопеї | IАнп | IБ\* |
| 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" | IА | IБ\* |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.г.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) незначна зміна у затверджених методах випробування | IА | IБ\* |
| б) вилучення методу випробування, якщо вже затверджений альтернативний метод | IА | IБ\* |
| 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 | II | |
| г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення) | IБ | |
| ґ) оновлення процедури випробування для приведення у відповідність зі зміненою загальною статтею ДФУ або Європейської фармакопеї | IА | IБ\* |
| д) для приведення у відповідність з ДФУ або Європейською фармакопеєю та вилучення посилання на застарілий внутрішній метод випробування і його номер | IА | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |  |
| --- | --- |
| **Б.II.ґ) Система контейнер/закупорювальний засіб** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.1. Зміна у первинній упаковці готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) якісний та кількісний склад | | |
| 1. Тверді лікарські форми | IА | IБ\* |
| 2. М'які та нестерильні рідкі лікарські форми | IБ | |
| 3. Стерильні лікарські засоби та лікарські засоби біологічного/імунологічного походження | II | |
| 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 додавання нового контейнера | | |
| 1. Тверді, м'які та нестерильні рідкі лікарські форми | IБ | |
| 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 | IА | IБ\* |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.2. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж первинної упаковки готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації | IА | IБ\* |
| б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування | IА | IБ\* |
| в) вилучення незначного показника (наприклад застарілого показника) | IА | IБ\* |
| г) додавання або заміна показника за результатами досліджень з безпеки або якості | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.3. Зміна у методах випробування первинної упаковки готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) незначні зміни у затверджених методах випробувань | IА | IБ\* |
| б) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або додавання) | IА | IБ\* |
| в) вилучення методу випробування, якщо вже затверджено альтернативний | IА | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.4. Зміна форми або розміру контейнера чи закупорювального засобу (первинної упаковки)** | **Тип зміни** | |
| а) нестерильні лікарські засоби | IА | IБ\* |
| 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 | IБ | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.5. Зміна розміру упаковки готового лікарського засобу** | **Тип зміни** | |
| а) зміна кількості одиниць (наприклад таблеток, ампул тощо) в упаковці: | | |
| 1. Зміна у діапазоні затверджених розмірів упаковки | IАнп | IБ\* |
| 2. Зміна поза діапазоном затверджених розмірів упаковки | IБ | |
| б) вилучення упаковки певного розміру | IА | IБ\* |
| 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 | II | |
| г) зміна маси/об'єму вмісту контейнера багатодозового лікарського засобу для непарентерального застосування (або однодозового, часткового використання) | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.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)** | **Тип зміни** | |
| а) зміна, яка впливає на коротку характеристику лікарського засобу | IАнп | IБ\* |
| б) зміна, яка не впливає на коротку характеристику лікарського засобу | IА | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.ґ.7. Зміна постачальника пакувальних матеріалів або комплектуючих (якщо зазначено в досьє)** | **Тип зміни** | |
| а) вилучення постачальника | IА | IБ\* |
| б) заміна або додавання постачальника | IА | IБ\* |
| 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.II.д) Стабільність** | | |
| **Б.II.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 | IАнп | IБ\* |
| 2. Після першого розкриття | IАнп | IБ\* |
| 3. Після розчинення або відновлення | IАнп | IБ\* |
| б) збільшення терміну придатності готового лікарського засобу | | |
| 1. Для торгової упаковки (підтверджується даними реального часу) | IБ | |
| 2. Після першого розкриття (підтверджується даними реального часу) | IБ | |
| 3. Після розчинення або відновлення (підтверджується даними реального часу) | IБ | |
| 4. Збільшення терміну придатності на основі екстраполяції результатів досліджень стабільності, проведених не у відповідності з вимогами СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 або Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності лікарських засобів | II | |
| 5. Збільшення терміну придатності лікарського засобу біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень стабільності, проведених відповідно до затвердженого протоколу | IБ | |
| в) зміна в умовах зберігання лікарського засобу біологічного походження, якщо дослідження стабільності були проведені не у відповідності до затвердженого протоколу | II | |
| г) зміна в умовах зберігання готового лікарського засобу або після розчинення/відновлення | IБ | |
| ґ) зміна у затвердженому протоколі стабільності | IА | IБ\* |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.II.е) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління змінами** | |
| **Б.II.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 | II |
| б) методів випробувань для допоміжних речовин/проміжних продуктів та/або готового лікарського засобу | II |





|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б. II.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 | IБ |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.II.е.5. Внесення змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління змінами** | **Тип зміни** | |
| а) внесення змін не вимагає будь-яких подальших підтверджувальних даних | IАнп | IБ\* |
| б) внесення зміни вимагає подальших підтверджувальних даних | IБ | |
| в) внесення зміни для біологічного/імунологічного лікарського засобу | IБ | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.II.є. Безпека сторонніх агентів** | |
| **Б.II.є.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 досьє |  |
| 1) зі зміною оцінки ризику | II |
| 2) без зміни оцінки ризику | IБ |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.III. СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ/ГЕ-СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ ЄВРОПЕЙСЬКІЙ ФАРМАКОПЕЇ/МОНОГРАФІЇ** | | |
| **Б.III.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 | IАнп | IБ\* |
| 2. Оновлений сертифікат від уже затвердженого виробника | IА | IБ\* |
| 3. Новий сертифікат від нового виробника (заміна або доповнення) | IАнп | IБ\* |
| 4. Вилучення сертифікатів (за наявності мультиплетного сертифіката на матеріал) | IА | IБ\* |
| 5. Новий сертифікат на нестерильний АФІ, який буде використовуватися для виробництва стерильного лікарського засобу, якщо вода використовується на останніх етапах синтезу та матеріал не вільний від бактеріальних ендотоксинів | IБ | |
| 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 | IАнп | IБ\* |
| 2. Новий сертифікат для вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту або допоміжної речовини від нового або вже затвердженого виробника | IА | IБ\* |
| 3. Оновлений сертифікат від вже затвердженого виробника | IА | IБ\* |
| 4. Вилучення сертифікатів (у випадку наявності мультиплетного сертифіката на матеріал) | IА | IБ\* |
| 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 | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.III.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 нефармакопейного АФІ для приведення у відповідність до вимог ДФУ або Європейської фармакопеї, або іншої національної фармакопеї держави ЄС | | |
| 1. АФІ | IАнп | IБ\* |
| 2. Допоміжна речовина/вихідний матеріал для виробництва АФІ | IА | IБ\* |
| б) зміна у специфікаціях, пов'язана зі змінами в ДФУ, або Європейській фармакопеї, або іншій національній фармакопеї держави ЄС | IА | IБ\* |
| в) зміна у специфікаціях, пов'язана зі заміною вимог монографії ДФУ або іншої національної фармакопеї держави ЄС на вимоги монографії Європейської фармакопеї | IА | IБ\* |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Б.IV. МЕДИЧНІ ПРИСТРОЇ** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.IV.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 | IАнп | IБ |
| 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 | IАнп | IБ |
| 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.а) ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)** | | |
| **Б.V.а.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 | IБ | |
| в) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу | IБ | |
| г) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу | IАнп | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Б.V.а.2. Включення нового, оновленого або зміненого загального файла на вакцинний антиген у реєстраційне досьє на готовий лікарський засіб (процедура 2-го етапу для ВАЗФ)** | **Тип зміни** | |
| а) первинне включення нового загального файла на вакцинний антиген | II | |
| б) включення оновленого або зміненого загального файла на вакцинний антиген для виготовлення вакцини, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу | IБ | |
| в) включення оновленого або зміненого загального файла на вакцинний антиген, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу | IАнп | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується та ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **В. ЗМІНИ ЩОДО БЕЗПЕКИ/ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ФАРМАКОНАГЛЯДУ** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ  II |

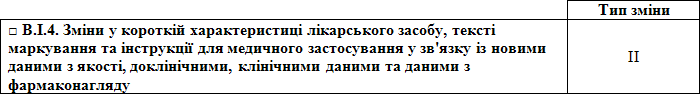
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **В.I.1. Зміна(и) у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування або інструкції для медичного застосування для лікарського засобу, ліцензованого у ЄС за процедурою взаємного визнання** | **Тип зміни** | |
| а) лікарський засіб входить до сфери дії процедури взаємного визнання | IАнп | IБ\* |
| 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 | IБ | |
| 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 | II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |
| --- | --- |
| **В.I.2. Зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після внесення тієї самої зміни на референтний препарат** | **Тип зміни** |
| а) зміна не потребує надання жодних нових додаткових даних | IБ |
| б) зміна, яку необхідно в подальшому обґрунтувати новими додатковими даними (наприклад порівнянність біологічних лікарських препаратів) | II |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **В.I.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 (РІР)** | **Тип зміни** | |
| а) зміну узгоджено з компетентним уповноваженим органом | IАнп | IБ\* |
| б) зміна потребує подальшого обґрунтування новими додатковими даними | II | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |  |
| --- | --- |
| **В.I.5. Зміна у правовому статусі лікарського засобу** | **Тип зміни** |
| а) для генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після зміни затвердженого правового статусу референтного препарату | IБ |
| б) усі інші зміни правового статусу | II |

|  |  |
| --- | --- |
| **В.I.6. Зміни у терапевтичних показаннях** | **Тип зміни** |
| а) додавання нового терапевтичного показання або зміна у затвердженому показанні | II |
| б) вилучення терапевтичного показання | IБ |

|  |  |
| --- | --- |
| **В.I.7. Вилучення** | **Тип зміни** |
| а) лікарська форма | IБ |
| б) сила дії | IБ |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **В.I.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 розміщенні мастер-файла системи фармаконагляду | IАнп | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **В.I.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 | IАнп | IБ\* |
| 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 | IАнп | IБ\* |
| в) інша(і) зміна(и) до детального опису системи фармаконагляду, що не впливає на функціонування системи фармаконагляду (наприклад зміна розташування основного місця зберігання/архіву, адміністративні зміни) | IА | IБ\* |
| г) зміна(и) до детального опису системи фармаконагляду після оцінки того самого детального опису системи фармаконагляду відносно іншого лікарського засобу того самого власника реєстраційного посвідчення | IАнп | IБ\* |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

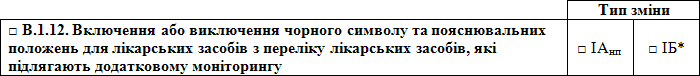
|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* 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 | IАнп | IБ\* |
| б) застосування змін(и), які(а) вимагають(є) подальшого обґрунтування новими додатковим даними, що мають надаватися компетентним органом, оскільки вимагається суттєва оцінка компетентним органом | II | |
| х) інші зміни | IА  IБ   II | |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |  |
| --- | --- |
| **Г. ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)** | **Тип зміни** |
| х) інші зміни | IА  IБ   II |



|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

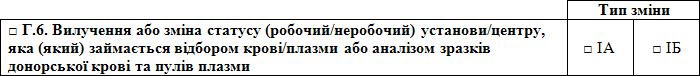


|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



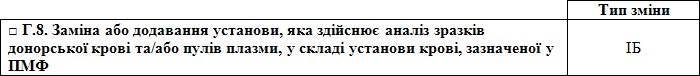
|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |





|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |









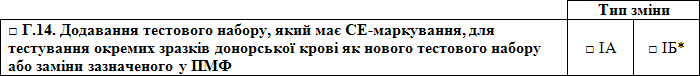


|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |





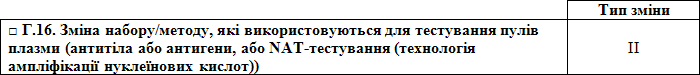
|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* 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 в іншій установі крові | IА | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |





|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Г.19. Заміна або додавання контейнерів для крові (наприклад пляшки, пакети)** | **Тип зміни** | |
| а) нові контейнери для крові мають CE-маркування | IА | IБ\* |
| б) нові контейнери для крові не мають CE-маркування | II | |

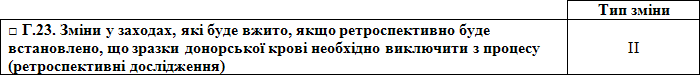
|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Г.20. Зміни у зберіганні/транспортуванні** | **Тип зміни** | |
| а) умови зберігання та/або транспортування | IА | IБ\* |
| б) максимальний термін зберігання для плазми | IА | IБ\* |

|  |
| --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \* Якщо хоча б одна з умов не виконується і ця зміна не є зміною II типу. |







|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Зміни у модулі I реєстраційного досьє | o | Короткий огляд | o |
| Зміни у модулі 2 реєстраційного досьє | o | Резюме | o |
| Зміни у модулі 3 реєстраційного досьє | o | Оновлення | o |
| Зміни у модулі 4 реєстраційного досьє | o | Доповнення | o |
| Зміни у модулі 5 реєстраційного досьє | o |  | |

|  |
| --- |
| Інші зміни (надайте перелік змін у стислій формі) |

|  |
| --- |
| **Зміни, щодо яких подається ця реєстраційна форма:** |

|  |
| --- |
| 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 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  
(пункт 10 розділу VI)

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони здоров'я України**  
\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ N \_\_\_\_\_\_\_\_\_

**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 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  
(пункт 12 розділу VI)

### ПЕРЕЛІК ДОКУМЕНТІВ для проведення експертизи матеріалів при зміні заявника (власника реєстраційного посвідчення)

1. Гарантійний лист від нового заявника відповідно до додатка 25 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, і 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 затвердженим 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) регуляторного органу зміни заявника та датою реалізації зміни заявника має бути пропорційним обсягу організаційних заходів, які мають бути виконані затвердженим 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, дані про кваліфікацію та досвід роботи, а також реєстраційна форма 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, дані про кваліфікацію та досвід роботи, а також реєстраційна форма на внесення змін до реєстраційних матеріалів в установленому порядку;

якщо короткий опис системи фармаконагляду надавався у складі реєстраційного досьє 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 (власника реєстраційного посвідчення);

дані щодо контактної особи нового заявника, відповідальної за роботу з рекламаціями щодо дефектної продукції, включаючи П. І. Б., 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 затвердженим 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 - 2.4 та 2.9 цього пункту, повинні бути підписані затвердженим заявником (власником реєстраційного посвідчення) та новим заявником (правонаступником).

Документи, зазначені у підпункті 2.7 цього пункту, повинні бути підписані затвердженим 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 досьє, 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 такого (за темою, відповідно до зазначеного у підпунктах 2.1 - 2.9 пункту 2 цього додатка).**

(Дата)

Шановний(а) (П. І. Б. 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).

|  |  |
| --- | --- |
| Затверджений заявник (П. І. Б., посада) від імені та за дорученням (найменування компанії) | Новий заявник (П. І. Б., посада) від імені та за дорученням (найменування компанії) |

(Порядок із змінами, внесеними згідно з наказами  
 Міністерства охорони здоров'я України від 01.03.2006 р. N 95,  
від 11.09.2007 р. N 536,  
від 25.09.2008 р. N 543,  
 у редакції наказу Міністерства охорони  
 здоров'я України від 04.01.2013 р. N 3,  
 із змінами, внесеними згідно з наказами  
 Міністерства охорони здоров'я України від 07.07.2014 р. N 470,  
 від 11.08.2014 р. N 566,  
у редакції наказу Міністерства охорони  
 здоров'я України від 23.07.2015 р. N 460)

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  
(пункт 4 розділу IV)

### СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ НА МАСТЕР-ФАЙЛ НА ПЛАЗМУ

N \_\_\_\_\_\_\_

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Сертифікат відповідності на мастер-файл на плазму видано за результатами позитивної оцінки мастер-файлу на плазму, проведеної Державним підприємством "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України".  Термін дії Сертифіката відповідності на мастер-файл на плазму необмежений.  Сертифікат відповідності на мастер-файл на плазму залишається чинним доти, доки не буде проведена повторна оцінка мастер-файлу на плазму згідно із встановленими вимогами.  Заявник та його місцезнаходження \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Період збирання даних \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Перелік лікарських засобів, отриманих з плазми, щодо якої видано Сертифікат відповідності на мастер-файл на плазму \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | |
| Дата видачі \_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ р. | | |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (посада особи) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (підпис) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (прізвище, ініціали) |

(Порядок доповнено додатком 28 згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

Додаток 29  
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  
(пункт 4 розділу IV)

### Звіт про доклінічні дослідження

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення): |  |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація |  |
| |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 2) проведені дослідження |  | так |  | ні | якщо ні, обґрунтувати | | |
| 2. Фармакологія: |  |
| 1) первинна фармакодинаміка |  |
| 2) вторинна фармакодинаміка |  |
| 3) фармакологія безпеки |  |
| 4) фармакодинамічні взаємодії |  |
| 3. Фармакокінетика: | |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації |  |
| 2) всмоктування |  |
| 3) розподіл |  |
| 4) метаболізм |  |
| 5) виведення |  |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) |  |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження |  |
| 4. Токсикологія: | |
| 1) токсичність у разі одноразового введення |  |
| 2) токсичність у разі повторних введень |  |
| 3) генотоксичність: in vitro |  |
| in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) |  |
| 4) канцерогенність: |  |
| довгострокові дослідження |  |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості |  |
| додаткові дослідження |  |
| 5) 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 |  |
| 6) місцева переносимість |  |
| 7) додаткові дослідження токсичності: |  |
| антигенність (утворення антитіл) |  |
| імунотоксичність |  |
| дослідження механізмів дії |  |
| лікарська залежність |  |
| токсичність метаболітів |  |
| токсичність домішок |  |
| інше |  |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (підпис) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (П. І. Б.) |

(Порядок доповнено додатком 29 згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

Додаток 30  
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  
(пункт 4 розділу IV)

### Звіт про клінічне випробування

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) |  |
| 2. Заявник |  |
| 3. Виробник |  |
| |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 4. Проведені дослідження: |  | так |  | ні | якщо ні, обґрунтувати | | |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація |  |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування |  |
| 6. Фаза клінічного випробування |  |
| 7. Період проведення клінічного випробування | з \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ по \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування |  |
| 9. Кількість досліджуваних | запланована: фактична: |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування |  |
| 11. Дизайн клінічного випробування |  |
| 12. Основні критерії включення |  |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії |  |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії |  |
| 15. Супутня терапія |  |
| 16. Критерії оцінки ефективності |  |
| 17. Критерії оцінки безпеки |  |
| 18. Статистичні методи |  |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) |  |
| 20. Результати ефективності |  |
| 21. Результати безпеки |  |
| 22. Висновок (заключення) |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (підпис) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (П. І. Б.) |

(Порядок доповнено додатком 30 згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

Додаток 31  
 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  
(пункт 4 розділу IV)

### ІНФОРМАЦІЯ щодо заповнення Звіту про доклінічні дослідження

Звіти ДД заповнює заявник (власник реєстраційного посвідчення) українською мовою на підставі даних, що наведені в реєстраційному досьє.

У пункті 1 Звіту ДД зазначаються назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення), щодо якого подаються звіти про доклінічні дослідження. Для зареєстрованих лікарських засобів назва має відповідати назві у реєстраційному посвідченні, а також тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація. У підпункті 2 пункту 1 зазначається, чи проводились доклінічні дослідження? Якщо "ні", необхідно зазначити, чому не проводилось ДД.

У пункті 2 зазначаються результати доклінічного вивчення фармакологічних властивостей лікарського засобу, що доводять його ефективність з огляду на запропоноване використання людиною. Фармакологічні дослідження включають дослідження первинної фармакодинаміки, вторинної фармакодинаміки, фармакології безпеки та дослідження фармакодинамічних взаємодій. У цьому пункті зазначаються умови проведення дослідження (in vitro, in vivo), вид тварин, експериментальна модель захворювання, досліджувані дози, шляхи введення та результати досліджень, що представлені за кількісними показниками (наприклад, кривими доза-ефект та/або час-ефект тощо). Результати експерименту мають бути чітко викладеними, їх статистична достовірність - доведена.

У підпунктах 1, 2 зазначаються результати вивчення первинної та вторинної фармакодинаміки лікарського засобу, що характеризують його загальну фармакологічну дію і наявність побічних реакцій.

У підпункті 3 зазначаються результати дослідження з фармакології безпеки, що визначають вплив досліджуваного лікарського засобу на життєво важливі функції організму лабораторних тварин: серцево-судинну, дихальну та центральну нервову системи. Додатково зазначається потенційна дія лікарського засобу на сечовидільну систему, вегетативну нервову систему, шлунково-кишковий тракт та інші системи (кістково-м'язова, ендокринна, імунна).

У підпункті 4 зазначаються результати дослідження фармакодинамічних взаємодій, що характеризують вплив одного лікарського засобу на фармакологічну активність іншого на рівні рецепторів або медіаторів, у разі незмінної концентрації лікарського засобу у плазмі.

У пункті 3 зазначаються результати фармакокінетичних досліджень, які включають аналіз усіх процесів, що відбуваються з діючою речовиною і його метаболітами в організмі, та охоплюють вивчення всмоктування, розподілу, біотрансформації (метаболізму) та виведення цих діючих речовин. Також зазначаються вид досліджуваних тварин, досліджувані дози, шляхи та кратність введення (одноразове чи повторне) лікарського засобу. Результати експерименту мають бути чітко викладеними, їх статистична достовірність - доведена.

У пункті 4 зазначаються результати токсикологічних досліджень щодо потенційної токсичності лікарського засобу, ризику для здоров'я або небажаних токсичних проявів, що можуть виникнути під час його використання людиною з дотриманням рекомендованих умов застосування.

У підпункті 1 зазначаються результати дослідження токсичності у разі одноразового введення, включаючи якісний і кількісний аналізи токсичних проявів, що можуть виникнути внаслідок одноразового введення діючої речовини, яка міститься в лікарському засобі у таких пропорціях і фізико-хімічному стані, як і в готовому лікарському засобі. Крім того, надається інформація про види тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення лікарського засобу тощо.

У підпункті 2 зазначаються результати дослідження токсичності у разі повторного (багаторазового) введення, що виявляють будь-які фізіологічні та/або патологоанатомічні зміни, які виникли внаслідок багаторазового введення діючої речовини або комбінації діючих речовин, та визначають, як ці зміни залежать від дози. У цьому підпункті також зазначаються види тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення лікарського засобу, тривалість досліджень тощо.

Залежно від показань для застосування лікарського засобу може виникнути потреба зазначити результати проведення додаткового дослідження - дослідження на статевонезрілих (ювенільних) тваринах.

У підпункті 3 зазначаються результати дослідження генотоксичних властивостей, а саме виявлення порушень, які може спричинити діюча речовина в генетичному матеріалі окремого організму (in vivo) або в клітинах (in vitro). Набір тестів для дослідження генотоксичної дії містить тест генних мутацій у бактерій, цитогенетичну оцінку хромосомних порушень у клітинах ссавців in vitro або аналіз генних мутацій у клітинах лімфоми миші in vitro, тест in vivo хромосомних порушень в клітинах гематопоезу гризунів.

У підпункті 4 зазначаються результати дослідження канцерогенного впливу лікарського засобу, а також вид тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення та тривалість таких досліджень (довгострокові, короткострокові).

У підпункті 5 зазначаються результати дослідження впливу лікарського засобу на репродуктивну функцію статевозрілих самців і самиць, дослідження його 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. Також зазначаються види тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення лікарського засобу, тривалість досліджень тощо.

У підпункті 6 зазначаються результати дослідження місцевої переносимості, що характеризують місцеву дію лікарського засобу (діючих і допоміжних речовин) на тканини організму в тих ділянках, що можуть контактувати з лікарським засобом унаслідок його введення у разі клінічного застосування. Дослідження місцевої переносимості проводиться з використанням лікарського засобу, розробленого для застосування людиною.

У разі дослідження хімічних речовин, що застосовуються місцево (наприклад, дермальні/нашкірні, ректальні, вагінальні), у цьому підпункті зазначаються результати дослідження їх сенсибілізуючої дії.

У підпункті 7 зазначаються результати дослідження антигенних властивостей лікарського засобу (утворення антитіл), його імунотоксичності, механізму дії, лікарської залежності, токсичності метаболітів і домішок. Також надається інформація про види досліджуваних тварин, дози, шляхи введення лікарського засобу, тривалість досліджень тощо.

У пункті 5 надається узагальнюючий висновок щодо доклінічного вивчення лікарського засобу, що включає результати всіх доклінічних досліджень, які проводилися на етапі розробки цього препарату.

(Порядок доповнено додатком 31 згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

Додаток 32  
 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  
(пункт 4 розділу IV)

### ІНФОРМАЦІЯ щодо заповнення Звіту про клінічне випробування

Звіт КВ заповнює заявник (власник реєстраційного посвідчення) українською мовою на підставі даних, що наведені в реєстраційному досьє.

Якщо необхідно навести результати декількох клінічних випробувань лікарського засобу, потрібно заповнити на кожне клінічне випробування окремий Звіт КВ та надати кожному Звіту КВ порядковий номер.

Дати в Звіті КВ заповнюються в такому порядку: число, місяць, рік.

У пункті 1 зазначається назва лікарського засобу, щодо якого подається звіт про клінічне випробування (за наявності - номер реєстраційного посвідчення). Назва лікарського засобу має відповідати назві у реєстраційному посвідченні.

У пункті 2 зазначається заявник / власник реєстраційного посвідчення.

У пункті 3 зазначається виробник лікарського засобу.

У пункті 4 зазначається, чи проводилися клінічні дослідження. Якщо не проводилися, слід зазначити, чому не проводилося КВ. У підпункті 1 зазначається тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація.

У пункті 5 зазначаються повна назва клінічного випробування та кодований номер протоколу клінічного випробування, привласнений спонсором, остання версія і дата.

У пункті 6 зазначається фаза клінічного випробування - I, II, III, IV (для генеричних лікарських засобів - дослідження біоеквівалентності або порівняльне клінічне випробування).

У пункті 7 зазначається період часу, впродовж якого проводилося клінічне випробування.

У пункті 8 зазначаються усі країни, де проводилося це клінічне випробування.

У пункті 9 зазначаються загальна кількість досліджуваних, яких спонсор клінічного випробування планував залучити до клінічного випробування, відповідно до протоколу дослідження та загальна фактична кількість досліджуваних.

У пункті 10 наводяться основна мета та вторинні цілі дослідження.

У пункті 11 зазначається дизайн клінічного випробування (наприклад, рандомізоване плацебо - контрольоване подвійне сліпе дослідження). Також приклади дизайну дослідження включають паралельний, перехресний, факторіальний тощо.

У пункті 12 необхідно зазначити контингент пацієнтів та використані критерії їх включення - характеристики, якими повинні володіти потенційні учасники для участі в клінічних випробуваннях (віковий діапазон, стать, основне та супутні захворювання тощо).

У пункті 13 зазначаються назва досліджуваного лікарського засобу, спосіб застосування та сила дії. Якщо на момент проведення клінічного випробування була відсутня торговельна назва, необхідно зазначити код, привласнений спонсором, який використовувався для ідентифікації досліджуваного лікарського засобу в документації клінічного дослідження. Також необхідно зазначити міжнародну непатентовану назву або запропоновану міжнародну непатентовану назву, якщо вона була на момент проведення клінічного випробування.

У пункті 14 зазначаються назва препарату порівняння, спосіб застосування та сила дії. Також необхідно зазначити міжнародну непатентовану назву препарату порівняння. Якщо використовувалося плацебо, необхідно це зазначити.

У пункті 15 зазначаються лікарські засоби (фармакотерапевтична група), які було дозволено приймати (крім досліджуваного лікарського засобу) під час участі в клінічному випробуванні.

У пункті 16 зазначається, за якими критеріями оцінювалася ефективність досліджуваного лікарського засобу.

У пункті 17 зазначається, за якими критеріями оцінювалася безпека досліджуваного лікарського засобу.

У пункті 18 наводяться статистичні методи, що були застосовані для оцінки результатів клінічного випробування.

У пункті 19 зазначаються основні демографічні показники досліджуваної популяції, зокрема стать, вік, раса, тощо.

У пункті 20 заявник наводить результати аналізу ефективності, при цьому необхідно відобразити відмінність величини ефекту препаратів разом з відповідними довірчими інтервалами, а також результати перевірки гіпотези, якщо вона проводилася. Необхідно стисло викласти основні висновки щодо ефективності досліджуваного лікарського засобу, розглядаючи первинні та вторинні кінцеві точки.

У пункті 21 заявнику необхідно надати загальну оцінку безпеки досліджуваного лікарського засобу, приділивши особливу увагу серйозним побічним реакціям, що призвели до смерті або відміни лікування досліджуваним препаратом.

У пункті 22 зазначаються загальні результати дослідження, також необхідно стисло описати співвідношення "користь-ризик". Висновок не має бути простим повторюванням опису результатів, у ньому не можна зазначати нових даних. В заключенні необхідно точно зазначити всі нові або непередбачені явища, прокоментувати їх вагомість та обговорити всі потенційні проблеми. Слід обговорити клінічну узгодженість та значення результатів в світлі інших наявних даних. Необхідно зазначити кожну особливу перевагу або особливі застереження, які слід враховувати щодо окремих пацієнтів або груп ризику, а також всі висновки, що мають значення для проведення досліджень в майбутньому.

(Порядок доповнено додатком 32 згідно з наказом  
 Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2019 р. N 1528)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |
| --- | --- |
| © ТОВ "Інформаційно-аналітичний центр "ЛІГА", 2021 © ТОВ "ЛІГА ЗАКОН", 2021 |  |