

О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года № 736 "Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники"

Утративший силу

Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 14 января 2015 года № 10. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 19 февраля 2015 года № 10296. Утратил силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-10.

Сноска. Утратил силу приказом Министра здравоохранения РК от 27.01.2021 № ҚР ДСМ-10 (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

В соответствии со статьей 63 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года "О здоровье народа и системе здравоохранения", **ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. В приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года № 736 "Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" (зарегистрированный в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов за № 5926, опубликованный в Собрание актов центральных исполнительных и иных центральных государственных органов Республики Казахстан, № 5, 2010 года) внести следующие изменения:

в заголовок внесено изменение на казахском языке, заголовок на русском не меняется;

Правила проведения экспертизы лекарственных средств изложить в новой редакции согласно приложению 1 к настоящему приказу;

Правила проведения экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники изложить в новой редакции согласно приложению 2 к настоящему приказу.

2. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан обеспечить:

1) государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;

2) официальное опубликование настоящего приказа установленном законодательством порядке;

3) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

3. Контроль за настоящим приказом возложить на Вице-министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Цой А.В.

4. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

Министр здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан

Т. Дуйсенова

Приложение 1
к приказу Министра
здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 14 января 2015 года № 10
Приложение 1
к приказу Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 19 ноября 2009 года № 736

Правила

проведения экспертизы лекарственных средств

1. Общие положения

1. Настоящие Правила проведения экспертизы лекарственных средств (далее - Правила) определяют порядок экспертизы лекарственного средства при государственной регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье.

2. Экспертиза лекарственных средств относится к государственной монополии, осуществляется республиканским государственным предприятием на праве хозяйственного ведения, являющимся государственной экспертной организацией в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее – государственная экспертная организация) и ведется в Программе "Экспертиза лекарственных средств" государственной экспертной организации с использованием единой базы данных Системы управления лекарственного обеспечения Единой информационной системы здравоохранения (далее - СУЛО).

3. Государственная экспертная организация после принятия и регистрации заявления на экспертизу в течение рабочего дня размещает на интернет-ресурсе www.dar.kz (в раздел "Сведения об экспертных работах") информацию о

поступлении заявления и передает данную информацию из программы Государственной экспертной организации в систему СУЛО.

4. Информация о лекарственном средстве, поданном на экспертизу для проведения государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье, а также все этапы экспертизы является конфиденциальной информацией.

Лица, имеющие доступ к конфиденциальной информации, относящейся к экспертизе лекарственных средств сохраняют ее конфиденциальность.

5. Оплата стоимости экспертизы лекарственного средства производится заявителем на счет экспертной организации в соответствии со статьей 63 Кодекса Республики Казахстан "О здоровье народа и системе здравоохранения".

6. В настоящих Правилах используются следующие термины и определения:

1) государственная экспертная организация в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее – экспертная организация) - организация, определяемая уполномоченным органом в области здравоохранения для проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

2) заявитель - разработчик, организация-производитель, держатель регистрационного удостоверения или их доверенное лицо, уполномоченное подавать заявление, документы и материалы на проведение экспертизы лекарственных средств для их государственной регистрации, перерегистрации, внесения изменений в регистрационное досье;

3) организация-производитель лекарственного средства - индивидуальный предприниматель или юридическое лицо, осуществляющее производство или одну или несколько стадий производства;

4) держатель регистрационного удостоверения - разработчик, организация-производитель, организация, имеющая документ от производителя на право владения регистрационным удостоверением, несущий ответственность за безопасность, эффективность и качество лекарственного средства;

5) регистрационное досье - комплект документов и материалов установленного содержания, представляемый к заявлению на экспертизу, на основании которых делается обоснованный вывод об эффективности, безопасности и качества лекарственного средства;

6) внесение изменений в регистрационное досье - изменения, вносимые заявителем в регистрационное досье в течение действия регистрационного удостоверения, отрицательно не влияющие на безопасность, эффективность и качество лекарственного средства и подлежащие экспертизе;

7) заключение о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства - документ, содержащий результаты экспертизы заявленного лекарственного средства и рекомендации о его государственной регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье или об отказе в них;

8) нормативный документ по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств, изделий медицинского назначения - документ, устанавливающий комплекс требований к качеству лекарственного средства, изделиям медицинского назначения, а также методик его определения, обеспечивающих их одинаковую безопасность и качество;

9) безопасность лекарственных средств - отсутствие недопустимого риска, связанного с возможностью нанесения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде;

10) эффективность лекарственных средств – совокупность характеристик, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического, лечебного и (или) реабилитационного эффекта;

11) воспроизведенный лекарственный препарат (генерик) – лекарственный препарат, идентичный оригинальному лекарственному средству по составу активных субстанций, лекарственной форме, показателям качества, безопасности, эффективности и поступившее в обращение после истечения срока действия охранных документов на оригинальное лекарственное средство;

12) биоэквивалентность - сравнительная характеристика двух лекарственных средств при одинаковых условиях, которая подтверждает их фармацевтическую и биологическую эквивалентность в отношении эффективности и безопасности после использования в одинаковых молярных дозах;

13) процедура "биовейвер" – процедура, в соответствии с которой определение эквивалентности воспроизведенного лекарственного средства (генерика) проводится на основании биофармацевтической системы классификации и результатов сравнительных исследований вне организма (ин-витро) с использованием испытания "Растворение" и применяется для твердых лекарственных форм немедленного высвобождения;

14) биодоступность - скорость и степень, с которой активное вещество всасывается из лекарственной формы и становится доступным в месте действия;

15) лекарственные препараты биологического происхождения – препараты, содержащие биологические белки (гормоны, цитокины, факторы свертывания крови, в том числе низкомолекулярные гепарины, инсулины, моноклональные антитела, ферменты, колониестимулирующие факторы, препараты, созданные на базе клеток тканей, полученные с помощью генно-инженерных и гибридных технологий);

16) биосимиляр – лекарственное средство биологического происхождения или биотехнологическое лекарственное средство, подобное с произведенным оригинальным лекарственным средством и представленное на регистрацию после истечения срока действия охранного документа на оригинальное лекарственное средство;

17) гомеопатические препараты - одно- или многокомпонентные лекарственные средства, содержащие сверхмалые дозы веществ растительного, животного, минерального происхождения, изготовленные или произведенные по специальной технологии, применяемые по гомеопатическим правилам;

18) лекарственная субстанция - вещество или смесь веществ, вне зависимости от природы происхождения, обладающие определенной фармакологической активностью, предназначенные для производства и изготовления лекарственных препаратов;

19) лекарственное растительное сырье - свежие или высушенные растения или их части, используемые для производства или изготовления лекарственных средств;

20) биофармацевтическая система классификации (далее - БСК) - научная система классификации активных веществ на основе их растворимости в средах с определенным показателем кислотности/щелочности (pH) и степени проникания через стенку кишечника;

21) референтный препарат - оригинальный лекарственный препарат, предназначенный для сравнения с ним генерика или биосимиляра;

22) Надлежащая производственная практика - составная часть системы обеспечения качества, гарантирующая производство и контроль качества лекарственных средств по стандартам в соответствии с их назначением и требованиями регистрационного досье;

23) биотехнологические лекарственные средства – биологические лекарственные средства, произведенные путем биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК, метода контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, метода гибрида и моноклональных антител, а также генотерапевтические и соматотерапевтические лекарственные средства генно-инженерной модификации ;

24) радиофармацевтические лекарственные средства – лекарственные средства, содержащие один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) и применяемые для диагностики и лечения заболевания. К радиофармацевтическим лекарственным средствам относятся генераторы радионуклидные, радионуклидный набор, прекурсор радионуклида;

25) генератор радионуклидный – система, содержащая фиксированный первичный (родительский) радионуклид, из которого образуются вторичные (дочерние) радионуклиды, извлекающиеся путем элюирования или другим способом и применяемые для диагностики или лечения заболевания;

26) радионуклидный набор (кит) – лекарственное средство, которое должно быть объединено или смешано с радионуклидом или радионуклидами в готовом радиофармацевтическом лекарственном средстве, как правило, перед его применением;

27) прекурсор радионуклида – радионуклид, предназначенный для введения радиоактивной метки в другое вещество перед его применением;

28) хорошо изученное медицинское применение - медицинское применение активного вещества, входящего в состав лекарственного средства, эффективность которого хорошо изучена, признана, степень безопасности приемлема и подтверждена подробными библиографическими ссылками на опубликованные данные по послерегистрационным, эпидемиологическим исследованиям, и прошло не менее 15 лет с даты первого систематического и документированного применения лекарственного средства;

29) исследование эквивалентности - исследование, которое определяет эквивалентность между генериком и референтным лекарственным средством при использовании исследований ин-виво и (или) ин-витро;

30) исследование эквивалентности ин-витро на основании БСК - комплексное исследование, которое базируется на классификации активного вещества согласно БСК и растворении лекарственного средства, а также включает сравнение профилей растворения генерика и референтного лекарственного средства в трех средах;

31) инструкция по медицинскому применению лекарственного средства – утвержденная информация о медицинском применении лекарственного средства в Республике Казахстан;

32) нерациональная комбинация состава лекарственных средств – состав лекарственного средства, не соответствующий предполагаемым фармакологическим свойствам и действию;

33) авторизованный генерик (автогенерик) – лекарственный препарат, идентичный зарегистрированному препарату, выпускаемый тем же производителем, но отличающийся торговыми наименованиями и ценой.

7. Экспертизе при государственной регистрации в Республике Казахстан подлежат лекарственные средства, зарегистрированные в стране-производителе.

8. Экспертиза не проводится на лекарственные средства под одним наименованием, имеющие разный состав активных веществ.

9. Для лекарственных средств отечественного производства, производимых для внутреннего рынка страны и предназначенных для экспорта под разными торговыми названиями, проводится экспертиза с выдачей одного заключения о безопасности, эффективности и качестве при условии подтверждения производителем идентичности состава, технологического процесса, методов и методик контроля качества лекарственного средства.

10. Клинические исследования лекарственных средств, заявленных к экспертизе, разрабатываются, проводятся в соответствии с положениями надлежащей клинической практики.

11. Доклинические исследования лекарственных средств, заявленных к экспертизе, разрабатываются, проводятся в соответствии с положениями надлежащей лабораторной практики.

12. Информация в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, предлагаемой для Республики Казахстан должна соответствовать информации, изложенной в общей характеристике препарата, одобренной уполномоченными государственными органами страны производителя или страны держателя регистрационного удостоверения (инструкции по медицинскому применению для стран Содружества Независимых Государств (далее – СНГ)).

Инструкция по медицинскому применению генерика должна соответствовать общей характеристике препарата (инструкции по медицинскому применению для стран СНГ) оригинального лекарственного препарата. В случае отличия показаний к применению в сторону расширения, или режима дозирования или пути введения в инструкции по медицинскому применению генерика от оригинального лекарственного препарата следует предоставить результаты соответствующих клинических исследований.

2. Порядок предоставления регистрационного досье

13. Экспертиза лекарственных средств при государственной регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье и проводится на основании заявления на проведение экспертизы лекарственного средства в Республике Казахстан согласно приложению 1 к настоящим правилам, договора, заключенного между заявителем и государственной экспертной организацией на проведение экспертизы.

К заявлению предоставляются:

1) регистрационное досье, содержащее документы и материалы, указанные в Списке документов регистрационного досье, предоставляемых при экспертизе лекарственных средств в Республике Казахстан, произведенных не в условиях

Надлежащей производственной практики) согласно приложению 2 (далее - Список) и в Перечне документов регистрационного досье, предоставляемых при экспертизе лекарственных средств Республике Казахстан в формате Общего технического документа (для лекарственных средств, произведенных в условиях Надлежащей производственной практики) согласно приложению 3 к настоящим Правилам (далее – формат ОТД). Регистрационное досье предоставляется на электронном носителе в формате межплатформенного электронного документа (pdf формат);

2) образцы лекарственных средств, стандартные образцы лекарственных субстанций и их примесей в количествах, достаточных для трехкратного анализа;

3) специфические реагенты, расходные материалы, применяемые при проведении испытаний лекарственных средств (в исключительных случаях и на условиях возврата).

14. Экспертиза проводится после оплаты полной стоимости за экспертизу при государственной регистрации, перерегистрации и внесении изменений в регистрационное досье.

15. Документы Модуля 1 (кроме пунктов 1.4, 1.5, 1.6) формата ОТД, Модуля 3 формата ОТД: спецификации (3.2.Р.5.1.), аналитические методики (3.2.Р.5.2.), обоснование спецификаций (3.2.Р.5.6.), а также части 1-2 Списка предоставляются с аутентичным переводом на русский язык.

16. Регистрационное досье на лекарственное средство, произведенное в условиях Надлежащей производственной практики, составляется по формату ОТД.

Регистрационное досье в формате ОТД составляется:

- 1) организациями-производителями дальнего зарубежья;
- 2) организациями-производителями стран СНГ - через два года после получения сертификата Надлежащей производственной практики;
- 3) организациями-производителями Республики Казахстан - через четыре года после получения сертификата Надлежащей производственной практики.

17. Регистрационное досье на лекарственное средство, произведенное организациями-производителями в условиях Надлежащей производственной практики, но ранее зарегистрированное в стране-производителе не в формате ОТД, предоставляется согласно Списку приложения 2 к настоящим Правилам.

18. Каждый модуль на электронном носителе должен быть представлен отдельным файлом (папкой) с ссылочными закладками на разделы модуля; заявитель обеспечивает надлежащее качество сканированных документов в электронной версии регистрационного досье.

19. На экспертизу различных лекарственных форм одного и того же лекарственного средства заявитель представляет отдельные заявления и регистрационные досье на каждую лекарственную форму.

20. При условии одновременной подачи на экспертизу одной лекарственной формы с различной дозировкой, концентрацией, объемом заполнения заявитель представляет одно заявление и регистрационное досье с приложением макетов упаковок и этикеток на каждую дозировку, концентрацию, объем заполнения и количество доз в упаковке.

21. На экспертизу при перерегистрации лекарственного средства предоставляются Модули 1-3 формата ОТД или части 1 - 2 Списка, а также из части 4 Списка и Модуля 5 формата ОТД документы и материалы:

отчеты пострегистрационных клинических исследований эффективности и безопасности, при наличии;

периодически обновляемый отчет по безопасности за последние 5 лет нахождения препарата на фармацевтическом рынке Республики Казахстан с кратким аутентичным переводом на русский язык основных разделов.

22. Материалы Модулей 4 и 5 формата ОТД и частей 3 и 4 Списка должны соответствовать требованиям к материалам регистрационного досье согласно приложению 4 к настоящим правилам; инструкция по медицинскому применению лекарственного средства разрабатывается на каждую лекарственную форму; в инструкции отражается информация, которая должна быть отражена в инструкции по медицинскому применению в соответствии с приложением 5 к настоящим Правилам.

3. Особенности предоставления документов и материалов регистрационного досье на различные виды лекарственных средств

23. Для экспертизы при государственной регистрации оригинального лекарственного средства и его новых лекарственных форм, в том числе иммунобиологического препарата предоставляются два полных комплекта регистрационного досье.

На момент подачи заявления на экспертизу лекарственного средства в регистрационном досье должны быть данные клинических исследований I – III фазы, за исключением пандемичных вакцин.

24. Для доказательства эквивалентности генерика с референс-препаратом в Модуле 5 формата ОТД или части 4 Списка регистрационного досье генерика в зависимости от фармакологических свойств и лекарственной формы предоставляется:

- 1) отчет сравнительных фармакокинетических исследований (исследования биоэквивалентности);
- 2) отчет сравнительных фармакодинамических клинических исследований;
- 3) отчет сравнительных исследований терапевтической эквивалентности;
- 4) отчет сравнительных ин-витро исследований.

Обоснование выбора исследования эквивалентности проводится с учетом следующего:

для лекарственных средств, для которых возможно получить измеряемые концентрации активного вещества в биологической жидкости (плазма, моча), представляются отчеты сравнительных фармакокинетических исследований;

для лекарственных средств, для которых невозможно получить измеряемые концентрации активного вещества в соответствующей биологической жидкости, представляются отчеты сравнительных фармакодинамических клинических исследований;

для лекарственных средств, для которых невозможно определить фармакокинетический профиль, найти приемлемые фармакодинамические конечные точки активного вещества, представляются отчеты сравнительных клинических исследований терапевтической эквивалентности;

процедура биоэвивер для лекарственных средств системного действия для орального применения с немедленным высвобождением, содержащих субстанции класса 1 биофармацевтической системы классификации (БСК).

25. От заявителя, имеющего документ, подтверждающий соответствие производства надлежащей производственной практики стран-регионов Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (ICH), Международная система сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S), Республики Казахстан, не требуется предоставление отчетов исследований эквивалентности внутри организма (*in vivo*) при условии, что:

- 1) лекарственные средства для парентерального применения (внутривенно, подкожно или внутримышечно) в виде водных растворов, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активного вещества, что и референтный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с референтным препаратом концентрациях; некоторые вспомогательные вещества (в частности буферные растворы, консерванты, антиоксиданты) могут отличаться при условии доказательства любым способом, что в данных концентрациях они не влияют на безопасность и (или) эффективность лекарственного средства (исключение – препараты железа, аминокислот, производные крахмала, желатина, комплексообразующие препараты);

2) лекарственные средства для приема внутрь в форме водных растворов, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активного вещества, что и референтный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с референтным препаратом;

3) лекарственные средства в форме порошков для приготовления водных растворов, если раствор отвечает требованиям подпунктов 1 или 2 настоящего пункта;

4) лекарственные средства, которые являются газами;

5) ушные или глазные лекарственные средства, изготовленные в виде водных растворов, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активных веществ, что и референтный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с референтным препаратом концентрациях; некоторые вспомогательные вещества (в частности буферные растворы, консерванты, вещества, корректирующие плотность, или загустители) могут отличаться при условии доказательства любым способом, что в данных концентрациях они не влияют на безопасность и (или) эффективность лекарственного средства;

6) лекарственные средства местного действия в виде водных растворов, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активных веществ, что и референтный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с референтным препаратом концентрациях;

7) лекарственные средства, которые являются водными растворами и предназначены для ингаляций небулайзером или в виде назальных спреев, применяемые с помощью практически одинаковых устройств доставки лекарственного средства и содержащие одинаковый качественный и количественный состав активных веществ, такие же вспомогательные вещества в сравнимых концентрациях, что и референтный препарат; некоторые вспомогательные вещества могут отличаться при условии доказательства любым способом, что в данных концентрациях они не влияют на безопасность и (или) эффективность лекарственного средства (исключение – препараты, содержащие гормоны, препараты с противообструктивным действием);

8) лекарственные средства системного действия в виде водных растворов для ректального или вагинального применения, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активных веществ, что и референтный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с референтным препаратом концентрациях, некоторые

вспомогательные вещества могут отличаться при условии доказательства любым способом, что в данных концентрациях они не влияют на безопасность и (или) эффективность лекарственного средства;

9) лекарственные средства произведены в условиях полного переноса (трансфера) производственных и технологических процессов в Республику Казахстан.

Требования настоящего пункта распространяются на лекарственные средства, находящиеся на этапе экспертных работ.

26. Заявитель предоставляет доказательства эквивалентности ин-виво в случае, когда существует риск того, что возможные различия в биодоступности могут привести к терапевтической неэквивалентности генерика референс-препарату:

1) лекарственные средства системного действия для орального применения с немедленным высвобождением, если к ним применены один или несколько следующих критериев:

узкий спектр терапевтического действия (предел эффективность/безопасность), крутой наклон кривой доза - ответ;

документально подтвержденные проблемы по биодоступности или бионеквивалентности, связанные с активным веществом или ее формами (не имеющих отношения к растворению);

данные о том, что на биоэквивалентность могут влиять полиморфизм активного вещества, вспомогательные вещества, о которых известно, что они влияют на прохождение в желудочно-кишечном тракте (далее – ЖКТ), проницаемость в ЖКТ и, таким образом, на абсорбцию и (или) стабильность активного вещества в ЖКТ;

2) лекарственные средства системного действия, не предназначенные для орального или парентерального применения (такие, как трансдермальные пластыри, суппозитории, никотиновые жевательные резинки, гели тестостерона и трансдермальные контрацептивы);

3) лекарственные средства системного действия с модифицированным (пролонгированным, замедленным) высвобождением;

4) лекарственные средства системного действия с фиксированной комбинацией, в которых как минимум для одного активного вещества требуется проведение исследования ин-виво;

5) лекарственные средства несистемного действия, в частности для орального, назального, офтальмологического, дерматологического, ректального или вагинального применения, без системной абсорбции, которые не являются водными растворами; в таком случае эквивалентность доказывают путем проведения, сравнительных клинических исследований терапевтической

эквивалентности или фармакодинамических исследований, дерматофармакокинетических исследований и (или) исследований ин-витро;

б) для генерика, активное вещество которого представлено другой солью, эфиром или производным активного вещества зарегистрированного препарата, предоставляются отчеты соответствующих доклинических и (или) клинических исследований/исследований биоэквивалентности, доказывающие отсутствие изменений в фармакокинетике, фармакодинамике и (или) токсичности генерика, в случае непредставления таких доказательств, данное вещество рассматривается как новое активное вещество.

27. Для генериков в твердых лекарственных формах немедленного высвобождения для приема внутрь и концентрация активного вещества, которых может быть измерена в биологических жидкостях организма (плазма крови, моча) предоставляются данные исследований биоэквивалентности.

Для генериков в твердых лекарственных формах немедленного высвобождения для приема внутрь, концентрацию активного вещества которых невозможно измерить в биологических жидкостях организма, предоставляются данные сравнительных фармакодинамических клинических исследований или исследований сравнительной терапевтической эквивалентности.

28. Регистрационные материалы на генерики, регистрируемые по процедуре биоэвейвер в случае дополнительной дозировки, должны удовлетворять следующим условиям:

1) одинаковый производственный процесс для разных дозировок лекарственного средства;

2) одинаковый качественный состав (активное и вспомогательные вещества) разных дозировок лекарственного средства;

3) количественно пропорциональный состав, то есть соотношение между количеством каждого наполнителя к количеству активного вещества должно быть одинаково для всех дозировок (за исключением компонентов покрытия оболочек капсул, красителей и вкусовых добавок).

29. При наличии разницы в пропорциональности количественного состава разных дозировок лекарственного средства, условие 3) пункта 28 считается выполненным, если условия 1) и 2) или 1) и 3), настоящего пункта выполняются относительно дозировки лекарственного средства, используемого в исследовании биоэквивалентности и дозировок, для которых рассматривается биоэвейвер:

1) количество активного вещества (веществ) составляет менее 5% от веса ядра таблетки, или веса содержимого капсулы;

2) одинаковый количественный состав различных вспомогательных веществ, входящих в ядро таблетки, или содержимое капсулы для разных дозировок;

3) количество наполнителя изменяется в соответствии с изменением количества активного вещества; количество других вспомогательных веществ в ядре таблетки или содержимого капсулы должно быть одинаковым для рассматриваемых разных дозировок.

30. Адекватность отказа от дополнительных исследований биоэквивалентности подтверждается соответствующими данными растворения ин-витро:

1) сходство растворения ин-витро необходимо продемонстрировать для всех условий рН и с партиями лекарственного средства, использованных в исследовании, т.е. между дополнительной дозой и дозой лекарственной средства для исследования биоэквивалентности;

2) при значениях рН, когда не удается достичь надлежащего растворения для всех дозировок лекарственного средства, то растворение ин-витро может быть различным для разных дозировок; при этом необходимо подтвердить, что такая разница возникает за счет лекарственной субстанции, а не за счет состава препарата, проведя сравнение с соответствующей дозировкой референтного лекарственного средства.

31. Регистрационные материалы на генерики, регистрируемые по процедуре биоэвейвер в случае субстанций класса I БСК, должны удовлетворять следующим условиям:

1) доказано, что субстанция лекарственного средства хорошо растворима и полностью абсорбируется (класс I БСК);

2) очень быстрая (> 85 % в течение 15 мин) или одинаковая растворимость (85 % в течение 30 мин) ин-витро тестируемого и референтного лекарственных средств продемонстрирована в требуемых условиях;

3) вспомогательные вещества, которые могут влиять на биодоступность, одинаковы количественно и качественно с референтным препаратом.

32. В разделе 5.3.1 модуля 5 предоставляется полная документация исследования растворения ин-витро:

1) обоснование процедуры биоэвейвер, как альтернативы сравнительных фармакокинетических исследований с участием человека: оценка рисков, доказательства фармацевтической эквивалентности, описание действующего вещества исследуемого и референтном препарате, технологического процесса, вспомогательные вещества, которые могут влиять на биодоступность должны быть качественно и количественно одинаковыми в генерике и в референтном препарате;

2) протокол исследования, данные абсорбции (проницаемости) действующего вещества;

3) информация о сериях тестируемого (серия, дата производства, срок годности, объем серии, количественное определение действующего вещества) и референтного (источник референтного препарата, серия, срок годности, количественное определение действующего вещества) препаратов;

4) описание и обоснование выбора экспериментальных условий ин-витро исследования (условия подготовки сред для растворения, метод отбора проб, описание аналитического метода и пробоподготовки);

5) валидация методик определения в каждой среде с первичными данными;

6) хроматограммы во всех временных точках забора проб для каждой среды;

7) итоговая статистика: рассчитанные данные площадей пиков, концентрации, графики, расчет фактора подобия.

33. Оценка фактора подобия производится с учетом следующих условий:

1) минимум три временные точки (за исключением нулевой);

2) временные точки должны быть одинаковы для обоих препаратов;

3) двенадцать индивидуальных значений для каждой временной точки для каждого препарата;

4) не более одного среднего значения $> 85\%$ растворения для любого препарата;

5) относительное стандартное отклонение или коэффициент вариации любого препарата должно быть меньше 20% для первой точки и меньше 10% начиная со второй до последней временной точки.

34. Значение f_2 в интервале от 50 до 100 подтверждает, что два профиля растворения являются подобными.

35. Процедура биоэквивалентности применяется в случае идентичности действующего вещества в исследуемом и референтном препарате, также, когда препараты содержат различные соли действующего вещества, которые относятся к I классу БСК (высокая растворимость и полная абсорбция).

36. Процедура биоэквивалентности не применяется в случаях, когда лекарственное средство:

1) предназначено для купирования неотложных состояний;

2) имеет узкий терапевтический диапазон;

3) содержит другой эфир, изомер, смесь изомеров, комплекс или производное действующего вещества в отличие от референтного препарата, так как такие различия могут привести к различной биодоступности, которая не может быть обнаружена с помощью исследований, проводимых в концепции биоэквивалентности;

4) содержит в составе лекарственного средства вспомогательные вещества, влияющих на абсорбцию действующего вещества;

5) в сублингвальных, букальных и лекарственных формах с модифицированным высвобождением;

б) в лекарственной форме, диспергируемой в ротовой полости, когда не исключена абсорбция действующего вещества в ротовой полости.

37. При экспертизе лекарственных средств, производимых отечественными производителями на основе полного переноса (трансфера) производственных и технологических процессов, в регистрационном досье предоставляются подтверждения того, что условия производства на производственной площадке в Республике Казахстан полностью соответствуют условиям производства площадки вне Казахстана:

1) договор о переносе производственных и технологических процессов с правом пользования всеми документами и регистрационным досье, в том числе и данными исследований биоэквивалентности, клинических исследований между отечественным производителем и зарубежным производителем;

2) отчет по результатам проведенного трансфера, включающего описание проекта трансфера, масштаб трансфера, критические параметры, полученные основной и дополнительной площадками, заключительные выводы трансфера;

3) валидация производственных процессов на отечественной производственной площадке;

4) подтверждение того, что качество исходного сырья (активной субстанции, вспомогательных веществ и др.), используемого на отечественной площадке не влияет на процесс или готовый продукт;

5) контроль качества препаратов, производимых на отечественной производственной площадке, и препаратов зарубежного производителя осуществляется по одной спецификации (одинаковый профиль примесей, фармакокинетический профиль растворения (для твердых лекарственных форм), и другие ин-витро исследования);

б) отчеты исследований биоэквивалентности или клинических исследований лекарственных средств, произведенных на производственных площадках вне Казахстана (в случае отсутствия – обоснование).

Требования настоящего пункта распространяются на лекарственные средства, находящиеся на этапе экспертных работ.

38. Для экспертизы при государственной регистрации биосимиляров предоставляются данные сравнительных исследований его с оригинальным биологическим лекарственным средством в Модулях 2, 3, 4 и 5 формата ОТД. Объем предоставляемых сравнительных исследований Модулей 4 и 5 зависит от характеристик соответствующего биологического лекарственного средства. В течение всей программы разработки, начиная с комплексной физико-химической и биологической характеристики, следует применять поэтапный подход. Масштабы и характер доклинических ин-виво исследований и клинических исследований зависят от уровня достоверности доказательств, полученных на

предыдущей (-их) стадии (-ях). Качество, безопасность, эффективность и иммуногенность биосимиляра на производственной, доклинической и клинической фазе его разработки сравниваются с одним и тем же эталонным референтным биологическим лекарственным средством.

39. В Модулях 2, 3, 4 и 5 формата ОТД регистрационного досье биосимиляра должна содержаться следующая информация:

1) подтверждение сходства молекулярных и биологических характеристик активных веществ биосимиляра и эталонного биологического лекарственного средства (детали по первичной структуре и структурам более высокого порядка, посттрансляционным модификациям (включая, в частности гликоформы), биологической активности, чистоте, примесям);

2) подтверждение сходства характеристик готового препарата (лекарственная форма, количественный и качественный состав, дозировка, способ применения, условия хранения, срок хранения, стабильность, профиль примесей) биосимиляра и эталонного биологического лекарственного средства; допускается различие в профиле примесей и вспомогательных веществах биосимиляра и референтного препарата, заявителю следует принять во внимание наличие новейших технологий, нужно продемонстрировать соответствие выбранного состава по таким критериям, как профиль примесей, стабильность, совместимость (со вспомогательными веществами, растворителями и материалами упаковки), целостность (как на биологическом, так и физико-химическом уровне), активность и сила действия активного вещества;

3) критерии выбора эталонного биологического лекарственного средства;

4) в случае различий при разработке биосимиляра, которые могут обладать потенциальным воздействием на его безопасность или эффективность, могут потребоваться дополнительные данные по исследованиям на животных и клиническим исследованиям для того, чтобы охарактеризовать различия;

5) полное описание и пакет данных по производственному процессу, начиная с разработки векторов экспрессии и банков клеток, культуры/брожения клеток, сбора, очистки, реакций модификации, наполнения контейнеров для балк-продукта и готовой лекарственной формы, хранения;

6) исследования, проводимые в ходе фармацевтической разработки для определения и валидации лекарственной формы, состава и системы упаковки/упаковки (включая их целостность для предотвращения микробного загрязнения);

7) спецификация биосимиляра, которая должна отражать и контролировать важные качественные показатели лекарственного средства, известные для эталонного биологического лекарственного средства (такие как идентификация; чистота; активность; молекулярная гетерогенность в плане размеров, заряда и

гидрофобности, где возможно их определение; степень сиапирования; количество отдельных полипептидных цепей; гликозилирование функциональной области; уровни агрегации; примеси, такие как белок и ДНК клетки-хозяина);

8) исследования стабильности;

9) результаты доклинических (неклинические) исследований (в основе доклинических исследований должен лежать подход, основанный на оценке рисков, и, там где возможно, следует избегать проведения исследований на животных): ин-витро исследования связывания с рецептором или клеточные анализы (например, анализ пролиферации клеток или анализ цитотоксичности) являются необходимыми доклиническими исследованиями; ин-виво исследования на подходящем виде животных (на котором была изучена фармакодинамическая и (или) токсикологическая активность эталонного биологического лекарственного средства); кривая зависимости эффекта от дозы ("доза-эффект"), определение начальной безопасной дозы и схем повышения дозы в последующих клинических исследованиях, исследования фармакологической безопасности; результаты как минимум одного исследования токсичности при многократном введении, включая оценку токсикокинетики, определение и характеристики иммунных ответов, в том числе титры антител, перекрестная реактивность с гомологичными эндогенными белками и нейтрализующая способность; оценка местной переносимости; данные токсикологических исследований, включающие оценку репродуктивной токсичности, генотоксичности, мутагенности и канцерогенности (при необходимости) требуется предоставлять в тех случаях, когда результаты исследования токсичности при многократном введении, исследования местной переносимости выявляют потенциальные риски и (или) когда известны токсикологические свойства эталонного биологического лекарственного средства (например, известные побочные эффекты эталонного биопрепарата на репродуктивную функцию);

10) результаты клинических исследований (характер и сложность референтного препарат, степень сходства, наблюдаемая в физико-химических, биологических исследованиях будут влиять на планирование клинических исследований):

фармакокинетические исследования (фармакокинетические исследования при однократном введении; фармакокинетические исследования при многократном введении при наличии зависимости фармакокинетики от дозы и времени; фармакокинетическое сравнение биосимиляра и референтного препарата включает всасывание, биодоступность, характеристики выведения (клиренс и (или) период полувыведения));

фармакодинамические исследования (фармакодинамические эффекты оцениваются на подходящей популяции и с применением доз из крутой части кривой зависимости доза-эффект в доклинических исследованиях; фармакодинамические маркеры выбираются в зависимости от их клинической значимости);

сравнительные клинические исследования, включая оценку вида, частоты и тяжести нежелательных явлений/побочных реакций;

исследования иммуногенности на целевой группе (сравнение частоты и типа образующихся антител и потенциальные клинические последствия иммунного ответа для биосимиляра и референтного препарата; иммуногенность исследуется на популяции пациентов с самым высоким риском иммунного ответа и иммунных побочных реакций; предоставляется обоснование стратегии определения антител, включая выбор, оценку и характеристику методов, установление времени отбора проб, в том числе на исходном уровне, объемы, обработку и хранение проб, а также статистические методы анализа данных; аналитические методы определения антител должны быть валидированы для намеченной цели, должен быть проведен скрининговый анализ достаточной чувствительности метода, должно быть проведено определение нейтрализующих антител; период наблюдения при исследованиях на иммуногенность должен соответствовать планируемой длительности лечения и предполагаемого времени образования антител, и не должен быть меньше 12 месяцев, при другой длительности исследования предоставляется обоснование; при значимых случаях образования титров антител, их стойкость в течение определенного времени, потенциальные изменения характера иммунного ответа и клинические последствия требуется исследовать в до- и после регистрационный период);

основные клинические данные должны быть получены с использованием лекарственного средства, произведенного путем окончательного производственного процесса, т.е. лекарственного средства, на которое подается заявление на государственную регистрацию;

для любых отклонений от этих требований заявитель представляет обоснование, и при необходимости, данные дополнительных фармакокинетических исследований, сравнивающих фармакокинетические профили лекарственного средства с окончательным и более ранним составом;

11) спецификацию безопасности (с описанием важных выявленных и потенциальных проблем безопасности эталонного биопрепарата, класса лекарственного вещества и (или) биосимиляра) и план фармаконадзора биосимиляра в пострегистрационный период (с описанием

планируемых пострегистрационных мероприятий и методов, основывающихся на спецификации безопасности, плана управления и минимизации рисков, в том числе образовательные материалы для пациентов и (или) лечащих врачей);

12) экстраполирование данных по эффективности и безопасности с одного терапевтического показания на другое: если референтный препарат имеет более одного показания к применению, заявитель предоставляет обоснование отсутствия клинических исследований эффективности и безопасности биосимиляра по другим показаниям к применению, по которым не проведены клинические исследования биосимиляра; в обосновании отражается опыт клинического применения, доступность данных литературы, механизмов действия активного вещества референтного препарата для каждого показания (включая степень их достоверности) и вовлеченных рецепторов; при наличии доказательств, что при разных показаниях к применению вовлекаются различные активные центры действующего вещества референтного препарата или различные рецепторы клетки мишени или что профиль безопасности препарата различается для разных показаний к применению, предоставляются данные клинических исследований; для экстраполирования данных по безопасности следует принять во внимание факторы, связанные с пациентом (сопутствующее лечение, сопутствующие заболевания и иммунный статус), факторы, связанные с заболеванием (реакции, сходные с таковыми клеток мишеней); объем таких данных должен быть рассмотрен в свете совокупности доказательств, полученных при установлении сопоставимости биосимиляра и потенциальных остающихся неопределенностей.

40. На экспертизу при государственной перерегистрации биологического лекарственного средства, в том числе биосимиляра, предоставляются Модули 1-3 формата ОТД, из Модуля 5 формата ОТД:

1) периодически обновляемый отчет по безопасности или периодически отчет ;

2) результаты мониторинга Плана управления рисками и минимизации риска, иммуногенности, при применении биологического лекарственного средства, в том числе в Республике Казахстан, полученных в результате:

пострегистрационных наблюдательных исследований безопасности и эффективности лекарственных средств (методом активного мониторинга, методом случай – контроль или когортных ретроспективных и (или) проспективных исследований);

анализа Регистров пациентов, получающих лечение определенным биологическим лекарственным средством;

постмаркетинговых клинических исследований;

проведения обучающих мероприятий по повышению информированности врачей, фармацевтов и пациентов с целью снижения рисков, связанных с применением биологического лекарственного средства в Республике Казахстан.

41. Для экспертизы при государственной перерегистрации биосимиляров, но зарегистрированных в Республике Казахстан до вступления в силу требований по государственной регистрации биосимиляров, предоставляется регистрационное досье, как для регистрации в соответствии с пунктом 37 настоящих Правил.

Для экспертизы при государственной перерегистрации биологических лекарственных средств в лекарственных формах для наружного применения, суппозиториях (ректальные, вагинальные), но зарегистрированных в Республике Казахстан до вступления в силу настоящих Правил, предоставляется регистрационное досье в соответствии с пунктом 38 настоящих Правил.

В случае отсутствия на момент проведения экспертных работ при государственной перерегистрации биологических лекарственных средств в лекарственных формах для наружного применения, суппозиториях (ректальные, вагинальные), данных в соответствии с подпунктом 2 пункта 38, заявитель предоставляет их в течение 12 месяцев после государственной регистрации.

42. Для экспертизы лекарственных средств с фиксированной комбинацией известных активных веществ, которые ранее не применялись в данном сочетании с терапевтической целью, предоставляется полное досье согласно приложениям 2, 3 к настоящим Правилам. Модули 4, 5 формата ОТД, или части 3, 4 Списка, должны содержать результаты фармакологических, токсикологических и клинических исследований, которые относятся к данному сочетанию активных веществ.

43. Для экспертизы лекарственных препаратов природного происхождения предоставляются результаты соответствующих фармакологических, токсикологических и клинических исследований. Материалы и документы по доклиническим (неклиническим) и (или) клиническим исследованиям должны включать:

- 1) материалы доклинических (неклинических) исследований специфической активности;
- 2) материалы исследования острой и хронической токсичности;
- 3) данные о местно-раздражающем действии;
- 4) данные об алергизирующих свойствах.

При этом материалы относительно качественных аспектов лекарственного препарата предоставляются в полном объеме.

Для сборов лекарственного растительного сырья, фито-чаев предоставляется обзор научной литературы по лекарственным растениям, входящих в их состав.

44. При экспертизе орфанных препаратов положительное заключение о безопасности выдается под обязательство заявителя на условиях:

1) выполнения в определенные сроки определенной программы исследований, результаты которых будут являться основанием для переоценки соотношения "польза-риск";

2) применения лекарственного препарата под строгим наблюдением врача;

3) немедленного уведомления государственного органа о любых побочных действиях, возникших при применении орфанного препарата, и предпринятых мерах.

В период выполнения поставленных условий экспертная организация предоставляет в государственный орган информацию, получаемую от заявителя о проведении определенной программы исследований для ежегодной переоценки соотношения "польза-риск" для зарегистрированного таким образом орфанного препарата. Инструкция по медицинскому применению и другая медицинская информация о зарегистрированном таким образом орфанном препарате должна содержать указания о недостаточности данных.

45. Для экспертизы лекарственных средств, содержащих витамины и (или) представляющих собой комплекс витаминов и (или) витаминов и минералов, заявитель представляет один из нижеследующих документов и материалов:

1) библиографический обзор данных по безопасности лекарственных средств, вместе с отчетом эксперта, включая информацию об эксперте;

2) научные публикации на заявляемый препарат;

3) данные исследований острой и (или) хронической токсичности.

46. Для экспертизы гомеопатических препаратов заявитель представляет документы и материалы, включающие следующую информацию по Модулям 4 и 5 или частям 3 и 4 Списка:

1) для препаратов, имеющих многолетний опыт применения: обзор данных научной литературы об эффективности и безопасности гомеопатического препарата в заявляемой области применения;

2) для новых гомеопатических препаратов, не упоминаемых в фармакопеях и монографиях: данные токсикологических исследований, обоснование подбора различных потенций, данные клинического опыта применения;

3) инструкцию по медицинскому применению с указанием, что лекарственное средство является гомеопатическим препаратом.

47. Для экспертизы радио-фармацевтических препаратов и их прекурсоров представляются документы и материалы, включающие следующую специфическую информацию по Модулям 3, 4 и 5 формата ОТД или частям 2, 3 и 4 Списка.

Для радио-фармацевтических препаратов:

для Модуля 3:

1) в радионуклидном наборе, который должен быть с радиоактивной меткой после поставки производителем, активное вещество будет частью состава, который предназначен для переноса или связывания радионуклида; описание производственного метода радиофармацевтического набора должно включать подробные данные производства набора и подробные данные рекомендуемой окончательной обработки для производства радиоактивного лекарственного средства; требуемые спецификации радионуклида должны описываться в соответствии с общей монографией или специальными монографиями Европейской Фармакопеи; в дополнение, необходимо описывать любые соединения, которые являются существенными для введения радиоактивных изотопов; также следует описать структуру соединения с радиоактивной меткой; для радионуклидов необходимо рассмотреть возможные ядерные реакции;

в генераторе материнский и дочерний радионуклиды будут рассматриваться как активные вещества;

2) необходимо предоставить подробные данные о природе радионуклида, идентичности изотопа, возможных примесях, носителе, использовании и специфической активности;

3) исходные материалы включают целевые материалы иррадиации;

4) необходимо рассмотреть химическую/радиофармацевтическую чистоту и ее связь с биодистрибуцией;

5) необходимо описывать радионуклидную чистоту, радиохимическую чистоту и специфическую активность;

6) для генераторов требуются подробные данные испытаний материнских и дочерних радионуклидов; для генераторов-элюатов необходимо предоставить испытания материнских радионуклидов и других компонентов системы генератора;

7) требование выразить содержание активных веществ на основании массы активных компонентов должно применяться только к радионуклидным наборам; для радионуклидов радиоактивность необходимо выражать в беккерелях, с указанием даты и, если необходимо, времени и часового пояса; необходимо указывать тип радиации;

8) для наборов спецификации готового лекарственного средства должны включать испытания по определению действия лекарственных средств после введения радиоактивных изотопов; необходимо включать соответствующие контроли на радиохимическую и радионуклидную чистоту соединения с радиоактивной меткой; необходимо определить и проанализировать любой материал, который имеет значение для введения радиоактивных изотопов;

9) необходимо предоставлять информацию о стабильности для изотопных генераторов, изотопных наборов и лекарственных средств с радиоактивной меткой; необходимо указывать стабильность при использовании радиофармацевтических лекарственных средств во флаконах для многократного использования;

для Модуля 4:

токсичность радиофармацевтических препаратов связана с дозой радиации; в диагностических целях это следствие использования радиофармацевтических препаратов; в терапии: это – желаемое свойство; при оценке безопасности и эффективности радиофармацевтических препаратов необходимо указывать требования к лекарственным средствам и аспекты радиационной дозиметрии; необходимо документировать действие излучения на орган/ткань; показатель поглощенной дозы излучения необходимо вычислять в соответствии с международной системой при определенном пути введения;

для Модуля 5:

результаты клинических испытаний следует предоставлять, если приемлемо, или же, доказывать в клинических обзорах.

Для прекурсоров радиоактивно-фармацевтических препаратов для целей радиоактивного мечения:

в случае радиофармацевтического прекурсора, предназначенного только для введения радиоактивных изотопов, необходимо предоставить информацию, которая будет касаться возможных последствий недостаточной эффективности введения радиоактивных изотопов или диссоциации ин-виво конъюгата с радиоактивной меткой, т.е. вопросы, связанные с действием, которое оказывает на пациентов свободный радионуклид; также необходимо предоставить соответствующую информацию относительно факторов риска, т.е. радиоактивного воздействия на персонал больницы и окружающую среду;

в частности, необходимо предоставить следующую информацию:

для Модуля 3:

положения модуля 3 должны применяться при регистрации радиофармацевтических прекурсоров, как указано выше;

для Модуля 4:

относительно токсичности при однократном и повторном введении необходимо предоставить результаты исследований, проведенных в соответствии с положениями о надлежащей лабораторной практике, если не обосновано иначе;

исследования на мутагенность радионуклидов не считаются применимыми в данном конкретном случае;

необходимо предоставить информацию относительно химической токсичности и диспозиции соответствующего "холодного" (не содержащего радиоактивных веществ) нуклида;

для Модуля 5:

клиническая информация, полученная в ходе клинических исследований с использованием прекурсора самого по себе, не считается значимой в случае радиофармацевтического прекурсора, который предназначен исключительно для введения радиоактивного изотопа;

однако необходимо предоставить информацию, демонстрирующую клиническую эффективность радиофармацевтического прекурсора при присоединении к молекулам соответствующего носителя.

48. Для лекарственных средств, активное вещество которых хорошо изучено в медицинском применении с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, применяются следующие специальные требования к материалам регистрационного досье.

Для материалов регистрационного досье частей 3 и 4 Списка в подробной научной библиографии необходимо указывать доклинические и клинические характеристики лекарственного средства.

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

1) факторы, которые необходимо учитывать при определении хорошо изученного медицинского применения компонентов лекарственных средств:

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

количественные аспекты использования активного вещества;

степень научного интереса и актуальности в использовании активного вещества в последние 5 лет до подачи заявления (со ссылкой на опубликованные научные источники);

последовательность научных оценок.

Для определения хорошо изученного применения различных активных веществ предоставляется оценка за различные периоды времени. Период времени, необходимый для определения хорошо изученного медицинского применения активного вещества, должен быть не менее 15 лет с даты первого систематического и документированного использования этого активного вещества как лекарственного средства;

2) материалы регистрационного досье, предоставленные заявителем, включают все аспекты оценки безопасности и эффективности, содержать или давать ссылку на обзор соответствующей литературы с учетом пред- и пострегистрационных исследований и опубликованной научной литературы относительно результатов

эпидемиологических исследований и особенно сравнительных эпидемиологических исследований, всю документацию, как положительную, так и отрицательную. "Библиографическая ссылка" на другие источники доказательств (пострегистрационные исследования, эпидемиологические исследования), кроме данных, касающихся методов контроля и испытаний, может быть доказательством безопасности и эффективности лекарственного средства при условии, что в материалах регистрационного досье четко объяснено и обосновано использование этих источников информации;

3) необходимо обосновать, почему может считаться доказанным приемлемый уровень безопасности и (или) эффективности, несмотря на отсутствие некоторых исследований;

4) в доклинических и (или) клинических обзорах необходимо объяснить значимость любых представленных данных, касающихся уже зарегистрированного лекарственного средства, отличного от того, который предлагается к регистрации. Необходимо предоставить обоснование по поводу того, можно ли заявленное лекарственное средство считать подобным уже зарегистрированному лекарственному средству, несмотря на существующие разногласия;

5) пострегистрационный опыт использования может содержать информацию об использовании других лекарственных средств, содержащих те же компоненты ;

6) периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за последние 5 лет до подачи заявления зарубежными производителями.

4. Порядок проведения и этапы экспертизы лекарственных средств

49. Заявитель одновременно с заявлением представляет в экспертную организацию регистрационное досье и материалы, необходимые для проведения экспертизы по принципу "одного окна".

50. Экспертиза лекарственного средства при государственной регистрации, перерегистрации состоит из следующих этапов:

- 1) первичной экспертизы;
- 2) аналитической экспертизы;
- 3) специализированной фармацевтической экспертизы;
- 4) специализированной фармакологической экспертизы;
- 5) формирование заключения о безопасности, эффективности и качестве.

51. Специализированная фармацевтическая и фармакологическая экспертизы проводятся параллельно (за исключением экспертизы при внедрении трансфера

технологического процесса и экспертизы водных растворов генерических препаратов).

52. Государственная экспертная организация при необходимости запрашивает у заявителя разъяснения или уточнения по конкретным положениям в предоставленных документах и материалах регистрационного досье.

53. Государственная экспертная организация при непредставлении заявителем в течение тридцати календарных дней запрошенных материалов или письменного обоснования иных сроков для их подготовки, но не более чем на шестьдесят календарных дней, прекращает экспертизу и выдает отрицательное заключение о безопасности, эффективности и качестве. Общее количество календарных дней, необходимых для предоставления запрошенных материалов, составляет не более девяносто дней на каждом этапе.

После проведения специализированной экспертизы заявителю предоставляется не более тридцати календарных дней, не входящих в срок проведения экспертизы, для окончательного согласования итоговых документов (нормативного документа по качеству и безопасности, инструкции по медицинскому применению и макетов упаковки) путем электронного согласования по индивидуальному паролю и предоставления листа согласования.

54. В период проведения экспертизы при государственной регистрации по решению государственного органа на основании представления экспертной организации осуществляется оценка условий производства и системы обеспечения качества, условий проведения доклинических и (или) клинических исследований, системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения специалистами государственного органа и экспертной организации.

55. Заявитель организывает посещение производства в течение тридцати календарных дней после получения информации о необходимости ее проведения или предоставляет конкретный срок посещения, но не более чем через девяносто календарных дней после получения информации.

Сроки подготовки, проведения, оформления и принятия решения по ее результатам, не входят в сроки проведения экспертизы.

56. В случае предоставления отечественным производителем генерического препарата на экспертизу без данных исследований эквивалентности, заявитель в регистрационном досье предоставляет проект протокола и гарантийное обязательство о предоставлении отчета клинических исследований. При этом срок проведения исследований не входит в срок проведения экспертизы при регистрации.

57. После завершения процедуры экспертизы государственная экспертная организация формирует электронный архивный экземпляр регистрационного досье, хранящийся в архиве.

Во время действия регистрационного удостоверения архивное регистрационное досье, дополняется электронными копиями регистрационных удостоверений о внесении изменений со всеми приложенными документами заявителя, отчетами о безопасности и эффективности.

Регистрационное досье хранится в архиве с соблюдением требований конфиденциальности.

Регистрационные досье на бумажном носителе, хранящиеся в архиве и поданные на экспертизу, подлежат возврату заявителю после перевода их экспертной организацией в электронный формат.

Регистрационное досье на электронном носителе хранится до окончания срока присутствия лекарственного средства на рынке.

58. Государственная экспертная организация с учетом показателей " польза-риск", стабильности определяет срок, на который выдается регистрационное удостоверение: на лекарственный препарат на период до пяти лет, на лекарственную субстанцию, лекарственное растительное сырье на период до десяти лет. После перерегистрации выдается бессрочное регистрационное удостоверение на лекарственные средства.

59. По истечении срока действия регистрационного удостоверения, лекарственное средство подлежит перерегистрации.

60. Заявитель подает заявление на перерегистрацию до окончания и не позднее шести месяцев после окончания действия регистрационного удостоверения.

5. Порядок проведения первичной экспертизы лекарственного средства

61. Первичная экспертиза регистрационного досье лекарственного средства включает в себя:

1) оценку полноты, достоверности и правильности оформления представленных документов регистрационного досье;

2) проверку наличия образцов:
лекарственного средства, достаточности их количества и срока годности для проведения аналитической экспертизы;

лекарственных субстанций, стандартных образцов лекарственных субстанций и их примесей, расходных материалов (в исключительных случаях и на условиях

возврата), необходимых для воспроизводства методик аналитической экспертизы лекарственного средства;

3) оценку состава лекарственного средства на наличие запрещенных красителей и других вспомогательных веществ, веществ, полученных из тканей человека и продуктов животного происхождения, и, при их наличии, документа, подтверждающего безопасность активных веществ белкового происхождения, используемых в производстве лекарственных средств (прионовая безопасность);

4) оценку состава лекарственного средства на содержание наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров;

5) экспертизу названия на предмет отсутствия в нем:

графических сходств с ранее зарегистрированными лекарственными препаратами и слов с неблагозвучными выражениями;

способности ввести в заблуждение относительно истинного состава и действия препарата;

рекламной информации относительно использования лекарственного средства и представления его как уникального, эффективного, безопасного и исключительного по отсутствию побочных действий;

сходства Международное непатентованное название (далее - МНН) и (или) сходные с ними названия для лекарственного средства другого химического состава или действия;

6) экспертизу на наличие в государственном реестре идентичного названия лекарственного средства (далее – ЛС) с другим составом активных веществ;

7) экспертизу нормативного документа по контролю качества и безопасности лекарственного средства установленным требованиям;

8) проверку наличия указания порядка отпуска из аптечных организаций (по рецепту или без рецепта);

9) оценку маркировки образцов макетов упаковки, этикеток, стикеров на соответствие требованиям законодательства;

10) проверку соответствия заявленных изменений в регистрационное досье (изменения типа I или типа II) и проверку правильности указания разделов, страниц регистрационного досье, в которые должны быть внесены изменения.

62. По результатам первичной экспертизы лекарственного средства составляется экспертное заключение по форме согласно приложениям 6, 7 к настоящим Правилам. Заявителю направляется информация о выявленных замечаниях.

6. Порядок проведения аналитической экспертизы лекарственного средства

63. Аналитическая экспертиза лекарственного средства включает в себя:

1) физические, химические, физико-химические и биологические испытания образцов на соответствие требованиям нормативного документа по контролю качества и безопасности лекарственных средств;

2) оценку нормативного документа по контролю качества и безопасности лекарственных средств на предмет воспроизводимости методик анализа и соответствия регистрационных образцов нормативному документу по контролю качества и безопасности.

64. По результатам аналитической экспертизы лекарственного средства испытательной лабораторией составляется протокол испытаний по форме согласно приложению 8 к настоящим Правилам.

65. Аналитическая экспертиза при последующей перерегистрации не проводится в случае отсутствия рекламаций на безопасность, эффективность и качество лекарственного средства, произведенного в условиях надлежащей производственной практики и присутствующий на фармацевтическом рынке Республики Казахстан не менее восьми лет.

7. Порядок проведения специализированной фармацевтической экспертизы лекарственного средства

66. Специализированная фармацевтическая экспертиза лекарственного средства включает в себя оценку:

1) химической безопасности и качества лекарственного средства, влияния вносимых изменений в регистрационное досье на безопасность и качество лекарственного средства;

2) состава лекарственного средства и заключение о его рациональности (фармацевтическая разработка), качества лекарственных субстанций и вспомогательных веществ;

3) производства лекарственного средства (производственная формула, технология производства, контроль в процессе производства, валидация производственных процессов);

4) готового продукта (соответствие параметров, указанных в сертификате качества на готовую продукцию описанным методикам контроля качества в нормативном документе по контролю качества и безопасности лекарственных средств, анализ протокола испытательной лаборатории, оценку возможности воспроизводства и объективности методик контроля качества, адекватности состава лекарственного средства и методик контроля качества);

5) соответствия показателей качества, указанных в нормативном документе по контролю качества и безопасности лекарственных средств

организации-производителя, Государственной фармакопеи Республики Казахстан и фармакопеям, признанным действующими на территории Республики Казахстан;

6) стабильности лекарственного средства, обоснованности заявленных условий и срока хранения, периода применения после первого вскрытия упаковки или растворения;

7) данных по химической, фармацевтической эквивалентности лекарственного средства;

8) маркировки и упаковки на предмет их достаточности для обеспечения сохранения качества лекарственного средства во время хранения и транспортирования;

9) названия на предмет отсутствия в нем:

графических сходств с ранее зарегистрированными лекарственными препаратами и слов с неблагозвучными выражениями;

способности ввести в заблуждение относительно истинного состава и действия препарата;

рекламной информации относительно использования лекарственного средства и представления его как уникального, эффективного, безопасного и исключительного по отсутствию побочных действий;

сходства МНН и (или) сходные с ними названия для лекарственного средства другого химического состава или действия;

10) текста инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, макетов упаковок, этикеток на предмет соответствия сведений об условиях хранения, транспортирования, срока хранения, периода применения после первого вскрытия упаковки или растворения и наличие необходимых предупредительных надписей;

11) состава лекарственного средства на принадлежность к наркотическим средствам, психотропным веществам и прекурсорам, возможности или невозможности извлечения легкодоступным способом подконтрольного вещества в количествах, достаточных для злоупотребления с целью возможности исключения некоторых мер контроля.

67. По результатам специализированной фармацевтической экспертизы лекарственного средства составляется заключение эксперта о качестве и безопасности лекарственного средства, поданного на экспертизу по форме согласно приложению 9 к настоящим Правилам.

Заключение эксперта рассматривается на заседании фармакопейной комиссии, которое проводится не менее двух раз в месяц. Заседание комиссии оформляется протоколом с вынесенными рекомендациями.

8. Порядок проведения специализированной фармакологической экспертизы лекарственного средства

68. Специализированная фармакологическая экспертиза включает в себя:

1) анализ достоверности качественного и количественного состава активных и вспомогательных веществ, указанных в инструкции по медицинскому применению, в сравнении с заявленным составом в заявлении, аналитическом нормативном документе и макете упаковки;

2) оценку фармакологической совместимости компонентов, в том числе вспомогательных веществ; в случае регистрации генерика или биосимиляра проводится сравнение с составом оригинального препарата;

3) научно-обоснованное определение степени риска злоупотребления: высокий риск злоупотребления, или риск злоупотребления отсутствует, или является незначительным; определение максимально допустимого содержания наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров в лекарственных средствах;

4) анализ документации по доклиническим испытаниям - оценка результатов исследования токсичности, влияния на репродуктивную функцию, эмбриотоксичности, тератогенности, мутагенности, канцерогенности, фармакодинамики, фармакокинетики, правильности выбора объектов и методов исследования, способов введения и дозировок исследуемого вещества, соответствия исследований положениям надлежащей лабораторной практики;

5) анализ документации клинических исследований - оценка отчета клинических исследований на основании протокола, изучаемого контингента испытуемых и их количество, метода распределения испытуемых по группам лечения, дозы, методов лечения, уровней и методов проведения слепого испытания, вида контроля, методики статистического анализа полученных данных, соответствия исследований требованиям надлежащей клинической практики;

6) оценку безопасности и эффективности лекарственного средства по результатам клинических исследований на основе анализа наблюдавшихся осложнений, побочных действий, мер по их устранению, дозы лекарственного средства, концентрации и их взаимосвязь с безопасностью и эффективностью лекарственного средства;

7) анализ данных исследований эквивалентности (в случае государственной регистрации генерика) - оценка отчета исследований биоэквивалентности на основании протокола, оценка корректности выбора лекарственного препарата сравнения, условия исследования, методы определения концентрации лекарственного средства, построение графиков, расчет параметров, обоснование

выводов относительно биоэквивалентности; в случае заявки генерика по процедуре биовейвер - оценка обоснованности процедуры биовейвер по представленной документации исследования ин-витро;

8) оценку сходства биосимиляра с оригинальным препаратом на основе анализа данных сравнительных исследований доклинических и клинических исследований, иммуногенности;

9) проверку соответствия текста инструкции по медицинскому применению на предмет достоверности сведений о показаниях и противопоказаниях к применению, дозах, способах применения (введения), побочных действиях, мерах предосторожности, первой помощи при передозировке, срока хранения, условий хранения, порядке отпуска из аптек (Общая характеристика препарата или утвержденная инструкция по медицинскому применению для производителей стран СНГ; информация на сайтах регуляторных органов страны производителя, ЕМА, FDA США) и соответствия современной справочной информации; анализ соответствия показаний к применению, противопоказаний, побочных действий, лекарственного взаимодействия, особых указаний генерика и биосимиляра с оригинальным препаратом;

10) оценку правильности присвоения кода анатомо-терапевтической-химической классификация в зависимости от фармакологических свойств и показаний к применению;

11) проверку адекватности заявленных доз согласно фармакокинетическим параметрам - анализ рекомендуемых доз, режима дозирования с учетом фармакокинетических свойств (периода полувыведения, степени связывания с белками плазмы крови, влияние на активность печеночных ферментов, время сохранения бактериостатической (бактерицидной) концентрации в случае антибактериальных препаратов), обращение особого внимания на дозы, рекомендуемые детям, пожилым, больным с нарушениями функции почек, печени;

12) анализ правильности заявленного срока хранения - проведение сравнения сроков хранения указанных: в заявлении, в краткой характеристике лекарственного препарата, в инструкции по медицинскому применению, в макетах упаковки и соответствие его сроку хранения, указанному в нормативном документе;

13) названия на предмет отсутствия в нем:

графических сходств с ранее зарегистрированными лекарственными препаратами и слов с неблагозвучными выражениями;

способности ввести в заблуждение относительно истинного состава и действия препарата;

рекламной информации относительно использования лекарственного средства и представления его как уникального, эффективного, безопасного и исключительного по отсутствию побочных действий;

сходства МНН и (или) сходные с ними названия для лекарственного средства другого химического состава или действия;

14) определение порядка отпуска (по рецепту, без рецепта) с учетом фармакологического действия, профиля побочных действий, риска передозировки, зависимости и злоупотребления;

15) оценку источника происхождения (кровь, органы, ткани человека и животных) и специфической активности для иммунобиологических препаратов;

16) оценку заявляемых изменений в регистрационное досье, и при необходимости минимизации известных или потенциальных рисков при применении препарата, у держателя регистрационного удостоверения запрашивается план управления рисками лекарственного средства;

17) оценку системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения;

18) оценку плана управления рисками: анализ всех проблемных вопросов, выявленных в ходе оценки досье препарата, которые могут повлиять на план управления рисками (к таким вопросам относятся доклинические результаты по безопасности, недостатки данных по клинической фармакологии, потенциальные сигналы безопасности, поступающие из клинических исследований, и т.п.); учтены ли в плане управления рисками важные выявленные риски, важные потенциальные риски, важная отсутствующая информация;

19) оценку безопасности и эффективности лекарственного средства на основе данных периодически обновляемых отчетов о безопасности - анализ профиля безопасности, внесении новых побочных действий, противопоказаний в краткую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению или отказе в перерегистрации препарата, изменения в регистрационном статусе препарата в других странах, обновленные данные о мерах, принятых регуляторным органом или производителем по соображениям безопасности, изменения в информации по безопасности препарата, объем продаж, количество пациентов, получивших препарат за отчетный период, изучение описания индивидуальных случаев и перечня побочных действий и сводных таблиц, индивидуальных случаев проявления побочных действий выявленных держателем регистрационного удостоверения, характер и количество серьезных побочных действий и ранее не зарегистрированных компанией; общая оценка безопасности на основе данных периодически обновляемых отчетов о безопасности и заключение о сохранении или изменении профиля безопасности, внесении новых побочных действий, противопоказаний в

инструкцию по медицинскому применению или отказе в перерегистрации препарата;

20) рекомендацию к государственной и (или) или внесению заявленных изменений в регистрационное досье на срок действия регистрационного удостоверения или обоснование необходимости представления дополнительных материалов; или обоснованная рекомендация в отказе государственной и (или) или внесения заявленных изменений в регистрационное досье.

69. По результатам специализированной фармакологической экспертизы лекарственного средства составляется заключение эксперта о безопасности и эффективности лекарственного средства, поданного на экспертизу по форме согласно приложению 10 к настоящим Правилам.

Заключение эксперта рассматривается на заседании фармакологической комиссии, которое проводится не менее двух раз в месяц. Заседание комиссии оформляется протоколом с вынесенными рекомендациями.

9. Порядок формирования заключения о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства

70. Государственная экспертная организация в целях повышения прозрачности, объективности, независимости и согласованности полученных результатов экспертизы лекарственных средств создает коллегиальный экспертный совет (далее – Совет) по их рассмотрению. В состав Совета включаются эксперты в различных областях медицины и фармации, обладающие опытом работы и квалификацией в области проведения экспертизы по оценке эффективности, безопасности и качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, представители неправительственных организаций по согласованию. Совет рассматривает возникающие разногласия в результатах экспертизы, основания (причины) выдачи отрицательных заключений по эффективности, безопасности и качеству.

71. По результатам первичной, аналитической и специализированных фармацевтической и фармакологической экспертиз лекарственного средства составляет заключение о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства, заявленного на государственную регистрацию, перерегистрацию и внесение изменений в регистрационное досье в Республике Казахстан по форме согласно приложению 11 к настоящим Правилам.

72. Государственная экспертная организация направляет в электронном виде с электронно-цифровой подписью руководителя и ответственных лиц в государственный орган:

заключение о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства;

нормативный документ по контролю качества и безопасности, утвержденный заявителем и согласованный экспертной организацией;

инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства, согласованную с экспертной организацией на государственном и русском языках ;

маркировку макетов упаковок, этикеток, стикеров лекарственного средства, согласованные экспертной организацией на государственном и русском языках.

73. Заключение действительно сто восемьдесят календарных дней. В случае истечения срока действия заключения, заявитель вправе повторно подать заявление, документы и материалы для проведения повторной экспертизы в установленном настоящими Правилами порядке.

10. Внесение изменений в регистрационное досье на зарегистрированное лекарственное средство в период действия регистрационного удостоверения

74. Заявитель в течение двух месяцев после утверждения вносимых изменений в стране производителя или держателя регистрационного удостоверения подает заявление на экспертизу внесения изменений в регистрационное досье.

75. В случае возникновения изменений в трехмесячный срок до окончания действия регистрационного удостоверения, разрешается внесение изменений в ходе проведения экспертизы при перерегистрации с дополнительной оплатой согласно прейскуранту.

76. Документы для внесения изменения типа I, предоставляются согласно приложения 12 к настоящим Правилам.

77. Документы для внесения изменения типа II предоставляются согласно приложения 13 к настоящим Правилам.

78. Экспертиза изменения типа I делится на изменения типа IA и типа IB:

1) изменения типа IA не требуют специализированной экспертизы экспертной организации. Документы, подтверждающие внесенные изменения предоставляются в экспертную организацию для выдачи заключения о влиянии вносимых изменений на безопасность, эффективность и качество лекарственного средства в срок до двух месяцев после внесения изменений;

2) изменения типа IB требуют экспертизы экспертной организацией. Документы, подтверждающие вносимые изменения, предоставляются в экспертную организацию.

При внесении изменений типа IA или типа IB предоставляется одно заявление, касающееся одного изменения.

В случае внесения изменения типа IA, влекущие за собой другие последовательные изменения типа IA, подается одно заявление, содержащее все последовательные изменения типа IA.

В случае внесения изменения типа IB, влекущие за собой другие последовательные изменения типа IA и типа IB, подается одно заявление, содержащее все последовательные изменения типа I.

79. Внесение изменений типа II осуществляется в порядке, определенном настоящими Правилами для государственной регистрации лекарственных средств.

80. Экспертиза лекарственного средства при внесении изменений в регистрационное досье типа I состоит из следующих этапов:

первичной экспертизы;

аналитической и (или) специализированной фармацевтической, и (или) специализированной фармакологической экспертиз в соответствии с требованиями вносимых изменений;

формирование заключения о безопасности, эффективности и качестве.

81. Государственная экспертная организация на основании результатов экспертизы делает заключение о влиянии вносимых изменений в регистрационное досье на безопасность, эффективность и качество лекарственного средства по форме согласно приложению 14 к настоящим Правилам.

82. При проведении экспертизы лекарственного средства по ускоренной процедуре государственной регистрации лекарственных средств (далее – ускоренная процедура) не снижаются требования к безопасности, эффективности и качеству лекарственных средств, и проводится на:

1) лекарственные средства, в том числе иммунобиологические препараты, предназначенные для предотвращения чрезвычайных ситуаций, а также в целях национальной безопасности;

2) лекарственные субстанции и балк-продукты.

83. Заявитель предоставляет обоснованные доказательства необходимости и возможности проведения экспертизы по ускоренной процедуре, подтвержденные уполномоченным органом.

84. Экспертиза лекарственного средства при ускоренной процедуре осуществляется путем:

исключения отдельных этапов экспертизы;

ускорения сроков проведения экспертизы.

85. Экспертиза лекарственного средства при ускоренной процедуре проводится на основании договора экспертной организации с заявителем.

11. Сроки проведения экспертизы лекарственных средств

86. Экспертиза лекарственного средства при государственной регистрации и внесении изменений, требующих новой регистрации, проводится в срок, не превышающий двести десять календарных дней, в том числе:

1) первичная экспертиза - не более тридцати пяти календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода текста маркировки первичной и вторичной упаковки, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней);

2) аналитическая экспертиза - не более семидесяти пяти календарных дней;

3) специализированная фармацевтическая экспертиза - не более восьмидесяти календарных дней (при специализированной фармацевтической экспертизе водных растворов генерических препаратов и внедрении трансфера производственных и технологических процессов – не более 40 календарных дней), в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковки, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней);

4) специализированная фармакологическая экспертиза - не более восьмидесяти календарных дней (при специализированной фармакологической экспертизе водных растворов генерических препаратов и внедрении трансфера производственных и технологических процессов – не более 40 календарных дней), в том числе проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более пятнадцати календарных дней);

5) формирование заключения о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства, проектов итоговых документов экспертизы лекарственных средств - не более двадцати календарных дней.

87. Экспертиза лекарственного средства при государственной перерегистрации проводится в срок, не превышающий ста тридцати календарных дней, в том числе:

1) первичная экспертиза - не более двадцати календарных дней;

2) аналитическая экспертиза - не более шестидесяти календарных дней;

3) специализированная фармацевтическая экспертиза - не более сорока календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода макетов маркировки упаковки, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней);

4) специализированная фармакологическая экспертиза - не более сорока календарных дней, в том числе проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более двенадцати календарных дней);

5) формирование заключения о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства, проектов итоговых документов экспертизы лекарственных средств - не более десяти календарных дней.

88. Экспертиза лекарственного средства при внесении изменений в регистрационное досье типа IA проводится на этапе первичной экспертизы и этапе формирования заключения о безопасности, эффективности и качестве в срок не превышающий тридцати календарных дней.

Экспертиза лекарственного средства при внесении изменений в регистрационное досье типа IB проводится в срок не превышающий девяносто календарных дней с этапом проведения аналитической экспертизы, в том числе:

1) первичная экспертиза - не более пятнадцати календарных дней;

2) аналитическая экспертиза (при необходимости) - не более сорока календарных дней;

3) специализированная фармацевтическая экспертиза - не более двадцати пяти календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковки, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней);

4) специализированная фармакологическая экспертиза - не более двадцати пяти календарных дней, в том числе проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более десяти календарных дней);

5) формирование заключения о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства, проектов итоговых документов – не более десяти календарных дней.

Без этапа проведения аналитической экспертизы (шестьдесят календарных дней):

1) первичная экспертиза - не более двадцати календарных дней;

2) специализированная фармацевтическая экспертиза - не более тридцати календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковки, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней);

3) специализированная фармакологическая экспертиза - не более тридцати календарных дней, в том числе проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более десяти календарных дней);

4) формирование заключения о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства, проектов итоговых документов – не более десяти календарных дней.

89. При ускоренной процедуре все этапы экспертизы лекарственного средства проводятся в сроки, не превышающие ста двадцати календарных дней, в том числе:

1) первичная экспертиза - не более двадцати календарных дней;

2) аналитическая экспертиза до пятидесяти календарных дней;

3) специализированная фармакопейная экспертиза - не более сорока календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковки, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней);

4) специализированная фармакологическая экспертиза - не более сорока календарных дней, в том числе проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более десяти календарных дней);

5) формирование заключения о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства, проектов итоговых документов экспертизы лекарственных средств - не более десяти календарных дней.

При исключении одного этапа сроки экспертизы оставшихся этапов сохраняются.

90. В сроки проведения экспертизы лекарственного средства не входит время восполнения некомплектности регистрационного досье, предоставления заявителем документов и материалов по запросу на любом из этапов экспертизы, а также время организации проведения оценки условий производства и системы обеспечения качества предприятия-производителя, запросов экспертных комиссий и согласования заявителем итоговых документов.

12. Основания для выдачи отрицательного заключения безопасности, эффективности и качества лекарственного средства

91. Отрицательное заключение безопасности, эффективности и качества лекарственного средства при проведении экспертизы выдается в случаях:

1) непредставления полного комплекта регистрационного досье после выдачи замечаний заявителю в процессе проведения экспертизы в сроки, установленные настоящим приказом;

2) представления заявителем недостоверных сведений;

3) более низкой безопасности и эффективности лекарственного средства по сравнению с ранее зарегистрированными аналогами;

4) более низких показателей качества и безопасности, регламентированных Государственной Фармакопеей Республики Казахстан, или фармакопеями, признанными действующими на территории Республики Казахстан, или в сравнении с ранее зарегистрированными аналогами;

5) наличия в составе лекарственного средства веществ и материалов, запрещенных к применению в Республике Казахстан;

6) получения отрицательных результатов одного из этапов экспертизы;

7) несоответствия фактических условий производства и системы обеспечения качества условиям, обеспечивающим заявленную безопасность, эффективность и качество по результатам оценки производства и системы обеспечения качества;

8) отказа заявителя от организации посещения предприятия (производственной площадки) с целью оценки условий производства и системы обеспечения качества, в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан.

92. В случаях выдачи отрицательного заключения безопасности, эффективности и качества или отзыва заявителем заявления на экспертизу после начала проведения экспертизы, стоимость проведения экспертных работ заявителю не возвращаются.

Приложение 1
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Форма
Заявление
на проведение экспертизы лекарственного средства
в Республике Казахстан

1.	Вид регистрации	Регистрация Перерегистрация Внесение изменений			
2.	Данные по регистрационному удостоверению при перерегистрации и внесении изменений в регистрационное досье	№ регистрационного удостоверения			
		Дата регистрации			
		Срок действия			
		№ НД			
3.	Ускоренная регистрация	Тип ускоренной процедуры		Н е т ускоренной процедуры Ускорение сроков Исключение этапа	
		Обоснование (№ письма и дата государственного органа)			
4.	Торговое название	н а государственном языке			
		на русском языке			
		на английском языке			
5.	Торговое название на экспорт (для отечественных производителей)	н а государственном языке	на русском языке	на английском языке	страна
		...			

6.	Международное непатентованное название (МНН)	на государственном языке	
		на русском языке	
		на английском языке	
7.	Лекарственная форма	на государственном языке	
		на русском языке	
8.	Дозировка/концентрация (Заполняется при наличии. Объем заполняется в упаковке)	Концентрация (указывается для жидких, мягких и газообразных лекарственных форм)	
9.	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Код	
		Наименование на государственном языке	
		Наименование на русском языке	
10.	Лекарственное средство является	Лекарственный препарат	
		Иммунобиологический препарат	
		Лекарственный растительный препарат (в т.ч. сборы)	
		Гомеопатический препарат	
		Лекарственная субстанция	
		Лекарственный балк-продукт	
		Иммунобиологический балк-продукт	
Радиофармацевтический препарат			
11.	Форма отпуска в стране заявителя	Лекарственное природное сырье (не фармакопейное)	
		Лекарственный препарат биологического происхождения	
		Оригинальный	
		Генерик	
		Биосимиляр	
		Автогенерик	
12.	Способы введения	Исследования водных растворов генерических препаратов ин-витро	
		Внедрение трансфера производственных и технологических процессов	
11.	Форма отпуска в стране заявителя	По рецепту врача Без рецепта врача	
12.	Способы введения		

13	Упаковка (заполняется список значений)					
№	Вид (первичная или вторичная)	Наименование	Размер (при наличии)	Объем (при наличии)	Кол-во единиц в упаковке	Краткое описание
1.	Первичная					
2.	Вторичная					
...						

14	Полный качественный и количественный состав (заполняется список значений)						
№	тип вещества (активное или вспомогательное)	Наименование	Количество на единицу лекарственной формы	Нормативный документ, регламентирующий качество или Фармакопея с указанием года издания	Производитель, страна и адрес производственной площадки (для активных веществ)	Контролируется международным комитетом по контролю за наркотиками (отмечается при наличии)	Наличие ядовитых веществ (отмечается при наличии)
1.	Активное					II таб. III таб. IV таб.	1 спи 2 спи
2.	Вспомогательное						
...							

15	Подана ли на государственную регистрацию лекарственная субстанция, произведенная не в условиях Надлежащей производственной практики, для отечественных производителей (кроме гомеопатических препаратов, иммунобиологических препаратов и лекарственного растительного сырья)		Да Нет
16	Срок хранения лекарственного средства	предлагаемый срок хранения	
		предлагаемый период применения (после первого вскрытия контейнера)	
		предлагаемый период применения (после растворения или разведения)	
17	Условия транспортирования		
18	Условия хранения	предлагаемые условия хранения	
		предлагаемые условия хранения после первого вскрытия упаковки	

19	Регистрация в стране-производителе и других странах			
1.	Название страны	№ регистрационного удостоверения (указывается при наличии)	Дата выдачи	Срок действия
2.				
...				

	Указывается п р и наличии					
25	Субъект, осуществляющий оплату за проведение экспертизы					
1.	Наименование					
2.	Страна					
3.	Юридический адрес					
4.	Фактический адрес					
5.	Фамилия, имя, отчество , должность руководителя					
6.	Телефон					
7.	Факс					
8.	e-mail					
9.	БИН					
10	ИИН					
11	Банк					
12	Р/с					
13	В/с					
14	Код					
15	БИК					
Заявитель: _____						
<p>Гарантирую достоверность и идентичность информации, содержащейся во всех экземплярах регистрационного досье, адекватность переводов методик контроля качества, инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, а также соответствие образцов лекарственного средства, стандартных образцов лекарственных и посторонних примесей нормативным документам, представляемым на регистрацию.</p> <p>Обязуюсь осуществлять поставки лекарственного средства в Республику Казахстан, соответствующие требованиям, указанным в регистрационном досье, и сопровождать лекарственного средства инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках, с соблюдением достоверности и аутентичности переводов.</p> <p>Гарантирую сохранение безопасности и качества в течение всего срока использования, при соблюдении условий транспортирования и хранения в соответствии с требованиями завода-производителя.</p> <p>Обязуюсь сообщать обо всех изменениях в регистрационное досье, а также представлять заявление и материалы при обнаружении побочных воздействий при применении лекарственного средства, ранее не указанных в инструкции по медицинскому применению.</p>						
Заявление составлено в 2-х экземплярах.						
Дата						
Фамилия, имя, отчество и должность ответственного лица Заявителя						

**Список документов регистрационного досье, предоставляемых при
экспертизе лекарственных средств, произведенных в не условиях
надлежащей производственной практики**

№ п/п	Наименование документов	Лекарственные средства (ЛС)				
		Лекарственный препарат	Лекарственный балк-продукт	Лекарственная субстанция	Нефармакопейное лекарственное растительное сырье	Гомеопатические лекарственные препараты
1	2	3	4	5	6	7
	Часть I Общая документация					
I A	Административные данные					
I A 1.	Заявление на государственную регистрацию по форме	+	+	+	+	+
I A2.	**Сертификат на фармацевтический продукт (СРР), выданный согласно рекомендации ВОЗ (заверенные нотариально)	+	+	-	+	+
	При отсутствии предоставляются:					
	**Сертификат (регистрационное удостоверение) о регистрации в стране-производителе (заверенные нотариально)	+	+	-	-	+
	**Сертификат GMP с указанием даты и результатов последней инспекции) (заверенные нотариально)	+	+	-	-	+
	Сертификат, разрешающий свободную продажу (экспорт)	+	+	-	+	+

I A4.	***Государственную лицензию на фармацевтическую деятельность (заверенную нотариально)	+	+	+	+	+
I A5.	***Приложение к лицензии (для растительного сырья - разрешение на заготовку для отечественных производителей)	+	+	+	+	+
I A6.	Если в производственном процессе участвует несколько производителей документы пунктов IA2, IA3, IA4, IA5 предоставляются на всех участников производства	+	+	+	+	+
I A7.	Лицензионный договор (соглашение) на право производства (до истечения срока действия патента на оригинальный препарат)	+	+	-	-	+
I A8.	Сведения о регистрации в других странах с указанием номера и даты регистрационного удостоверения (или копии сертификата или регистрационного удостоверения)	+	+	+	+	+
I A9.	Документ, подтверждающий качество активного вещества (сертификат анализа субстанции от производителя, сертификат соответствия монографии Европейской Фармакопеи, протокол анализа, аналитический паспорт и др.)	+	+	-	-	-

I A10	Документ, подтверждающий качество готового продукта трех промышленных серий (сертификат анализа, протокол анализа и др.), одна серия которого должна совпадать с серией образца ЛС, поданного на регистрацию	+	+	-	+	+
I A 11.	Документ о прионовой безопасности на вещества животного происхождения от производителя	+	+	+	-	+
I A 12.	К о п и я - регистрационного удостоверения РК при перерегистрации	+	+	+	+	+
I A 13.	Сведения об отказе в регистрации, отзыве с рынка компетентным органом или заявителем, о прекращении действия регистрационного удостоверения или приостановлении его компетентным органом (с указанием причины в случае имеющихся прецедентов)	+	+	+	+	+
I.B.	К р а т к а я характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка (цветные макеты), инструкция по медицинскому применению					
I.B .1.	**Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC) на английском языке с последней датой пересмотра	+	-	-	+	+
	**Аутентичный перевод краткой характеристики					

I.B .2.	лекарственного препарата (SPC) на русский язык	+	-	-	+	+
I.B .3.	Утвержденная инструкция по медицинскому применению ЛС для организаций – производителей стран СНГ	+	-	-	+	+
I.B .4.	Проект инструкции по медицинскому применению в электронном виде в формате doc	+	-	-	+	+
1.B .5	Текст маркировки для первичной и вторичной упаковок, стикеров, этикеток на государственном и русском языках	+	+	+	+	+
1.B .6	Цветные макеты потребительских упаковок, этикеток, стикеров в электронном виде в формате jpeg	+	+	+	+	+
I.C	Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения должна включать следующие элементы: - информация о том, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении ответственное лицо за глобальный фармаконадзор; - контактные данные ответственного лица за глобальный фармаконадзор; - декларация, подписанная держателем регистрационного удостоверения о том,	+	-	-	-	-

	что он имеет систему фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по пострегистрационному контролю безопасности лекарственных средств; - ссылка на место (адрес), где хранится мастер-файл системы фармаконадзора.					+
I.D	Документ, подтверждающий о наличии квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор для сбора и регистрации побочных реакций, выявляемых на территории РК	+	-	-	-	+
	Часть II Химическая, фармацевтическая и биологическая документация					
II	Содержание	+	+	+	+	+
II A	Состав					
II A 1	Качественный и количественный состав лекарственного препарата (активные, вспомогательные вещества, состав оболочки таблетки или корпуса капсулы)	+	+	-	+	+
II A 2	Упаковка (краткое описание)	+	+	-	+	+
II A 3	Фармацевтическая разработка (обоснование выбора состава, первичной упаковки и др.)	+	+	-	+	+
II B	Сведения о производстве:					
II B 1	производственная формула	+	+	-	-	-
II B 2	описание технологии производства	+	+	+	-	+
	контроль в процессе производства (+	+	-	-	+

II В 3	операционный контроль)					
II В 4	валидация производственных процессов	+	+	-	-	+
II С	методы контроля исходных материалов					
II С 1	активная субстанция					
II С 1.1	сертификаты качества на активные вещества (кроме фармакопейных)	+	+	-	+	+
II С 2	вспомогательные вещества					
II С 2.1	сертификаты качества на вспомогательные вещества	+	+	-	-	+
II С 3	упаковочный материал (первичная и вторичная упаковка)					
II С 3.1	сертификаты качества упаковочного материала с приложением документов, регламентирующих их качество	+	+	+	+	+
II Д	методы контроля качества промежуточных продуктов (при необходимости)	+	+	+	+	+
II Е	спецификация качества и методики контроля готового продукта с аутентичным переводом на русский язык					
II Е 1	утвержденный нормативный документ по контролю качества и безопасности ЛС в электронном виде в формате doc, пояснительная записка к нему	+	+	+	+	+
	валидация методик испытаний лекарственного препарата (кроме фармакопейных					

II E	методик) (при перерегистрации дополнительно копию утвержденного в РК НД)	+	+	+	+	+
II F	результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях	+	+	+	+	+
II G	сведения о профиле растворения (для твердых дозированных лекарственных форм)	+	+	-	-	+
II H	данные контроля на животных	-	-	-	-	-
II K	данные по вероятной опасности для окружающей среды для препаратов, содержащих генетически измененные организмы	+	+	+	-	-
II L	периодический обновляемый отчет по безопасности (при перерегистрации)	+	-	-	+	+
II M.	дополнительная информация, подтверждающая качество (при необходимости)	+	+	+	+	+
	Часть III. Фармакологическая и токсикологическая документация					
III.	Содержание	+	-	-	-	+
III A.	Данные по токсичности (острой и хронической), (МИБП - токсичность при однократном введении и введении повторных доз)	+	-	-	-	+
III B.	Влияние на репродуктивную функцию	+	-	-	-	-
III C.	Данные по эмбриотоксичности и тератогенности	+	-	-	-	-

III D.	Данные по мутагенности	+	-	-	-	-
III E.	Данные по канцерогенности	+	-	-	-	-
III F.	Фармакодинамика (МИБП - реактогенность)	+	-	-	-	+
III G.	Фармакокинетика (МИБП - специфическая активность)	+	-	-	-	-
III H.	Данные о местно-раздражающем действии (МИБП - иммуногенность для вакцин)	+	-	-	-	-
III Q.	Дополнительная информация, подтверждающая безопасность (при необходимости)	+	-	-	-	+
Часть IV. Клиническая документация						
IV.	Содержание	+	-	-	-	+
IV A.	Данные по клинической фармакологии (фармакодинамика, фармакокинетика), исследования биоэквивалентности для генериков	+	-	-	-	+
IV B.	Клиническая, иммунологическая эффективность	-	-	-	-	-
IV C.	Диагностическая эффективность	-	-	-	-	-
IV D.	Результаты клинических испытаний, научные публикации, отчеты	+	-	-	-	+
IV D 1	Данные пострегистрационного опыта (при наличии)	+	-	-	-	+
IV Q.	Дополнительная информация, подтверждающая эффективность	+	-	-	-	+

Приложение к регистрационному досье (заполняется в двух экземплярах):

--	--	--	--	--	--

№ п/п	Наименование, лекарственная форма, дозировка, концентрация, объем, количество доз в упаковке	Ед. изм.	Кол-во	Условия хранения
1.	Образцы лекарственного средства в упаковке в количестве, достаточном для проведения 3-х кратного анализа			
2.	Стандартные образцы для определения посторонних примесей (при необходимости)			
3.	Образцы субстанции для проведения 3-х кратного анализа			
4.	Стандартные образцы активного вещества для анализа субстанции			
5.	Расходные материалы (в исключительных случаях и на условиях возврата)			

Сдал (Фамилия, имя, отчество) _____ Подпись _____

Принял (Фамилия, имя, отчество) _____ Подпись _____

Дата

Примечание:

** - документы предоставляются только организациями-производителями дальнего зарубежья;

*** - документы предоставляются только организациями-производителями стран СНГ и Республики Казахстан;

документы, не имеющие обозначения, обязательны для всех заявителей.

Строка ПВ4: производители Республики Казахстан, не выпускающие продукцию в соответствии с требованиями GMP, должны предоставлять при перерегистрации обзор качества продукции, при регистрации лекарственного средства - валидационный мастер-план.

Приложение 3
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Перечень документов регистрационного досье, предоставляемых при экспертизе лекарственных средств в Республике Казахстан в формате Общего технического документа (для лекарственных средств, произведенных в условиях Надлежащей производственной практики)

№ п/п	Наименование документов
1	2
	Модуль 1.
	Административная информация:
1.1.	Общая документация
1.2	Заявление на государственную регистрацию по форме
1.2.1	Сертификат на фармацевтический продукт согласно рекомендации ВОЗ (нотариально заверенный)
	При отсутствии предоставляются:
	Сертификат (регистрационное удостоверение) о регистрации в стране-производителе (заверенные нотариально)

	Сертификат GMP (ВОЗ) (с указанием даты и результатов последней инспекции) (заверенные нотариально)
	Сертификат, разрешающий свободную продажу (экспорт)
1.2.2.	Сертификат происхождения товара (для отечественных производителей)
1.2.3.	Лицензионный договор (соглашение) на право производства (до истечения срока действия патента на оригинальный препарат)
1.2.4.	Сведения о регистрации ЛС в других странах с указанием номера и даты регистрационного удостоверения (или копии сертификата или регистрационного удостоверения)
1.3.	Краткая характеристика лекарственного препарата, маркировка (цветные макеты) и инструкция по медицинскому применению
1.3.1.	Краткая характеристика лекарственного препарат с датой последнего пересмотра
1.3.2.	Утвержденная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (для организаций-производителей стран СНГ), заверенная организацией-производителем
1.3.3.	Проект инструкции по медицинскому применению лекарственного средства
1.3.4.	Текст маркировки первичной и вторичной упаковок, этикеток, стикеров на государственном и русском языках
1.3.5.	Цветные макеты потребительских упаковок, этикеток, стикеров в электронном виде в формате jpeg в масштабе 1:1
1.4.	Информация об экспертах
1.4.1.	Информация об эксперте по качеству
1.4.2.	Информация об эксперте по доклиническим данным
1.4.3.	Информация об эксперте по клиническим данным
1.5.	Специальные требования к разным типам заявлений
1.6.	Оценка потенциальной опасности для окружающей среды (Приложение 1 к модулю)
1.6.1	Лекарственные препараты, содержащие или полученные из геномодифицированных организмов
1.7.	Информация относительно фармаконадзора заявителя в РК
1.7.1	<p>Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения должна включать следующие элементы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - доказательство того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении ответственное лицо за глобальный фармаконадзор; - контактные данные ответственного лица за глобальный фармаконадзор; - декларация, подписанная держателем регистрационного удостоверения о том, что он имеет систему фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по пострегистрационному контролю безопасности лекарственных средств; - ссылка на место (адрес), где хранится мастер-файл системы фармаконадзора.
1.7.2	Документ, подтверждающий, что заявитель имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо , ответственное за фармаконадзор на территории Республики Казахстан
	Модуль 2.
	Резюме ОТД
2.1.	Содержание модулей 2.3.4.5
2.2.	Введение в ОТД
2.3.	Общий отчет по качеству
2.4.	Обзор доклинических данных
2.5.	Обзор клинических данных
2.6.	Отчет доклинических данных

2.6.1.	Отчет фармакологических данных в текстовом формате
2.6.2.	Отчет фармакологических данных в виде таблиц
2.6.3.	Отчет фармакокинетических данных в текстовом формате
2.6.4.	Отчет фармакокинетических данных в виде таблиц
2.6.5.	Отчет токсикологических данных в текстовом формате
2.6.6.	Отчет токсикологических данных в виде таблиц
2.7.	Отчет клинических данных
2.7.1.	Отчет биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов
2.7.2.	Отчет исследований по клинической фармакологии
2.7.3.	Отчет по клинической эффективности
2.7.4.	Отчет по клинической безопасности
2.7.5.	Копия использованных литературных источников
2.7.6.	Короткие обзоры индивидуальных испытаний
	Модуль 3. Качество
3.1.	Содержание
3.2.	Основные данные
3.2.S	Лекарственная субстанция (для лекарственных препаратов, которые содержат более одного активного вещества, информация предоставляется в полном объеме относительно каждого из них) *
3.2.S .1.	Общая информация*
3.2.S .1.1.	Название*
3.2.S .1.2.	Структура*
3.2.S .1.3.	Общие свойства*
3.2.S .2.	Производство
3.2.S .2.1.	Производитель*
3.2.S .2.2.	Описание производственного процесса и его контроль
3.2.S .2.3.	Контроль исходных материалов
3.2.S .2.4.	Контроль критических этапов и промежуточной продукции
3.2.S .2.5.	Валидация процесса и/или его оценка
3.2.S .2.6.	Разработка производственного процесса
3.2.S .3.	Характеристика*
3.2.S .3.1.	Доказательство структуры и другие характеристики

3.2.S .3.2.	Примеси*
3.2.S .4.	Контроль активного вещества*
3.2.S .4.1.	Спецификация*
3.2.S .4.2.	Аналитические методики*
3.2.S .4.3.	Валидация аналитических методик
3.2.S .4.4.	Анализы серий*
3.2.S .4.5.	Обоснование спецификации
3.2.S .5.	Стандартные образцы или вещества
3.2.S .6.	Система упаковка/укупорка*
3.2.S .7.	Стабильность*
3.2.S .7.1.	Резюме относительно стабильности и выводы*
3.2.S .7.2.	Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности*
3.2.S .7.3.	Данные о стабильности*
3.2.P.	Лекарственный препарат
3.2.P .1.	Описание и состав лекарственного препарата
3.2.P .2.	Фармацевтическая разработка
3.2.P .2.1.	Составные вещества лекарственного препарата
3.2.P .2.1.1.	Лекарственная субстанция
3.2.P .2.1.2.	Вспомогательные вещества
3.2.P .2.2.	Лекарственный препарат
3.2.P .2.2.1.	Разработка состава
3.2.P .2.2.2.	Излишки
3.2.P .2.2.3.	Физико-химические и биологические свойства
3.2.P .2.3.	Разработка производственного процесса

3.2.P .2.4.	Система упаковка/укупорка
3.2.P .2.5.	Микробиологические характеристики
3.2.P .2.6.	Совместимость
3.2.P .3.	Производство
3.2.P .3.1.	Производитель (и)
3.2.P .3.2.	Состав на серию
3.2.P .3.3.	Описание производственного процесса и контроля процесса
3.2.P .3.4.	Контроль критических этапов и промежуточной продукции
3.2.P .3.5.	Валидация процесса и/или его оценка
3.2.P .4.	Контроль вспомогательных веществ
3.2.P .4.1.	Спецификации
3.2.P .4.2.	Аналитические методики
3.2.P .4.3.	Валидация аналитических методик
3.2.P .4.4.	Обоснование спецификаций
3.2.P .4.5.	Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения
3.2.P .4.6.	Новые вспомогательные вещества
3.2.P .5.	Контроль лекарственного препарата
3.2.P .5.1.	Спецификация (и)
3.2.P .5.2.	Аналитические методики
	Утвержденный нормативный документ по контролю качества и безопасности в электронном виде в формате doc (при перерегистрации дополнительно копию утвержденного в РК НД)
3.2.P .5.3.	Валидация аналитических методик
3.2.P .5.4.	Анализы серий
3.2.P .5.5.	Характеристика примесей

3.2.P .5.6.	Обоснования спецификации(й)
3.2.P .6.	Стандартные образцы и вещества
3.2.P .7.	Система упаковка/укупорка
3.2.P .8.	Стабильность
3.2.P .8.1.	Резюме и вывод о стабильности
3.2.P .8.2.	Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности
3.2.P .8.3.	Данные о стабильности
3.2.A.	Дополнения
3.2.A .1.	Технические средства и оборудование
3.2.A .2.	Оценка безопасности относительно посторонних микроорганизмов
3.2.A .3.	Новые вспомогательные вещества
3.2.R.	Региональная информация
3.3.	Копия использованных литературных источников
	Модуль 4. Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях
4.1.	Содержание
4.2.	Отчеты об исследовании
4.2.1.	Фармакология
4.2.1.1 .	Первичная фармакодинамика
4.2.1.2 .	Вторичная фармакодинамика
4.2.1.3 .	Фармакология безопасности
4.2.1.4 .	Фармакодинамические лекарственные взаимодействия
4.2.2.	Фармакокинетика
4.2.2.1 .	Аналитические методы и отчет относительно их валидации
4.2.2.2 .	Всасывание
4.2.2.3 .	Распределение
4.2.2.4 .	Метаболизм
4.2.2.5 .	Выведение

4.2.2.6	Фармакокинетические лекарственные взаимодействия (доклинические)
4.2.2.7	Другие фармакокинетические исследования
4.2.3.	Токсикология
4.2.3.1	Токсичность при введении однократной дозы
4.2.3.2	Токсичность при введении повторных доз
4.2.3.3	Генотоксичность (ин-витро; ин-виво, токсикокинетическую оценку)
4.2.3.4	Канцерогенность (долгосрочные исследования; краткосрочные или среднесрочные исследования)
4.2.3.5	Репродуктивная и онтогенетическая токсичность: способность к воспроизведению потомства и раннее эмбриональное развитие; развитие зародыша плода; внутриутробное и послеродовое развитие; исследования, в которых потомкам (растущие животные) давали определенную дозу и/или оценивали в дальнейшем.
4.2.3.6	Местная переносимость
4.2.3.7	Другие исследования токсичности: антигенность; иммунотоксичность; механические исследования; зависимость; метаболиты; примеси; другие.
4.3.	Копия использованных литературных источников
	Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях и (или) испытаниях
5.1.	Содержание
5.2.	Перечень всех клинических испытаний в виде таблиц
5.3.	Отчеты о клинических испытаниях
5.3.1.	Отчеты о биофармацевтических исследованиях: отчет исследований по биодоступности; отчет сравнительных исследований по биодоступности и биоэквивалентности; отчет по корреляции исследований ин-витро ин-виво; отчет по биоаналитическим и аналитическим методам;
5.3.2.	Отчеты исследований по фармакокинетике при использовании биоматериалов человека: отчет исследований связывания с белками; отчет исследований печеночного метаболизма и взаимодействий; отчет по исследованиям с использованием других биоматериалов человека.
5.3.3.	Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека: отчет исследований фармакокинетики у здоровых добровольцев и исследованию первичной переносимости; отчет исследований фармакокинетики у пациентов и исследованию первичной переносимости; отчет исследований внутреннего фактора фармакокинетических исследований; отчет исследований внешнего фактора фармакокинетических исследований; отчет исследований фармакокинетики в различных популяциях;
5.3.4.	Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека: отчет исследований фармакодинамики и фармакокинетики/фармакодинамики у здоровых добровольцев; отчет исследований фармакодинамики и фармакокинетики/фармакодинамики у пациентов;
5.3.5.	Отчеты об исследовании эффективности и безопасности: отчет контролируемых клинических исследований по заявленным показаниям; отчет неконтролируемых клинических исследований; отчеты анализа данных более чем одного исследования, включая любые формальные интегрированные анализы, метаанализы и перекрестные анализы; отчеты по другим исследованиям
5.3.6.	Отчеты о пострегистрационном опыте применения
5.3.7.	Образцы индивидуальных регистрационных форм и индивидуальные списки пациентов

* Минимальный объем сведений, который необходимо предоставлять в разделе 3.2.S.

Если отдельные части документации не включены в материалы, следует в соответствующем месте указать причину под соответствующим заглавием.

Для препаратов животного происхождения в разделе 3.2.S должна быть подана такая дополнительная информация: данные относительно вида, возраста, рациона животных, от которых получено сырье; данные о характере (категории) ткани, из которой получено сырье для производства лекарственного средства, с точки зрения его опасности относительно содержащего прионов; технологическая схема обработки сырья с указанием экстрагентов, температурного режима и т.п.; методы контроля исходного сырья, включая методы выявления прионов в конечном продукте (при необходимости).

Примечание. Приложение 3 составлено на основе документа: Rules governing medicinal product in the European Union, NTA, vol. 2B-CTD, 2001 (в случае использования других версий - привести соответствующую ссылку).

Приложение 4
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Требования к материалам регистрационного досье
(в формате общего технического документа)

I. Стандартные требования

1. Требования к материалам регистрационного досье, приведенных в Модуле 1 "Административная информация"

1.1. Содержание.

Необходимо предоставить полное содержание модулей 1-5 регистрационного досье, которое подается вместе с заявлением на проведение экспертизы лекарственного средства при государственной регистрации.

1.2. Заявление на проведение экспертизы лекарственного средства при государственной регистрации заполняется по утвержденной форме согласно приложению 1 к настоящему приказу. Все поля заполняются четко. При необходимости данные подтверждаются копиями соответствующих документов. Если в соответствии с законодательством страны производителя документ существует только в электронном виде (например, США), должна быть предоставлена распечатка со ссылкой на соответствующий официальный сайт, заверенная подписью/печатью заявителя.

1.3. Краткая характеристика лекарственного средства, маркировка и инструкция по медицинскому применению:

1.3.1. Копия краткой характеристики лекарственного средства/инструкции для медицинского применения (утвержденная в соответствии с нормативными требованиями страны заявителя/производителя с датой последнего пересмотра с переводом на русский язык).

1.3.2. Инструкция по медицинскому применению:

Заявитель должен предоставить предлагаемый текст инструкции по медицинскому применению, составленный в соответствии с требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств.

В инструкции по медицинскому применению лекарственного средства указывается наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан:

- принимающей, претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей;

- ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.

1.3.3. Цветные макеты потребительской (первичной и вторичной) упаковки:

Заявитель должен предоставить предлагаемый текст маркировки для первичной и вторичной упаковок, составленный согласно требованиям о маркировке лекарственных средств.

Образец и/или макеты первичной и вторичной упаковок, этикеток на данное лекарственное средство в масштабе 1:1.

1.4. Информация о независимых экспертах (по качеству, доклиническим и клиническим данным):

В Модуле 1 должна быть предоставлена информация, подписанная независимыми экспертами, включающая информацию об их образовании, специализации и профессиональном опыте. У экспертов должна быть соответствующая квалификация. Следует указать профессиональные отношения между экспертом и заявителем.

1.5. Специальные требования к разным типам заявлений: специальные требования к разным типам заявлений приведены ниже.

1.6. Оценка потенциальной опасности для окружающей среды (приложение 1 к модулю 1).

Информация о риске для окружающей среды предоставляется в виде приложения к Модулю 1 и включает:

- введение;

- копию письменного разрешения, выданного уполномоченным органом страны производителя, на преднамеренное высвобождение ГМО в окружающую среду при использовании в исследовательских целях;

- данные, включающие методы выявления и идентификации, а также уникальный код ГМО и любую дополнительную информацию о ГМО или лекарственном средстве, которая имеет значение при оценке риска для окружающей среды;

- отчет об оценке риска для окружающей среды, подготовленный на основании имеющейся информации;

- на основе вышеизложенной информации и оценке риска для окружающей среды предоставляется заключение, предлагающее соответствующую стратегию управления рисками исследуемого лекарственного средства, план мониторинга в пострегистрационный период и определение любой специальной информации, которая должна появиться в краткой характеристике лекарственного средства, маркировке и инструкции по медицинскому применению;

- соответствующие меры по информированию населения.

Приведенная информация должна быть заверена подписью автора с указанием даты, данных по его образованию, стажировке и профессиональному опыту. Необходимо указать профессиональные отношения между автором и заявителем.

2. Требования к материалам регистрационного досье, приведенных в Модуле 2 "Резюме Общего технического документа"

В этом модуле приводят резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических данных, предоставленных в Модулях 3, 4 и 5 регистрационного досье на лекарственное средство, а также в резюме независимых экспертов.

Предоставляются обобщенные фактические данные, включая материалы в виде таблиц. В этих отчетах предусматривают перекрестные ссылки на таблицы или на информацию, содержащуюся в основной документации, предоставленной в Модуле 3 (Химическая, фармацевтическая и биологическая информация о лекарственных средствах, содержащих химические и/или биологические активные вещества), Модули 4 (Отчеты о доклинических исследованиях) и Модули 5 (Отчеты о клинических испытаниях).

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

2.1. Общий смысл: в Модуле 2 предоставляют содержание научной документации, приведенной в Модулях 2-5.

2.2. Введение: должна быть предоставлена информация о фармакологической группе, механизме действия и предложенное клиническое применение лекарственного средства.

2.3. Общее резюме по качеству:

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

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

2.4. Обзор доклинических данных:

Необходимо привести обобщенную и критическую оценку доклинических исследований лекарственного средства на животных/*ин-витро*, а также обсуждение и обоснование стратегии исследования при необходимости отклонения от соответствующих требований.

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

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

Любое новое вспомогательное вещество подлежит отдельной оценке по безопасности.

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

2.5. Обзор клинических данных:

Обзор клинических данных должен содержать критический анализ клинических данных, которые включены в резюме и Модуль 5. Необходимо предоставить способ клинической разработки лекарственного средства, включая дизайн испытания, решения, принятые в отношении исследования, а также ход проведения исследований.

Необходимо предоставить краткий обзор данных клинических исследований, включая важные ограничивающие факторы, а также оценку риска/пользы, которая базируется на выводах клинических исследований, обосновать предложенную дозу и показания для применения, исходя из полученных

клинических данных по эффективности и безопасности, а также оценить, как с помощью краткой характеристики лекарственного средства и других подходов можно оптимизировать пользу и ограничить риски.

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

2.6. Резюме по доклиническим исследованиям:

Резюме доклинических данных нужно предоставлять на основе фактических результатов фармакологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, проведенных на животных/ин-витро, в текстовом формате и в виде таблиц в представленной ниже последовательности, с вводной частью:

- 2.6.1. Резюме фармакологических данных в текстовом формате.
- 2.6.2. Резюме фармакологических данных в виде таблиц.
- 2.6.3. Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате.
- 2.6.4. Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц.
- 2.6.5. Резюме токсикологических данных в текстовом формате.
- 2.6.6. Резюме токсикологических данных в виде таблиц.

2.7. Резюме клинических данных:

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

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

- 2.7.2. Резюме исследований по клинической фармакологии.
- 2.7.3. Резюме по клинической эффективности.
- 2.7.4. Резюме по клинической безопасности.
- 2.7.5. Копия использованных литературных источников.
- 2.7.6. Краткий обзор индивидуальных исследований.

3. Требования к материалам регистрационного досье, приведенных в Модуле 3: "Качество. Химическая, фармацевтическая и биологическая информация о лекарственных средствах, содержащих химические и/или биологические активные вещества".

3.1. Формат и предоставление: общая схема содержания Модуля 3.

3.2. Содержание: основные принципы и требования:

а) химические, фармацевтические и биологические данные, которые необходимо предоставлять, включают для активных веществ и готового лекарственного средства всю информацию о разработке, производственный процесс, характеристики и свойства, процедура и требования контроля качества, стабильность, а также описание состава и оформления готового лекарственного средства;

б) необходимо предоставить две основные составляющие информации об активном веществе и готовом лекарственном средстве соответственно;

в) в этом модуле дополнительно должна быть предоставлена подробная информация об исходных материалах и сырье, используемом при производстве активного вещества и вспомогательных веществ, входящих в состав готового лекарственного средства;

г) все методики и методы испытаний, используемые при производстве и контроле активного вещества и готового лекарственного средства, должны быть изложены четко и подробно, чтобы можно было воспроизвести их при проведении контрольных испытаний, по требованию уполномоченного органа. Все методы испытаний должны соответствовать современному научному уровню, а также быть валидированными. Следует предоставлять результаты исследований по валидации. Если используются методы испытаний, включенные в ГФРК (государственная фармакопея Республики Казахстан) или Европейской фармакопее, то это изложение необходимо заменить соответствующей ссылкой на монографию (и) и общий (ие) раздел (ы);

д) для всех веществ, препаратов и лекарственных форм, указанных в монографиях ГФРК или Европейской фармакопеи, необходимо делать ссылки на эти фармакопеи. Относительно веществ, которые не указаны в этих фармакопеях, должны предоставляться ссылки на другие национальные фармакопеи.

Однако, если материал, указанный в ГФРК или Европейской фармакопее, или в других национальных фармакопеях, получают способом, при котором могут возникать примеси, которые не контролируются по монографии фармакопеи, то необходимо указать эти примеси и их допустимое содержание, а также предоставить методику их определения. В случае если спецификация, включена в монографии ГФРК или Европейской фармакопеи или другой национальной фармакопеи, недостаточная для обеспечения качества субстанции, может потребоваться более подробная спецификация от держателя регистрационного удостоверения. Центр может проинформировать уполномоченные органы, ответственные за соответствующую фармакопею. Заявитель должен предоставить уполномоченным органам этой фармакопеи подробные сведения о выявленных недостатках и о дополнительно применяемых спецификациях.

Если методы анализа включены в ГФРК или Европейскую фармакопею, то нет необходимости приводить их полное изложение, достаточно в каждом разделе, в котором планировалось изложение этого метода, делать соответствующую ссылку на монографию (и) и общий (и) раздел (ы);

е) если исходные материалы и сырье, активные или вспомогательные вещества не описаны ни в ГФРК, ни в Европейской фармакопее, ни в других национальных фармакопеях, то может быть приемлемым ссылка на монографию фармакопеи другой страны. В таких случаях заявитель должен предоставить копию монографии вместе с валидацией аналитических методик, описанных в монографии, а также при необходимости перевод;

ж) если активное и/или вспомогательное вещество и исходный материал описаны в монографии Европейской фармакопеи, заявитель может предоставить сертификат соответствия Европейской фармакопеи в соответствующем пункте этого модуля. Считается, что сертификаты соответствия монографии Европейской фармакопеи заменяют существенные данные в соответствующих разделах, указанных в этом модуле. Производитель вещества должен подтвердить заявителю письменно, что производственный процесс не менялся со времени выдачи этого сертификата соответствия;

з) для хорошо изученных активных веществ производитель активного вещества или заявитель может подготовить следующие материалы:

подробное описание производственного процесса,

контроль качества в процессе производства и процессе валидации

(в виде отдельного документа, а производитель может подать их в виде мастер-файла на активное вещество (материалы регистрационного досье (DrugMasterFile)).

Однако в таком случае производитель активного вещества должен предоставить заявителю готового лекарственного средства все данные, которые могут ему понадобиться. Производитель должен предоставить заявителю письменное подтверждение, что он гарантирует соответствие между сериями (партиями), а также, что он не будет вносить изменения в производственный процесс или спецификации, не известив об этом заявителя. Документы и подробную информацию, сопровождающих заявление на внесение такого изменения, необходимо подавать в уполномоченные органы; эти документы и данные также предоставляются заявителю в тех разделах, где они касаются открытой части мастер-файла на активное вещество;

и) необходимо описать особые меры по передачи губчатой энцефалопатии животных (сырье, полученное от жвачных животных): на каждой стадии производственного процесса заявитель должен продемонстрировать соответствие использованных материалов, ссылаясь в частности на Руководство

по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных с лекарственными средствами. Подтвердить соответствие можно, ссылаясь на вышеуказанный документ, или предоставив сертификат соответствия конкретной монографии Европейской фармакопеи, или путем предоставления научных данных для обоснования этого соответствия;

й) следует предоставить информацию об оценке риска потенциального заражения посторонними агентами (независимо от того, имеют ли они вирусное происхождение или нет) согласно требованиям, изложенным в специальных международных руководствах, а также в общих монографиях и общих разделах ГФРК или Европейской фармакопеи;

к) необходимо описать специальные приборы и оборудование, которые могут применяться на любой стадии производственного процесса и этапе контроля лекарственного средства;

л) для устройств введения лекарственных средств необходимо предоставить CE-сертификат (подтверждение соответствия Директиве 93/42/ЕЕС " Медицинские приборы. Медицинское оборудование. Медицинские устройства").

3.2.S Активное вещество:

Общая информация относительно исходных материалов и сырья (3.2.S.1):

а) предоставляется информация о названии активного вещества, включая рекомендованную МНН, при наличии - фармакопейное название, указанное в ГФРК, Европейской фармакопее, и химическое наименование.

Предоставляется структурная формула, включая относительную и абсолютную стереохимию, молекулярная формула и относительная молекулярная масса. Для биотехнологических лекарственных средств, при необходимости необходимо предоставить схематическую последовательность аминокислот и относительную молекулярную массу.

Для биологических лекарственных средств необходимо предоставить перечень физико-химических и других важных свойств активного вещества, включая ее биологическую активность;

б) в контексте этого пункта исходными материалами считают все материалы, из которых производятся или экстрагируются активные вещества.

Для лекарственных средств биологического происхождения исходными материалами считают любое вещество биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь или плазму) человеческого или животного происхождения, биотехнологические клеточные компоненты (рекомбинантные или нереккомбинантные субстраты клетки, включая первичные клетки).

В контексте этого пункта лекарственным средством биологического происхождения считают все лекарственные средства, активное вещество

которых является биологическим веществом. Биологическое вещество - это вещество, которое производится или экстрагируется из биологического источника, для описания и определения качества которого необходимо предоставлять комбинацию физических, химических и биологических методов анализа вместе с описанием процесса производства и его контроля. Биологическими лекарственными средствами являются иммунологические лекарственные средства и лекарственные средства, являющиеся производными крови и плазмы; лекарственные средства, полученные с помощью биотехнологических методов (например, технологии рекомбинантной ДНК; контролируемой экспрессии генов, кодирующие биологически активные белки прокариот и эукариот, в том числе трансформированные клетки животных; методы получения гибридом и моноклональных антител и т.д.), а также препараты прогрессивной терапии.

Любые другие вещества, которые используют для производства или экстрагирования активного вещества, но из которых это активное вещество непосредственно не получают, а именно: реагенты, питательные среды, сыворотка зародыша, эмбриона, добавки и буферы, применяемые в препаративной хроматографии и т.д., считают исходными материалами.

3.2.S.2. Процесс производства активного вещества:

а) заявитель обязан предоставить описание производственного процесса активного вещества. Для адекватного описания процесса производства и его контроля, нужную информацию необходимо изложить в соответствии с требованиями, установленными настоящим Приказом;

б) все материалы, необходимые для производства активного вещества, нужно перечислять с указанием стадии производства, на которой используется каждый материал. Необходимо предоставить информацию о качестве и контроле этих материалов, а также информацию, которая доказывает, что все материалы соответствуют требованиям их предполагаемого использования. Необходимо перечислить исходные материалы (сырье), а также привести показатели их качества и методы контроля. Необходимо предоставить название и местонахождение производственных мощностей и указать обязанности каждого производителя, включая контрактные производства, а также информацию о каждой из запланированных производственных участков или лабораторий;

в) для биологических лекарственных средств установлены следующие дополнительные требования:

необходимо предоставить описание и документальное подтверждение происхождения и историю исходных материалов.

Относительно особых мер по предотвращению передачи губчатой энцефалопатии заявитель должен подтвердить, что активное вещество отвечает,

в частности, международным рекомендациям по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных с лекарственными средствами.

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

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

Если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то исходные вещества необходимо использовать только в том случае, когда при последующей обработке будет обеспечиваться удаление и/или инактивация данных посторонних микроорганизмов, и это должно быть доказано валидацией.

Там, где это возможно, производство вакцин должно основываться на системе посевных культур и известных банков клеток. При производстве бактериальных и вирусных вакцин характеристики возбудителя инфекции должны быть продемонстрированы на посевном материале. Кроме того, по живым вакцинам стабильность характеристики аттенуации (ослабления вирулентности патогенных микроорганизмов) должна быть продемонстрирована на посевном материале; если такого доказательства будет недостаточно, характеристики аттенуации также должны быть продемонстрированы на стадии производства.

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

Необходимо описать производственные помещения и оборудование;

г) в соответствующем порядке необходимо предоставить информацию о методах контроля и критериях приемлемости на каждой критической стадии, информацию о качестве и контроле промежуточных продуктов, а также о процессе валидации и/или его анализе;

г) если присутствия потенциально патогенных посторонних микроорганизмов избежать невозможно, то исходные вещества необходимо использовать только в тех случаях, когда последующая обработка обеспечивает их удаление и/или инактивацию, что приходится в соответствующем модуле, который касается оценки вирусной безопасности;

д) необходимо предусмотреть для активного вещества описание и обсуждение существенных изменений, внесенных в производственный процесс при разработке и/или замены производственного участка.

3.2.S.3. Описание характеристик активного вещества:

Необходимо предоставить данные о структуре и другие характеристики активного вещества.

Следует подтвердить структуру активного вещества, основываясь на современных физико-химических и/или иммунохимических и/или биологических методах, а также предоставить информацию о примесях.

3.2.S.4. Контроль активного вещества:

Необходимо предоставить подробную информацию о спецификациях, используемых для посерийного контроля активного вещества, обоснование выбора этих спецификаций, методов анализа и их валидации.

Необходимо предоставить результаты контроля отдельных серий, изготовленных на этапе разработки.

3.2.S.5. Стандартные образцы или материалы:

Необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и стандартные образцы. По возможности необходимо применять химические стандартные образцы и биологические стандартные материалы, описанные в ГФРК или Европейской фармакопее.

3.2.S.6. Система упаковки/укупорки:

Необходимо предоставить описание контейнера и системы упаковки/укупорки и спецификации ее компонентов. По возможности необходимо использовать упаковочные средства, которые соответствуют требованиям ГФУ или Европейской фармакопее.

3.2.S.7. Стабильность:

а) необходимо предоставить краткие сведения о типе проведенных исследований, использованные протоколы и полученные во время исследований результаты;

б) необходимо предоставить оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об аналитических методиках, которые используются для получения данных, и валидацию этих методик;

в) необходимо предоставить протокол исследования стабильности в пострегистрационный период и гарантии заявителя относительно стабильности.

3.2.P. Готовое лекарственное средство:

3.2.P.1. Описание и состав лекарственного средства:

Необходимо предоставить описание готового лекарственного средства и его состав. Информация должна включать описание лекарственной формы и состава

с перечнем всех компонентов готового лекарственного средства, их количества в пересчете на единицу дозы, действие компонентов:

активное вещество;

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

компоненты лекарственной формы, внешних оболочек лекарственных средств, попадающих в организм пациента при приеме внутрь или любым другим путем введения (твердые капсулы, мягкие капсулы, капсулы ректальные, таблетки покрытые оболочкой, таблетки покрытые пленочной оболочкой и т.п.);

эти сведения необходимо дополнить любыми существенными данными, касающимися типа контейнера и при необходимости способа его укупорки, вместе с подробной информацией об устройствах, с помощью которых будет использоваться или вводиться лекарственное средство и которые будут поставляться вместе с лекарственным средством.

Выражение "принятая терминология", которое используется при описании компонентов лекарственных средств, независимо от применения других положений, означает следующее:

для веществ, которые приводятся в ГФРК или Европейской фармакопее, или в других национальных фармакопеях - основное название, приведенное в заголовке соответствующей монографии, и ссылки на конкретную фармакопею;

для других веществ - МНН, рекомендованное ВОЗ, или при отсутствии такого, точное научное название, для веществ, не имеющих МНН или точного научного названия, приводят данные каким образом и из чего они получены, какие добавки в них вводились (при необходимости с соответствующими подробными деталями);

для красителей - соответствующий код "Е".

Для того, чтобы предоставить "количественный состав" активного вещества в готовых лекарственных средствах, необходимо в зависимости от рассматриваемой лекарственной формы указать массу или количество единиц биологической активности в расчете или на единицу дозы или на единицу массы или на единицу содержимого каждого активного вещества.

Если активные вещества представлены в виде соединений или производных, то необходимо предоставить их количественное выражение, указав их общую массу, а при необходимости - массу активной части молекулы.

Для лекарственных средств, содержащих активное вещество, которое впервые заявлено в составе лекарственного средства, количество активного вещества, являющегося солью или гидратом, необходимо всегда указывать в пересчете на массу активной части молекулы.

Для субстанции или активного вещества, которое нельзя определять химическим путем, указывают единицы биологической активности или, если таковые имеются, международные единицы биологической активности, установленные ВОЗ. Если международные единицы ВОЗ не установлено, то единицы биологической активности нужно выражать таким образом, чтобы предоставить точную информацию об активности субстанции или активного вещества, используя, где необходимо, единицы Европейской фармакопеи. По возможности должна быть указана биологическая активность на единицу массы.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка:

В этом разделе содержится информация об исследовании по разработке, проведенные с целью доказательства того, что лекарственная форма, состав, производственный процесс, система упаковки/укупорки контейнера, микробиологические свойства и инструкция для медицинского применения соответствует планируемому применению, указанному в материалах регистрационного досье заявителя.

Исследования, описанные в этом разделе, должны отличаться от посерийных контрольных испытаний, проводимых в соответствии со спецификациями. Необходимо определить и описать критические параметры состава и характеристики процесса, которые могут влиять на воспроизводимость серий, действие и качество лекарственного средства. При необходимости при предоставлении дополнительных подтверждающих данных необходимо ссылаться на соответствующие пункты Модуля 4 (отчеты о доклинических исследованиях) и Модуля 5 (отчеты о клинических испытаниях) материалов регистрационного досье:

а) необходимо обосновать совместимость активного вещества со вспомогательными веществами, а также основные физико-химические свойства активного вещества, которые могут повлиять на действие готового лекарственного средства, или совместимость разных активных веществ, друг с другом в случае комбинированных лекарственных средств;

б) необходимо обосновать выбор вспомогательных веществ, особенно в отношении их соответствующих функций и концентраций;

в) необходимо предоставить описание разработки готового лекарственного средства, учитывая предлагаемый путь введения и способ применения;

г) наличие любых избытков в составе должно быть обосновано;

д) необходимо указать и обосновать любые физико-химические и биологические свойства и любые параметры, касающиеся действия готового лекарственного средства;

е) необходимо предоставить информацию о выборе и оптимизации производственного процесса, а также о разногласиях между производственным

процессом, который использовали при изготовлении серий, задействованных в фазах клинических испытаний, и планируемым серийным процессом производства готового лекарственного средства;

ж) необходимо обосновать пригодность контейнера и системы укупорки, которая используется для хранения, перевозки и применения готового лекарственного средства. При этом может потребоваться описание потенциального взаимодействия между лекарственным средством и материалом контейнера;

з) как для нестерильных, так и для стерильных лекарственных средств необходимо предоставить и задокументировать микробиологические свойства лекарственной формы в соответствии с требованиями ГФРК или Европейской фармакопеи;

и) в целях подтверждения соответствующей дополнительной информации, которая содержится в маркировке по применению растворителя (ей) или дозатора, необходимо обосновать совместимость готового лекарственного средства с растворителем (ями), предназначенным (и) для разведения перед применением, или дозатором.

3.2.Р.3. Процесс производства лекарственного средства:

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

С этой целью оно должно включать, как минимум:

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

в случае непрерывного производственного процесса - описание мер, необходимых для обеспечения однородности готового лекарственного средства;

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

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

подробную производственную рецептуру (состав на серию).

Необходимо предоставить название, местонахождение производственных мощностей, указать обязанности каждого производителя, включая контрактных производителей, а также информацию о каждом производственном участке, участвующем в производстве и контроле качества;

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

Эти методики являются важными с точки зрения проверки соответствия лекарственного средства производственной рецептуре, особенно в тех случаях, когда заявитель предлагает аналитический метод контроля готового лекарственного средства, не включает количественного определения всех активных веществ (или всех вспомогательных веществ, которые должны соответствовать тем же требованиям, что и активные).

Это касается и случаев, когда контроль за качеством готового лекарственного средства зависит от контрольных испытаний в процессе производства, особенно в тех случаях, когда метод изготовления лекарственного средства существенно влияет на его качество;

в) необходимо предоставить описание, документацию и результаты исследований по валидации для критических стадий производства или критических методов количественного определения, используемых в производственном процессе.

3.2.P.4. Контроль вспомогательных веществ:

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

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

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

С целью соблюдения особых мер по предотвращению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных заявитель также должен подтвердить для вспомогательных веществ, что лекарственное средство производится в соответствии с "Руководством по минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных с лекарственными средствами".

Соответствие требованиям вышеупомянутого руководства можно подтвердить, предоставив сертификат соответствия конкретной монографии Европейской фармакопеи в отношении возбудителей губчатой энцефалопатии или научные данные, которые обосновывают это соответствие;

г) новые вспомогательные вещества:

Для вспомогательных веществ, используемых впервые в лекарственном средстве или которые применяются новым путем введения, необходимо предоставлять полное описание производства, свойств и контроля, со ссылкой на подтвержденные доклинические и клинические данные по безопасности. Эта информация должна быть оформлена так, как указано выше для активного вещества.

Необходимо предоставить подробную химическую, фармацевтическую и биологическую информацию. Эта информация должна быть оформлена так, как указано в Модуле 3 относительно активного вещества. Если существует вероятность значительного распада лекарственного средства в процессе его хранения, следует рассмотреть вопрос о проведении токсикологических исследований продуктов распада.

Информацию о новом вспомогательном веществе может быть предоставлена в виде отдельного документа.

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

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

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

3.2.P.5. Контроль готового лекарственного средства.

В серию готового лекарственного средства, контролируемого, относятся все единицы лекарственной формы, которые производили из одного количества сырья и подвергали одинаковой последовательности технологических операций и/или стерилизации, или в случае непрерывного производственного процесса все единицы готовой продукции, которые производили за определенный промежуток времени.

Максимально допустимое отклонение содержания активного вещества в готовом лекарственном средстве на дату его производства не должно превышать $\pm 5\%$, за исключением соответствующим образом обоснованных случаев.

Необходимо предоставить подробную информацию о спецификациях (при выпуске и в течение срока годности на основании проведенных испытаний стабильности) с обоснованием их выбора, методов анализа и их валидации.

3.2.P.6. Стандартные образцы и материалы:

Необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и стандартные образцы, используемые при контроле готового лекарственного средства, если о них не указано в разделе, касающемся активного вещества.

3.2.P.7. Система упаковки/укупорки:

Необходимо предоставить описание контейнера и укупорочные системы, включая материалы, из которых произведен каждый компонент первичной упаковки, а также их спецификации. Спецификации должны включать описание и методы контроля. При необходимости должна предоставляться информация о нефармакопейных методах (включая их валидацию).

Для нефункциональных внешних упаковочных материалов предоставляется только краткое описание. Для функциональных компонентов вторичной упаковки предоставляется дополнительная информация.

3.2.P.8. Стабильность готового лекарственного средства:

а) необходимо предоставить краткое резюме о видах проведенных исследований, использованные протоколы и полученные во время исследований результаты;

б) необходимо предоставить оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об аналитических методиках, которые используются для получения данных, и валидацию этих методик.

Для вакцин при необходимости нужно предоставить информацию о кумулятивной стабильности;

в) необходимо предоставить протокол по изучению стабильности в пострегистрационный период и гарантии заявителя относительно стабильности.

4. Требования к материалам регистрационного досье, приведенным в Модуле 4 "Отчеты о доклинических исследованиях"

4.1. Общий план Модуля 4: содержание.

4.2. Отчеты об исследовании.

Особое внимание необходимо обратить на следующее - материалы регистрационного досье о фармакологических и токсикологических испытаний должны определять:

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

б) фармакологические свойства лекарственного средства по качественным и количественным показателям, по предложенному клиническому применению. Все результаты должны быть достоверными и иметь общее применение. При планировании экспериментальных исследований и оценке полученных данных

необходимо использовать методы математической и статистической обработки результатов.

Кроме того, в материалах регистрационного досье необходимо предоставить информацию о терапевтическом и токсикологическом потенциале лекарственного средства.

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

В материалах регистрационного досье по программе исследования необходимо учитывать, что:

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

также необходимо рассмотреть вопрос целесообразности проведения исследований репродуктивной функции, эмбриональной/фетальной и перинатальной токсичности и возможного мутагенного и канцерогенного действия. Если причиной токсичности является не активное вещество, а другие вещества, то можно не проводить исследования, при условии, что результатами валидации подтверждено, что эти компоненты из лекарственного средства удалены.

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

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

4.2.1. Фармакология:

В материалах регистрационного досье по фармакологическим исследованиям необходимо осветить два различных подхода:

во-первых, фармакодинамическая активность лекарственного средства, предлагаемого к терапевтическому применению, должна быть соответствующим образом исследованной и описанной. По возможности должны использоваться признанные и валидированные методики исследования как ин-виво, так и ин-витро. Описание новых экспериментальных методик должно быть достаточно подробным, чтобы обеспечить их воспроизводимость. Результаты нужно предоставлять по количественным показателям, например, кривыми доза-эффект и/или время-эффект. Результаты должны сопоставляться с данными,

характеризующими вещество или вещества с аналогичным терапевтическим действием. Отсутствие сравнительных исследований должно быть обоснованным ;

во-вторых, данные об основных фармакологических свойствах активного вещества, с указанием его побочных действий на основные функции физиологических систем организма. Если дозы лекарственного средства, вызывающие негативные побочные реакции, близкие к дозам, рекомендованным для медицинского применения, эти исследования должны быть углубленными.

Если экспериментальные методы не являются стандартными, они должны быть достаточно подробно описанными, чтобы иметь возможность их воспроизведения и подтверждения их достоверности. Результаты эксперимента должны быть четко изложенными и доказана их статистическую достоверность. Любые количественные изменения реакций, возникших в ответ на повторное введение активного вещества, должны быть исследованы.

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

4.2.2. Фармакокинетика.

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

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

Информация о распределении и выведении из организма является необходимой во всех случаях, когда такие данные являются обязательными для определения доз для человека, и относительно химиотерапевтических лекарственных средств (антибиотиков и др.) и веществ, использование которых зависит от их нефармакодинамических эффектов (например, многочисленные диагностические средства и др.).

Можно также провести исследования ин-витро, преимуществом которых является использование тест-систем человеческого происхождения и сравнения с тест-системами животного происхождения (т.е. связывание с белками, метаболизм, взаимодействие между лекарственными средствами).

В материалах регистрационного досье необходимо обязательно предоставлять информацию фармакокинетических исследований фармакологически активных веществ. При использовании новых фиксированных комбинаций известных активных веществ, которые уже были исследованы в соответствии с положениями настоящего Приказа информация по фармакокинетическим исследованиям может отсутствовать, если такое решение обосновано результатами исследований токсичности и экспериментальных терапевтических испытаний.

Дизайн фармакокинетических исследований должен обеспечивать сравнение данных для животных и человека и экстраполяцию на человека результатов, полученных для животных.

4.2.3. Токсикология:

а) токсичность при однократном введении.

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

б) токсичность при повторных (многократных) введениях.

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

В материалах регистрационного досье желательно приводить информацию двух исследований - краткосрочного, продолжительностью 2-4 недели и долгосрочного. Продолжительность последнего зависит от продолжительности клинического применения лекарственного средства. Его целью является экспериментальное определение и описание потенциальных побочных реакций, которые должны быть учтены при проведении клинических испытаний;

в) генотоксичность.

В материалах регистрационного досье приводится информация мутагенного и кластогенного потенциала, целью которой является выявление нарушений, которые может вызвать активное вещество в генетическом материале отдельного

организма или в клетках. Мутагенные вещества опасны для здоровья человека, поскольку действие мутагена вызывает мутации в половых клетках и возникновение наследственных нарушений, а также в соматических клетках, что может приводить к развитию злокачественных новообразований. Эти исследования являются обязательными для всех новых активных веществ;

г) канцерогенность.

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

лекарственное средство предназначено для длительного непрерывного или периодического (с перерывами) применения в течение всей жизни больного;

при проведении токсикологических исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного средства выявлены изменения, вызывающие беспокойство по поводу их канцерогенного потенциала;

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

Нет необходимости проводить такие исследования с безусловно генотоксичными соединениями, поскольку считается, что они являются канцерогенами, представляющими опасность для людей. Если такое лекарственное средство предназначается для длительного (хронического) лечения больных, возможно, потребуется проведение долговременного исследования для выявления раннего онкогенного эффекта. Нет необходимости проводить такие исследования с безусловно генотоксическими соединениями, поскольку считается, что они являются канцерогенами и представляют опасность для человека;

д) репродуктивная токсичность и токсическое влияние на развитие потомства

В материалах регистрационного досье приводится информация по исследованию возможных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, а также негативного влияния на потомство, которые осуществляются с помощью соответствующих испытаний. Они включают исследования влияния на репродуктивную функцию половозрелых самцов и самок, исследования токсического и тератогенного влияния на потомство на всех стадиях развития от зачатия до половой зрелости, а также латентных эффектов, когда исследуемое лекарственное средство применялось для лечения беременных самок.

Отсутствие подобных исследований в материалах регистрационного досье должно быть соответствующим образом обосновано.

В материалах регистрационного досье приводится информация. В зависимости от показаний к применению лекарственного средства может потребоваться проведение дополнительных исследований (развития потомства), когда обосновано введение лекарственного средства неполовозрелым животным.

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

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

е) местная переносимость.

Материалы регистрационного досье по доклиническим исследованиям должны содержать информацию о местной переносимости, целью которой является изучение и определение местного действия лекарственного средства (активных и вспомогательных веществ) на ткани организма в тех участках, которые могут контактировать с лекарственным средством, в результате его введения при клиническом применении.

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

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

Информация о дизайне исследования местной переносимости (выбор видов животных, продолжительности, частоты, способа введения, дозы) должна

содержать задачи исследования и рекомендуемые условия клинического применения лекарственного средства. При необходимости приводят информацию о проведенных исследованиях обратимости местных повреждений.

Информацию по исследованиям на животных можно заменить данными испытаний с использованием валидизированных методов ин-витро, если результаты исследований имеют сопоставимое качество и позволяют определить соотношение польза/риск.

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

5. Требования к материалам регистрационного досье, приведенных в Модуле 5 "Отчеты о клинических испытаниях"

5.1. Модуль 5: содержание.

5.2. Перечень всех клинических испытаний в виде таблиц:

Особое внимание необходимо обратить на наличие в материалах регистрационного досье информации следующей информации.

а) Клиническая информация, которую необходимо предоставить, должна позволить сформировать достаточно обоснованные и достоверные с научной точки зрения выводы относительно эффективности и безопасности лекарственного средства. Итак, важным требованием является то, что обнаружению подлежат результаты всех клинических испытаний как благоприятные, так и неблагоприятные\отрицательные;

б) клиническим испытанием всегда должны предшествовать соответствующие фармакологические и токсикологические исследования, проведенные на животных, информация о которых приведена в Модуле 4 материалов регистрационного досье. Исследователь должен ознакомиться с выводами, сделанными по результатам фармакологических и токсикологических исследований, и поэтому заявитель должен предоставить, по крайней мере, брошюру исследователя, в которую должна войти вся соответствующая информация, известная на дату начала клинических испытаний, включая химические, фармакологические и биологические данные, результаты токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных, а также результаты предыдущих клинических испытаний, предоставляющих адекватные данные для обоснования характера, масштаба и продолжительности планируемого исследования; полные отчеты о фармакологических и токсикологических исследованиях должны предоставляться по требованию. Относительно материалов человеческого или животного происхождения, должны быть задействованы все имеющиеся

средства по обеспечению безопасности в связи с возможным распространением возбудителей инфекции до начала исследования;

с) держатели регистрационного удостоверения должны обеспечить, чтобы основная документация клинического исследования (в том числе индивидуальные регистрационные формы) сохранялась у владельцев полученных результатов, за исключением медицинских карт стационарных/амбулаторных больных (пациентов): по крайней мере, в течение пятнадцати лет после завершения или прекращения исследования или, по крайней мере, в течение двух лет после формального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного средства. Медицинские карты стационарных/амбулаторных больных (пациентов) должны храниться в соответствующих условиях и в течение срока, предусмотренного действующим законодательством и в соответствии с максимальным периодом времени, разрешенным клиникой, институтом или учреждением частной практики. Документы могут храниться в течение более длительного времени, если этого требуют соответствующие регламентирующие правила или по соглашению со спонсором исследования. Уведомление клиники, института или учреждения частной практики о том, что больше нет необходимости хранить документы, является обязанностью спонсора исследования. Спонсор исследования или другой собственник/владелец данных должен хранить всю другую документацию, имеющую отношение к исследованиям, в течение всего периода времени, в течение которого лекарственное средство имеет разрешение на продажу. Эта документация включает: протокол, содержащий обоснование, цели, статистический дизайн и методологию исследования с условиями его проведения, организацию/управление, подробную информацию об исследуемом лекарственном средстве, использованном стандарте/препарате сравнения и/или плацебо; стандартные операционные процедуры; все письменные отзывы по протоколу и процедурам; брошюру исследователя; индивидуальную регистрационную форму по каждому субъекту исследования; итоговый отчет; сертификат о прохождении аудита, если таковой имеется. Заключительный отчет должен храниться спонсором исследования или последующим держателем регистрационного удостоверения в течение пяти лет после окончания действия регистрационного удостоверения лекарственного средства. Держатель регистрационного удостоверения должен принять дополнительные меры по архивированию документации в соответствии положениями надлежащей клинической практики и внедрению подробных руководств/рекомендаций. Информация о любом изменении права собственности в отношении имеющихся данных должна быть соответственно оформленной; все данные и документы должны предоставляться по требованию соответствующих уполномоченных органов.

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

сертификат о прохождении аудита (если такой проводился);

список исследователей;

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

указать, где проводилось исследование, предоставить информацию относительно каждого отдельного пациента, включая индивидуальные регистрационные формы;

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

е) полная документация по описанию клинического исследования, о котором говорилось выше, может предоставляться по требованию. Полная документация должна быть предоставлена по требованию.

В материалах регистрационного досье должна быть отражена мысль исследователя на основе экспериментальных доказательств о безопасности лекарственного средства при обычных условиях его применения, его переносимость, эффективность, какая-либо полезная информация относительно показаний для применения и противопоказаний, дозировок, продолжительности терапии, а также по особым мерам предосторожности, которые необходимо принять во время лечения и при появлении клинических симптомов передозировки. В отчете о результатах многоцентрового исследования, который приводится в материалах регистрационного досье, ответственный исследователь в своих выводах должен выразить мнение о безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства во время многоцентрового исследования;

ж) клинические наблюдения по каждому исследованию должны быть обобщенными с указанием: количества и пола пациентов, получивших лечение; отбора и распределения по возрасту пациентов в исследуемых и контрольных группах; количества пациентов, досрочно выбывших из исследования, и причин, по которым это произошло; если контролируемые исследования проводились при указанных выше условиях, указать, что происходило с участниками контрольной группой (не получали лечения, получали плацебо, получали другое лекарственное средство с известным действием, получали другой вид лечения без применения лекарственных средств);

частоты наблюдавшихся побочных реакций;

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

параметров или критериев оценки эффективности и полученных результатов; статистической оценки результатов, если этого требует дизайн исследования, и использованные переменные факторы;

з) В материалах регистрационного досье должна отображаться информация по наблюдению исследователя о: любых признаках привыкания, зависимости или трудностей у пациентов, возникающих при отмене лекарственного средства; любых взаимодействия, имевших место при одновременном введении с другими лекарственными средствами; критериях, определяющих необходимость исключения некоторых пациентов из исследования; фатальных случаях во время исследования или в период последующего наблюдения.

Информация о новой комбинации активных веществ должна быть идентичной данным о новом лекарственном средстве и в него необходимо включать обоснование безопасности и эффективности комбинации.

В случае полного или частичного отсутствия вышеуказанных данных в материалах регистрационного досье необходимо предоставить объяснение причины. Если при проведении клинических исследований будут получены неожиданные результаты, необходимо провести дополнительные доклинические токсикологические и фармакологические исследования и сделать обзор полученных результатов. Если лекарственное средство предназначено для длительного применения, в материалах регистрационного досье необходимо предоставить описание любых изменений фармакологического действия в результате многократного применения лекарственного средства, а также необходимо обосновать выбор дозировок для длительного применения.

5.3. Отчеты о клинических испытаниях.

5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях.

К материалам регистрационного досье необходимо предоставить отчеты об исследовании биодоступности, сравнительной биодоступности, биоэквивалентности, корреляции ин-витро – ин-виво и описание биоаналитических и аналитических методик. Кроме того, при необходимости демонстрации биоэквивалентности лекарственных средств должна быть приведена информация о проведенной оценке их биодоступности.

В случае применения процедуры биоэкви-вер к материалам регистрационного досье необходимо предоставить отчет о проведении исследований ин-витро. Оценка и проведение исследований биоэквивалентности или обоснование его не

проведения должны быть предоставлены в соответствии с требованиями настоящего приказа.

5.3.2. Отчеты, которые касаются исследований фармакокинетики, при использовании биоматериалов человеческого происхождения. К биоматериалам человеческого происхождения относят белки, клетки, ткани и связанные с ними материалы, полученные от человека, которые используются при проведении исследований ин-витро или ин-виво для оценки фармакокинетических свойств активных веществ. В материалах регистрационного досье необходимо предоставить отчеты об исследовании связывания с белками плазмы, метаболизма в печени и взаимодействия активного вещества, а также исследования с использованием других биоматериалов человеческого происхождения.

5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека:

а) в материалах регистрационного досье необходимо описать следующие фармакокинетические характеристики: абсорбция (скорость и степень); распределение; метаболизм; выведение. Необходимо предоставить информацию относительно описания клинически важных характеристик, включая значение кинетических данных при определении схемы приема лекарственного средства для пациентов из групп риска, и различий между человеком и видами животных, использованных при проведении доклинических исследований. В материалах регистрационного досье кроме информации о стандартных фармакокинетических исследованиях с использованием значительного количества образцов при фармакокинетических анализах в популяции, основанных на разреженном отборе проб во время клинических исследований, также может приводиться информация о влиянии внутренних и внешних факторов на вариабельность взаимосвязи между дозой и фармакокинетическим ответом\реакцией. Необходимо предоставить отчеты об исследовании фармакокинетики и первые исследования переносимости лекарственного средства здоровыми добровольцами и пациентами, отчеты об изучении фармакокинетики с целью оценки влияния внутренних и внешних факторов, а также отчеты о фармакокинетических исследованиях в популяции;

б) если лекарственное средство обычно применяется вместе с другими лекарственными средствами, в материалах регистрационного досье должно быть предоставлено описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия. Необходимо предоставить информацию по изучению фармакокинетического взаимодействия активного вещества с другими лекарственными средствами или веществами.

5.3.4. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека:

а) в материалах регистрационного досье необходимо подтвердить корреляцию фармакодинамического действия и эффективности, включая: взаимосвязь доза - отзыв и ее развитие во времени; обоснование дозировок и способов введения; механизм действия, если возможно. Необходимо предоставить описание фармакодинамического действия, не связанного с эффективностью. Информация о демонстрации фармакодинамического действия у человека сама по себе недостаточна для того, чтобы сделать выводы относительно какой-либо конкретного потенциального терапевтического действия;

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

5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности.

5.3.5.1. Отчеты о контролируемых клинических исследованиях относительно подтверждения заявленных показаний для применения. Информация должна быть предоставлена по проведенным клиническим исследованиям, которые по возможности должны быть рандомизированными "контролируемыми клиническими исследованиями", где исследуемое лекарственное средство сравнивается с плацебо и (или) известным лекарственным средством известной терапевтической эффективности, использование любого другого дизайна исследования необходимо обосновать. Информация о лечении контрольных групп будет разной в каждом конкретном случае и будет зависеть от этических норм и области терапии, поэтому в отдельных случаях, возможно, будет приводиться информация о сравнении эффективности нового лекарственного средства с эффективностью известного лекарственного средства известной терапевтической эффективности, чем с эффектом плацебо. При предоставлении оценки необходимо применять меры, позволяющие избежать необъективности, включая методы рандомизации и слепого контроля. Протокол исследования, содержащийся в материалах регистрационного досье, должен включать описание использованных статистических методов, число пациентов и причины для их включения (включая расчеты статистической мощности исследований), примененный уровень значимости и описание статистической единицы. Мерах, приняты во избежание необъективной оценки, особенно методы рандомизации, должны быть соответственно обоснованы и документированы. Информация о включении большого количества пациентов для участия в исследовании не

должна считаться равноценной заменой соответствующим образом контролируемому исследованию. При проведении анализа данных по безопасности необходимо уделить внимание обстоятельствам, которые привели к изменению дозы или необходимости сопутствующего применения другого лекарственного средства, серьезных побочных реакциях, реакциях, которые стали причиной исключения из участия в исследовании и привели к смерти. Необходимо идентифицировать пациентов или группы пациентов исследования с повышенной степенью риска и обратить особое внимание на потенциально уязвимые группы, количество которых может быть небольшим, например, дети, беременные, люди пожилого возраста со слабым здоровьем, люди со значительными нарушениями обмена веществ или экскреции и др. Необходимо уделить внимание значению оценки безопасности для возможных видов применения лекарственного средства.

5.3.5.2. Отчеты о неконтролируемых клинических исследованиях, отчеты об анализах данных по нескольким исследованиям и отчеты о других клинических исследованиях. Эти отчеты необходимо предоставить к материалам регистрационного досье.

5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения. Если лекарственное средство уже зарегистрировано в других странах, в материалах регистрационного досье необходимо предоставить информацию о побочных реакциях на рассматриваемое лекарственное средство и лекарственные средства с тем же активным веществом, по возможности, в сравнении с показателями их применения.

5.3.7. Образцы индивидуальных регистрационных форм и индивидуальные списки пациентов. К материалам регистрационного досье прилагаются образцы индивидуальных регистрационных форм и списки пациентов с сохранением конфиденциальности персональных данных пациентов данного исследования.

II. Требования к регистрационному досье для генериков

Модуль 1

- В модуле 1.5.2 заявитель должен представить краткую информацию (до 5 страниц), в которой резюмируются обоснования и факты, используемые для того, чтобы показать, что препарат, для регистрации которого подается заявление, является:

- "генериком" рефернс-препарата; данное резюме должно содержать информацию о препарате, количественном и качественном составе с точки зрения активного вещества, лекарственной формы и профиле его безопасности/эффективности активного вещества по сравнению с активным веществом рефернс-препарата, а также, при необходимости, и сведения о биологической доступности и биоэквивалентности данного препарата;

- В определенных случаях, может потребоваться План управления рисками.

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

Модуль 2

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

- резюме примесей, содержащихся в партиях активного вещества (и в соответствующих случаях продуктов разложения, образующихся при хранении) для препарата, который подлежит продаже;

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

- дополнение к опубликованной литературе, имеющей отношение к активному веществу и настоящему заявлению; настоящее требование может применяться к статьям в журналах, занимающихся "экспертной оценкой";

- каждому пункту в Краткой характеристике лекарственного препарата, ранее не известный или вытекающий из свойств препарата и/или его терапевтической группы, следует обсудить в обзорах/резюме доклинических и клинических данных и подкрепить доказательствами из опубликованной литературы и/или из результатов дополнительных исследований;

- при использовании различных солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных активного вещества референс-препарата, следует представить дополнительную информацию, доказывающую, что профили безопасности и/или эффективности заявленного препарата не отличается от подобных профилей референс-препарата.

Модуль 3

Следует представить Модуль 3 полностью.

Модули 4 и 5

Результаты исследований биоэквивалентности, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включить в раздел 5.3.1.

При использовании различных солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных активного вещества референс-препарата, следует представить дополнительную информацию, доказывающую, что профили безопасности и/или эффективности заявленного препарата не отличается от подобных профилей референс-препарата в соответствии со структурой общей технической документацией.

Результаты доклинических, клинических исследований генерика, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включать в соответствующие разделы модулей 4 и 5.

Вспомогательные вещества, допустимые пределы их содержания
в лекарственных препаратах и информация, которая должна отражаться
в инструкции по медицинскому применению

№ п/п	Наименование вспомогательных веществ	Путь введения	Допустимые пределы содержания вспомогательных веществ	Информация, которая должна быть отражена в инструкции по медицинскому применению	Комментарии**
1	2	3	4	5	6
1.	Апротинин	Местное	*	Гиперчувствительность или серьезная аллергическая реакция	
2.	Арахисовое масло	Местное, пероральное, парентеральное	*	Противопоказаны лицам с аллергической реакцией на орехи или сою	Очищенное арахисовое масло может содержать белок
3.	Аспартам (E951)	Пероральное	*	Содержит фенилаланин, противопоказан людям с фенилкетонурией	Может нанести вред лицам с фенилкетонурией
4.	Азокрасители: 1) E 102 Тартразин 2) E 110 Желтый закат (FCF) 3) E 122 Азорубин, Кармоизин 4) E 124 Понсо 4R (пунцовый 4R), Кошениль красная А 5) E 151 Бриллиантовый черный BN, черный PN	Пероральное	*	Аллергические реакции	E 102, E 110, E 122 - запрещены к применению в лекарственных препаратах для детей
5.	Эритрозин (E127)	Пероральное	0 - 0,1 мг/кг	препарат нельзя назначать и применять пациентам с патологией щитовидной железы	запрещен к применению в лекарственных препаратах для детей.
6.	Перуанский бальзам	Местное	*	Возможны кожные реакции	
7.	Бензалкония хлорид	Офтальмологические лекарственные формы	*	Возможны ириты; избегать контакта с мягкими контактными линзами; удалить контактные линзы перед применением и выждать не менее 15	Бензалкония хлорид обесцвечивает

				минут после закапывания препарата ; не применяется у детей до 8 лет	мягкие контактные линзы
		Местное	*	Кожные реакции	
		Ингаляционное	10 мкг/в 1 дозе	Бронхоспазм	
8.	Кислота бензойная и бензоаты: 1) E210 кислота бензойная 2) E211 натрия бензоат 3) E212 калия бензоат	Местное	*	Раздражения кожи, глаз и слизистых оболочек	
		Парентеральное	*	Противопоказано новорожденным детям	Высокий риск развития желтухи у новорожденных
9.	Бензиловый спирт	Парентеральное	При дозе менее 90 мг/кг/сут	Противопоказано недоношенным, новорожденным и детям до 3 лет; побочное действие - анафилактикоидные реакции; количество бензилового спирта в препарате (мг/мл)	Возможны случаи токсических и аллергических реакций у детей до 3 лет
			При дозе 90 мг/кг/сут	Противопоказано недоношенным, новорожденным и детям до 3 лет; при применении бензилового спирта в дозах 90 мг/кг/сут и выше повышается риск фатальных токсических реакций	
10.	Масло бергамота Бергаптен	Местное	*	Повышается чувствительность к УФ-лучам (как к натуральным так и искусственным лучам)	Не должен использоваться при наличии бергаптена в масле
11.	Бронопол	Местное	*	Местные кожные реакции (контактные дерматиты)	
12.	Бутилгидроксианизол E320	Местное	*	Местные кожные реакции (контактные дерматиты), раздражения глаз и слизистых оболочек	
	Бутилгидрокситолуол E321	Местное	*	Местные кожные реакции (контактные	

13				дерматиты), раздражения глаз и слизистых оболочек	
14	Масло касторовое полиэтокселированное; масло касторовое полиэтокселированное гидрогенизированное	Парентеральное	*	Серьезные аллергические реакции	
		Пероральное	*	Нарушения желудочно-кишечного тракта и диарея	
		Местное	*	Кожные реакции	
15	Спирт цетостеариловый; спирт цетиловый	Местное	*	Местные кожные реакции (контактные дерматиты)	
16	Хлоркрезол	Местное Парентеральное	*	Аллергические реакции	
17	Диметилсульфоксид	Местное	*	Раздражения кожи	
18	Этанол	Пероральное и парентеральное	Содержание этанола в разовой дозе менее 100 мг	Препарат содержит низкий уровень этанола	Содержащие этанола, менее 100 мг в разовой дозе
			от 100 мг до 3 г этанола в разовой дозе	Противопоказано: для лиц страдающих алкоголизмом, эпилепсией, детям, беременным и кормящим женщинам, больным с заболеваниями печени	
		Пероральное и парентеральное	3 г в разовой дозе препарата	Противопоказано: для лиц страдающих алкоголизмом, эпилепсией, детям, беременным и кормящим женщинам и больным с заболеваниями печени; влияет на способность управления транспортными средствами или опасными механизмами; влияет и изменяет действия других лекарств	Количество этилового спирта в этих лекарственных препаратах может влиять и изменять действия других лекарств
		Местное	*	Возможны случаи местных кожных реакций (контактные дерматиты)	

19

Формальдегид

Пероральное

*

Нарушения

				желудочно-кишечного тракта и диарея	
20	Фруктоза	Пероральное	*	Перед назначением препаратов следует установить переносимость фруктозы; противопоказано больным с наследственной непереносимостью фруктозы	
		Парентеральное	5 г	Количество фруктозы в г в разовой дозе препарата; не назначать пациентам с сахарным диабетом	
		Жидкие лекарственные формы для приема внутрь, таблетки жевательные	*	Наносят вред зубам	При длительном использовании в течение двух или более недель
21	Галактоза	Парентеральное	*	Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью галактозы, галактоземией	
		Пероральное	*	Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью галактозы, галактоземией или мальабсорбцией глюкозогалактозы	
		Пероральное Парентеральное	5 г	Количество галактозы в г в разовой дозе препарата; осторожно назначать больным с сахарным диабетом	
		Пероральное	*	Противопоказано лицам с мальабсорбцией глюкозы-галактозы	
			5 г	Количество глюкозы в г в разовой дозе препарата;	

22	Глюкоза	Пероральное Парентеральное		осторожно назначать больным с сахарным диабетом	
		Растворы для приема внутри Сосательные жевательные таблетки	*	Оказывает повреждающее действие на зубы	Данная информация должны быть включена в инструкцию, при длительном применении (две и более недель)
23	Глицерол	Пероральное	10 г/в 1 дозе	Побочные реакции: головная боль, нарушения желудочно-кишечного тракта, диарея	
		Ректальное	1 г	Послабляющее действие	
24	Гепарин (в качестве вспомогательного вещества)	Парентеральное	*	Аллергические реакции, снижение свертываемости крови: противопоказано лицам с аллергической реакцией на гепарин	
25	С и р о п гидрогенизированной глюкозы (или мальтит жидкий)	Пероральное	*	Противопоказано л и ц а м с наследственной непереносимостью фруктозы	
			10 г	Умеренное послабляющее действие; указывается калорийность гидрогенизированной глюкозы - 2,3 ккал/г	
26	Сахар инвертный	Пероральное		Противопоказано л и ц а м с наследственной непереносимостью фруктозы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы	
		Растворы для приема внутри; сосательные	5 г	Количество глюкозы и фруктозы в г в разовой дозе препарата; осторожно назначать больным с сахарным диабетом	
			*		

		жевательные таблетки		Оказывает повреждающее действие на зубы	При длительном применении (две и более недели)
27	Лактит Е 966	Пероральное	*	Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, галактозы, галактоземией или мальабсорбцией глюкозы-галактозы	
			10 г	Умеренное послабляющее действие; указывается калорийность лактита - 2,3 ккал/г	
28	Лактоза	Пероральное	*	Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Ларр-лактазы , мальабсорбцией глюкозы-галактозы	
			5 г	Указывается количество лактозы в г в разовой дозе препарата; осторожно назначать больным с сахарным диабетом	
29	Ланолин (Шерстяной жир)	Местное	*	Местные кожные реакции (контактный дерматит)	
30	Е 965 Мальтит; Е 953 Изомальтитол; Мальтит жидкий (сироп гидрогенизированной глюкозы)	Пероральное	*	Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью фруктозы	
			10 г	Умеренное послабляющее действие; указывается калорийность гидрогенизированной глюкозы - 2,3 ккал/г	
31	Маннитол (маннит) Е421	Пероральное	10 г	Умеренное послабляющее действие	
	Органические соединения ртути:	Офтальмологические лекарственные формы	*	Аллергические реакции	

32	1) тиомерсал 2) фенилртути нитрат 3) фенилртути ацетат 4) фенилртути борат	Местное	*	Местные кожные реакции (контактный дерматит), нарушение пигментации кожи	
		Парентеральное	*	Аллергические реакции	
33	Парагидроксibenзоаты и их эфиры: 1) этилпарагидроксibenзоат (E 214) 2) пропилпарагидроксibenзоат (E 216) 3) н а т р и я пропилпарагидроксibenзоат (E 217) 4) метилпарагидроксibenзоат (E 218) 5) н а т р и я метилпарагидроксibenзоат (E 219)	Пероральное; офтальмологические лекарственные формы; местное	*	Аллергические реакции замедленного типа	
		Парентеральное; ингаляционное	*	Аллергические реакции замедленного типа, бронхоспазм	
34	Фенилаланин	Местное, пероральное, парентеральное	*	Противопоказано лицам с фенилкетонурией	
35	Калий	Парентеральное	Содержание калия менее 1 ммоль в разовой дозе	Указывается количество калия в ммоль (или мг) в разовой дозе препарата	В инструкции информация относительно содержания калия должна быть основана на общем содержании калия в препарате; менее 1 ммоль (39 мг) в разовой дозе, считаются препаратами свободными от калия; особенно важно, при применении в педиатрической практике, где должны назначаться препараты с низким уровнем калия
				Указывается количество калия в	

		Парентеральное Пероральное	Содержание калия 1 ммоль в разовой дозе	ммоль (или мг) в разовой дозе препарата ; осторожно назначать лицам со сниженной функцией почек или у которых контролируется поступление калия с пищей	
		Внутривенное введение	30 ммоль/л	Боль в месте инъекции	
36	Пропиленгликоль и его эфиры	Местное	*	Раздражение кожи	
		Пероральное Парентеральное	400 мг/кг - для взрослых 200 мг/кг - для детей	Эффекты, подобные действию алкоголя	
37	Масло кунжутное	Все пути введения		Редкие случаи серьезных аллергических реакций	
38	Натрий	Парентеральное	Содержание натрия менее 1 ммоль в разовой дозе препарата	Указывается количество натрия в ммоль (или мг) в разовой дозе препарата	В инструкции информация относительно содержания натрия должна быть основана на общем содержании натрия в препарате; препараты содержащие натрия менее 1 ммоль (23 мг) в разовой дозе, считаются препаратами свободными от натрия; Особенно это важно, при применении в педиатрической практике, где должны назначаться препараты с низким уровнем натрия
				Указывается количество натрия в ммоль (или мг) в разовой дозе препарата	

		Парентеральное; пероральное	Содержание натрия 1 ммоль в разовой дозе	; осторожно при назначении лицам, соблюдающим бессолевою диету	
39	Кислота сорбиновая и ее соли	Местное	*	Местные кожные реакции (контактный дерматит)	
40	Сорбитол E420	Пероральное Парентеральное	*	Противопоказаны пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы	
		Пероральное	10 г	Умеренное послабляющее действие; указывается калорийность сорбитола - 2,6 ккал/г	
41	Масло соевое, Масло соевое гидрогенизированное	Все пути введения	*	Местные кожные реакции (контактный дерматит)	
42	Стеариловый спирт	Местное	*	Местные кожные реакции (контактный дерматит)	
43	Сукроза	Пероральное	*	Противопоказано лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы, дефицитом фермента сукразы-изомальтазы	
			5 г	Указывается количество сукразы в граммах в разовой дозе препарата; осторожно назначать больным с сахарным диабетом	
		Растворы для приема внутри; сосательные, жевательные таблетки	*	Повреждающее действие на зубы	Данная информация должна быть включена в инструкцию, когда лекарственный препарат предназначен для длительного

				применения (две и более недель)
44	Сульфиты, включая метабисульфиты: 1) серы диоксид E 220 2) натрия сульфит E 221 3) натрия бисульфит E 222 4) натрия метабисульфит E 223 5) калия метабисульфит E 224 6) калия бисульфит E 228	Пероральное; парентеральное; ингаляционное	*	Серьезные аллергические реакции и бронхоспазм
45	Пшеничный крахмал	Пероральное	*	Противопоказан лицам с аллергическими реакциями на пшеничный крахмал
46	Ксилитол	Пероральное	10 г	Умеренное послабляющее действие; указывается калорийность ксилитола - 2,4 ккал/г

Примечание:

* Независимо от количественного содержания вспомогательных веществ, информация, указанная в колонке 5, должна отражаться в инструкции по медицинскому применению.

** Информация, указанная в колонке 6, предназначена для экспертов при проведении специализированной экспертизы лекарственного средства

Приложение 6
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Форма

Заключение

по первичной экспертизе документов и материалов на лекарственное средство, поданное на экспертизу

1. Проведена экспертиза заявочных документов и материалов, представленных на экспертизу

1.	Фамилия, имя, отчество эксперта	
2.	Должность эксперта	

2. Информация о лекарственном средстве

1.	Номер и дата заявки	
2.	Торговое наименование препарата	
3.	Международное непатентованное название (МНН)	

4.	Лекарственная форма	
5.	Дозировка	
6.	Концентрация	
7.	Способ введения	

3. Упаковка

№	Наименование упаковки	Вид упаковки (первичная, вторичная)	Объем	Кол-во единиц в упаковке
1.				
2.				
...				

4. Данные о производителе

№	Тип организации или участок производства	Наименование организации	Страна	Юридический адрес
1.	Заявитель			
2.	Производитель			
3.	Упаковщик			
4.	Держатель регистрационного удостоверения			

5. Порядок отпуска

1.	Условия отпуска по рецепту без рецепта (необходимое отметить)	
----	---	--

6. В Республике Казахстан под указанным торговым наименованием ранее зарегистрировано другое лекарственное средство с другим составом активных веществ

1.	НЕТ ДА (необходимое отметить)	
----	-------------------------------	--

7. Оценка полноты, комплектности регистрационного досье и правильности оформления представленных документов

1	Досье сформировано по разделам, страницы пронумерованы, описание документов составлена	НЕТ ДА (необходимое отметить)
2	Комплект документов соответствует утвержденному перечню	НЕТ ДА (необходимое отметить)
3	Наличие цветных макетов упаковок и факт заверения их печатью заявителя (для лекарственных препаратов), соответствие упаковки лекарственного средства требованиям законодательства Республики Казахстан	НЕТ ДА (необходимое отметить)

8. Экспертиза состава лекарственного средства

1	Наличие в составе лекарственного средства запрещенных красителей и других вспомогательных веществ	НЕТ ДА (при наличии указать)
---	---	------------------------------

2	Наличие в составе лекарственного средства веществ, полученных из крови, органов и тканей человека и животных	НЕТ ДА (при наличии указать)
3	Наличие в составе наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров	НЕТ ДА (при наличии указать Список, Таблицу, позицию)

9. Экспертиза названия лекарственного средства на предмет отсутствия в нем:

1	графических сходств с ранее зарегистрированными лекарственными препаратами и слов с неблагозвучными выражениями	НЕТ ДА (при наличии указать)
2	способности ввести в заблуждение относительно истинного состава и действия препарата	НЕТ ДА (при наличии указать)
3	рекламной информации относительно использования лекарственного средства и представления его как уникального, эффективного, безопасного и исключительного по отсутствию побочных действий	НЕТ ДА (при наличии указать)
4	сходства МНН и/или сходные с ними названия для лекарственного средства другого химического состава или действия	НЕТ ДА (при наличии указать)

10. Экспертиза аналитической части регистрационного досье

1	Экспертиза нормативного документа по контролю качества и безопасности на соответствие структуры документа требованиям нормативных правовых актов Республики Казахстан
2	Наличие образцов лекарственного препарата в конечной упаковке, в количестве для трехкратного анализа:
3	Соответствие серии образцов продукции серии, указанной в сертификате
4	Остаточный срок годности образцов продукции
5	Наличие образцов субстанции
6	Наличие стандартных образцов активных веществ и примесей для проведения испытаний
7	Рекомендация испытательной лаборатории для проведения экспертизы с учетом технической оснащенности

11. Экспертиза сведений о фармакологическом действии лекарственного средства

1	Соответствие структуры и оформления инструкции по медицинскому применению лекарственного средства требованиям законодательства Республики Казахстан
---	---

Заключение эксперта

Заключение экспертизы*:

Дата заключения _____	Подпись эксперта _____
-----------------------	------------------------

Фамилия, имя, отчество и подпись руководителя структурного подразделения

Дата _____

* Примечание:

1) текст положительного заключения экспертизы:

"Материалы и документы регистрационного досье на лекарственное средство, предоставленное для государственной регистрации, перерегистрации в Республике Казахстан, соответствуют установленным требованиям и подлежат дальнейшей экспертизе

2) текст отрицательного заключения экспертизы:

Первичная экспертиза регистрационного досье, представленного для государственной регистрации, перерегистрации в Республике Казахстан показала, что регистрационное досье не соответствует установленным требованиям по следующим показателям:

Просим Вас предоставить отсутствующие документы и материалы в срок, не превышающий тридцать календарных дней. Экспертные работы приостановлены и будут возобновлены с момента предоставления отсутствующих документов, материалов, исправления замечаний и получения положительного заключения экспертизы. В случае непредставления отсутствующих материалов экспертные работы будут прекращены".

Приложение 7
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Форма

Экспертное заключение

первичной экспертизы вносимых изменений

в регистрационное досье лекарственного средства

1. Проведена экспертиза заявочных документов и материалов, представленных на экспертизу вносимых изменений в регистрационное досье лекарственного средства

1.	Фамилия, имя, отчество эксперта	
2.	Должность эксперта	

2. Заявленные изменения являются:

типа I: типа I А, типа I Б	Указать вносимые изменения
типа II	Указать вносимые изменения

3. Информация о лекарственном средстве

1.	Номер и дата заявки	
2.	Торговое наименование препарата	
3.	Международное непатентованное название (МНН)	
4.	Лекарственная форма	
5.	Дозировка	
6.	Концентрация	
7.	Способ введения	
8.	Организация-производитель	
9.	№ регистрационного удостоверения	

4. Оценка полноты, комплектности регистрационного досье и правильности оформления представленных документов

1.	Досье сформировано по разделам, страницы пронумерованы, описание документов составлена	НЕТ ДА (необходимое отметить)
2.	Комплект документов соответствует утвержденному перечню	НЕТ ДА (необходимое отметить)
3.		

Заключение экспертизы:

Дата _____ Подпись эксперта

Замечания первичной экспертизы устранены полностью _____
дата, год _____

Фамилия, имя, отчество и подпись эксперта

Фамилия, имя, отчество и подпись руководителя структурного подразделения

Примечание:

1) текст положительного заключения экспертизы:

"Документы и материалы на лекарственное средство, представленные для внесения изменений в регистрационное досье лекарственных средств, соответствуют установленным требованиям и подлежат дальнейшей экспертизе";

2) текст отрицательного заключения экспертизы:

"Первичная экспертиза документов и материалов, представленных

для внесения изменений в регистрационное досье лекарственных средств, показала несоответствие установленным требованиям по следующим показателям:

Просим Вас представить отсутствующие документы и материалы. Экспертные работы приостановлены и будут возобновлены с момента предоставления отсутствующих документов, материалов, исправления замечаний и получения положительного заключения экспертизы".

Приложение 8
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Форма

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Наименование государственной экспертной организации

Аттестат аккредитации испытательной лаборатории (№, срок действия)
Адрес, телефон экспертной организации (испытательной лаборатории)

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № _____
от " _____ " _____ г. Страница ___/Количество листов ___

Заявитель

Наименование продукции _____

Вид испытаний _____

Основание: _____

Фирма-изготовитель/производитель, страна _____

Серия, партия _____ Дата производства _____ Срок годности _____

Количество образцов _____

Дата начала и дата окончания испытаний _____

Обозначение НД на продукцию _____

Обозначение НД на методы испытаний _____

Результаты испытаний

Наименование показателей	Требования НД	Фактически полученные результаты	T °C и влажность

Заключение: Представленные образцы соответствуют/не соответствуют требованиям НД и методики воспроизводятся/не воспроизводятся (указывать при необходимости). (Нужное подчеркнуть)

Методики не воспроизводятся по следующим показателям

Директор ИЦ/территориального филиала

подпись фамилия, инициалы

Заведующий ИЛ _____

подпись фамилия, инициалы

Специалист ИЛ _____

подпись фамилия, инициалы

Протокол испытаний распространяется только на образцы, подвергнутые испытаниям.

Полная или частичная перепечатка протокола без экспертной организации запрещена

Приложение 9
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Форма

Заключение

эксперта Управления фармацевтической экспертизы о качестве и безопасности лекарственного средства, поданного на экспертизу

1. Проведена экспертиза нормативных документов, характеризующих качество лекарственного средства

1.	Фамилия, имя, отчество эксперта	
2.	Ученая степень, звание	
3.	№ заявки	
4.	Дата	
5.	Торговое наименование препарата	
6.	Международное непатентованное название (МНН)	
		<input type="checkbox"/> о р и г и н а л ь н ы й
		<input type="checkbox"/> г е н е р и к
		<input type="checkbox"/> О р ф а н н ы й

	<p>7. Лекарственный препарат является</p>	<input type="checkbox"/> Биосимиляр <input type="checkbox"/> автогенерик <input type="checkbox"/> иммунобиологические препараты (ИБП) <input type="checkbox"/> лекарственные препараты растительного происхождения <input type="checkbox"/> гомеопатические препараты <input type="checkbox"/> Лекарственная субстанция <input type="checkbox"/> Лекарственный балк-продукт <input type="checkbox"/> Иммунобиологический балк-продукт <input type="checkbox"/> Радиофармацевтический препарат <input type="checkbox"/> Лекарственное природное сырье (не фармакопейное) <input type="checkbox"/> Лекарственный препарат биологического происхождения Исследования водных растворов генерических препаратов ин-витро Внедрение трансфера производственных и технологических процессов
8.	Для генерика указать название оригинального лекарственного препарата	
9.	Лекарственная форма	
10.	Дозировка	

11	Концентрация	
----	--------------	--

2. Упаковка

№	Наименование упаковки	Вид упаковки (первичная, вторичная)	Размер	Объем	Кол-во единиц в упаковке	Краткое описание
1.						
2.						
...						

3. Данные о производителе

№	Тип организации или участок производства	Наименование организации	Страна	Юридический адрес
1.	Заявитель			
2.	Производитель			
3.	Упаковщик			
4.	Участок производства			
5.	Держатель регистрационного удостоверения			

4. Регистрация в стране-производителе и других странах

№	Название страны	№ регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Срок действия
1.				
2.				
..				

5. В результате проведенной экспертизы установлено

1) Состав лекарственного средства и заключение о его рациональности и совместимости ингредиентов (указать лекарственные субстанции и вспомогательные вещества, включая консерванты, составные вещества оболочки препаратов и другое):

№	Наименование	Количество на единицу лекарственной формы	Нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственных средств, или Государственная фармакопея Республики Казахстан, зарубежные фармакопеи, признанные действующими на территории Республики Казахстан
1.	Лекарственная(ые) субстанция (и):		
2.	Вспомогательные вещества:		

3.	Состав оболочки таблетки или корпуса капсулы:		
----	---	--	--

2) Для лекарственного растительного сырья

№	Ботанические латинские названия растений, входящих в состав сбора	Нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственных средств, или Государственная фармакопея Республики Казахстан и зарубежные фармакопеи, признанные действующими на территории Республики Казахстан	Дикорастущее или культивируемое	Место произрастания
1.				
2.				
...				

6. Производители активных субстанций, входящих в состав лекарственного средства

№	Наименование вещества, входящего в состав лекарственного средства	Наименование производителя на русском и английском языках	Страна *	Адрес производственной площадки на русском и английском языках
1.				
2.				

7. В случае наличия в составе лекарственного средства вещества, подлежащего контролю в соответствии с Законом Республики Казахстан "О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и мерах противодействия их незаконному обороту и злоупотреблению ими":

1	заключение о принадлежности к подконтрольным веществам (на основании изучения международного непатентованного наименования, торгового названия, химического названия, структурной формулы о принадлежности к подконтрольным веществам с указанием позиции Таблиц Списка, является ли вещество стереоизомером наркотических средств Таблицы II, в тех случаях, когда существование таких изомеров возможно в рамках данного конкретного химического обозначения (если таковые определенно не исключены), солью всех наркотических средств, перечисленных в Таблице II, включая соли изомеров, как предусмотрено выше, во всех случаях, когда существование таких солей возможно; солью психотропных веществ Таблицы II и Таблицы III, когда существование таких солей возможно
2	заклучение о возможности или невозможности извлечения легкодоступным способом подконтрольного вещества в количествах, достаточных для злоупотребления
3	заклучение в том, что в отношении препарата могут быть сняты некоторые меры контроля

8. Анализ сведений о происхождении, регистрации в Республике Казахстан, качестве и выводы о возможности использования субстанции (при отсутствии сертификата GMP)

9. Анализ сведений о качестве, количестве с выводами о допустимости использования используемых вспомогательных веществ,

10. Заключение о производстве (производственная формула, описание технологии производства, контроль в процессе производства, валидация производственных процессов)

11. Характеристика готового продукта (соответствие представленных параметров в сертификате качества на готовую продукцию или в паспорте организации-производителя описанным методикам контроля качества в нормативной документации, соответствие серий представленных образцов сериям, указанным в сертификате)

12. Заключение о маркировке и упаковке на предмет их достаточности для обеспечения сохранения качества лекарственного средства во время хранения и транспортировки, (необходимость дополнительных надписей), наличие спецификаций на первичную и вторичную упаковку. Гигиеническое заключение на упаковку (для отечественных производителей)

13. Заключение о наличии или отсутствии в названии лекарственного средства:

1) графических сходств с ранее зарегистрированными лекарственными препаратами и слов с неблагозвучными выражениями _____;

2) способности ввести в заблуждение относительно истинного состава и действия препарата _____;

3) сходства МНН и/или сходные с ними названия для лекарственного средства другого химического состава или действия.

14. Спецификация готового продукта

15. Заключение о данных химической, фармацевтической и биологической (ин витро) эквивалентности, представленных фирмой на лекарственное средство

16. Заключение о стабильности лекарственного средства, обоснованность заявленного срока хранения, периода применения после

17. Анализ и оценка проектов инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, макетов упаковок и этикеток, проверка на

идентичность указаний условий хранения и транспортирования, указанных в проекте нормативного документа по контролю качества и безопасности лекарственного средства и вышеуказанных проектах

18. Заключение об условиях хранения и транспортирования лекарственного средства и необходимость введения дополнительных требований с целью обеспечения сохранения качества лекарственного средства

19. Анализ нормативного документа по контролю качества и безопасности лекарственного средства и методик контроля качества готового продукта и оценка протокола испытательной лаборатории

20. Сравнение с аналогами, зарегистрированными в Республике Казахстан. Сравнительная характеристика основных показателей качества

21. Рекомендации:

1)	не рекомендовать лекарственный препарат к государственной регистрации, перерегистрации (с обоснованием в отказе)
2)	рассмотреть документы повторно после предоставления дополнительных материалов по запросу эксперта (с обоснованием необходимости представления дополнительных материалов или проведения дополнительных испытаний)
3)	рекомендовать лекарственный препарат к государственной регистрации, перерегистрации (с указанием срока регистрации, перерегистрации лекарственного средства, необходимости согласования нормативного документа по контролю качества и безопасности, макетов упаковок и этикеток)

Дата поступления документов эксперту _____

Дата завершения экспертизы документов _____

Все данные, приведенные в экспертном заключении, достоверны и соответствуют современным требованиям, что подтверждаю личной подписью.

Фамилия, имя, отчество, эксперта _____

Подпись _____

Дата _____

Приложение 10
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Форма

Заключение

эксперта Управления фармакологической экспертизы о безопасности и

эффективности лекарственного средства, поданного на экспертизу
 1. Проведена экспертиза нормативных документов, характеризующих
 безопасность и эффективность лекарственного препарата

1.	Фамилия, имя, отчество эксперта	
2.	Ученая степень, звание	
3.	№ заявки	
4.	Дата	
5.	Торговое наименование препарата	
6.	Международное непатентованное название (МНН)	
7.	Лекарственный препарат является	<input type="checkbox"/> оригинальный <input type="checkbox"/> генерик <input type="checkbox"/> Орфаный <input type="checkbox"/> Биосимиляр <input type="checkbox"/> иммунобиологические препараты (ИБП) <input type="checkbox"/> лекарственные препараты растительного происхождения <input type="checkbox"/> гомеопатические препараты <input type="checkbox"/> Лекарственная субстанция <input type="checkbox"/> Лекарственный балк-продукт <input type="checkbox"/> Иммунобиологический балк-продукт <input type="checkbox"/>

		Радиофармацевтический препарат <input type="checkbox"/> Лекарственное природное сырье (не фармакопейное) <input type="checkbox"/> Лекарственный препарат биологического происхождения Исследования водных растворов генерических препаратов ин-витро Внедрение трансфера производственных и технологических процессов
8.	Для генерика (биосимиляра) указать название оригинального лекарственного препарата	
9.	Лекарственная форма	
10.	Дозировка	
11.	Концентрация	
12.	Фармакотерапевтическая группа	
13.	Код в соответствии с анатомо-терапевтической-химической классификацией (АТХ)	
14.	Форма отпуска	<input type="checkbox"/> по рецепту <input type="checkbox"/> без рецепта

2. Упаковка

№	Наименование упаковки	Вид упаковки (первичная, вторичная)	Размер	Объем	Кол-во единиц в упаковке
1.					
2.					
...					

3. Данные о производителе

№	Тип организации или участок производства	Наименование организации	Страна	Юридический адрес
1.	Заявитель			
2.	Производитель			
3.	Упаковщик			

4.	Участок производства			
5.	Держатель регистрационного удостоверения			

4. Регистрация в стране-производителе и других странах

№	Название страны	№ регистрационного удостоверения	Дата выдачи	Срок действия
1.				
2.				

5. В результате проведенной экспертизы установлено:

1.	В случае наличия в составе лекарственного средства вещества, подлежащего контролю в соответствии с Законом Республики Казахстан "О наркотических средствах, психотропных веществах, прекурсорах и мерах противодействия их незаконному обороту и злоупотреблению ими":	
1)	заключение о принадлежности к подконтрольным веществам (на основании изучения международного непатентованного наименования, торгового названия, химического названия, структурной формулы о принадлежности к подконтрольным веществам с указанием позиции Таблиц Списка, является ли вещество стереоизомером наркотических средств Таблицы II, в тех случаях, когда существование таких изомеров возможно в рамках данного конкретного химического обозначения (если таковые определенно не исключены), солью всех наркотических средств, перечисленных в Таблице II, включая соли изомеров, как предусмотрено выше, во всех случаях, когда существование таких солей возможно; солью психотропных веществ Таблицы II и Таблицы III, когда существование таких солей возможно	
2)	научно-обоснованное определение степени риска злоупотребления: высокий риск злоупотребления, или риск злоупотребления отсутствует, или является незначительным; определение максимально допустимого содержания наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров в лекарственных средствах;	
3)	заключение в том, что в отношении препарата могут быть сняты некоторые меры контроля	
2.	Анализ достоверности качественного и количественного состава активных и вспомогательных веществ, указанных в инструкции по медицинскому применению, сравнивая с заявленным составом в заявлении, аналитическом нормативном документе и макете упаковки	
3.	Оценка фармакологической совместимости компонентов, в случае регистрации воспроизведенного лекарственного средства провести сравнение с составом оригинального препарата	
Разделы заключения для заявок в соответствии с п. 24, 39, 40, 43, 45, 48 приказа МЗ РК 736		
4.	* Анализ документации по доклиническим исследованиям: токсичности (острая, хроническая, LD50, LD100), канцерогенности, эмбриотоксичности, тератогенности, мутагенности, местно-раздражающего действия, влияния на иммунную систему, специфической фармакологической (биологической) активности. ПРИМЕЧАНИЕ: экспертиза препаратов-биосимиляров в соответствии с п. 39-40 приказа, указать препарат-сравнения, использованный на всех этапах сравнительных исследований (от фармацевтической разработки до клинических исследований): название, активное вещество, производитель, страна-производитель, серия, срок годности.	

<p>5. * Анализ документации клинических исследований (фазы клинических исследований, постмаркетинговые исследования, протоколы и отчеты, заключения Этической комиссии). При этом необходимо указать место, дату, спонсора проведения исследования, цель, дизайн, длительность исследования, количество, пол возраст испытуемых, режим дозирования препарата, мониторинг побочных действий в процессе проведения клинических исследований, соответствие отчета протоколу, заключение о соотношении "польза-риск"</p> <p>ПРИМЕЧАНИЕ: экспертиза препаратов-биосимиляров в соответствии с п. 39-40 приказа, указать препарат-сравнения, использованный на всех этапах сравнительных исследований (от фармацевтической разработки до клинических исследований): название, активное вещество, производитель, страна-производитель, серия, срок годности.</p>	
<p>* Разделы заключения для заявок в соответствии с п. 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38 приказа МЗ РК № 736</p>	
<p>В соответствии с п. 23. в регистрационном досье представлен</p> <ul style="list-style-type: none"> - отчет сравнительных фармакокинетических исследований (исследования биоэквивалентности); - отчет сравнительных фармакодинамических клинических исследований; - отчет сравнительных исследований терапевтической эквивалентности; - отчет сравнительных ин-витро исследований. 	<p>Выбрать соответствующий пункт.</p> <p>Предоставление данных указанных отчетов исследований не требуется для лекарственных средств в соответствии с п. 26.</p>
<p>От заявителя, имеющего документ, подтверждающий соответствие производства надлежащей производственной практики стран-регионов ICH, PIC/S, РК, не требуется предоставление отчетов исследований эквивалентности ин-виво при условии, что:</p> <ul style="list-style-type: none"> - лекарственные средства для парентерального применения (например, внутривенно, подкожно или внутримышечно) в виде водных растворов, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активного вещества, что и оригинальный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с оригинальным препаратом концентрациях; некоторые вспомогательные вещества (в частности буферные растворы, консерванты, антиоксиданты) могут отличаться при условии доказательства любым способом, что в данных концентрациях они не влияют на безопасность и/или эффективность лекарственного средства (исключение – препараты железа, аминокислот, производные крахмала, желатина, комплексообразующие); - лекарственные средства для приема внутрь в форме водных растворов, в виде водных растворов, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активного вещества, что и оригинальный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с оригинальным препаратом концентрациях; необходимо тщательно изучить вспомогательные вещества, о которых известно, что они влияют на прохождение в желудочно-кишечном трактом (далее - ЖКТ), проницаемость в ЖКТ и, таким образом, на абсорбцию и/или стабильность активного вещества в ЖКТ; - лекарственные средства в форме порошков для приготовления водных растворов, если раствор отвечает требованиям подпунктов 1 или 2 настоящего пункта; - лекарственные средства, которые являются газами; 	

<p>- ушные или глазные лекарственные средства, изготовленные в виде водных растворов, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активных веществ, что и оригинальный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с оригинальным препаратом концентрациях; некоторые вспомогательные вещества (в частности буферные растворы, консерванты, вещества, корректирующие плотность, или загустители) могут отличаться при условии доказательства любым способом, что в данных концентрациях они не влияют на безопасность и/или эффективность лекарственного средства;</p> <p>- лекарственные средства местного действия в виде водных растворов, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активных веществ, что и оригинальный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с оригинальным препаратом концентрациях;</p> <p>- лекарственные средства, которые являются водными растворами и предназначены для ингаляций небулайзером или в виде назальных спреев, применяемые с помощью практически одинаковых устройств доставки лекарственного средства и содержащие одинаковый качественный и количественный состав активных веществ, такие же вспомогательные вещества в сравнимых концентрациях, что и референтный препарат; некоторые вспомогательные вещества могут отличаться при условии доказательства любым способом, что в данных концентрациях они не влияют на безопасность и/или эффективность лекарственного средства (исключение – препараты, содержащие гормоны, препараты с противообструктивным действием);</p> <p>- лекарственные средства системного действия в виде водных растворов для ректального или вагинального применения, содержащих одинаковый качественный и количественный состав активных веществ, что и оригинальный препарат, с одинаковыми или подобными вспомогательными веществами в сравниваемых с оригинальным препаратом концентрациях, некоторые вспомогательные вещества могут отличаться при условии доказательства любым способом, что в данных концентрациях они не влияют на безопасность и/или эффективность лекарственного средства.</p>	<p>Провести экспертизу в рамках соответствующего подпункта.</p>
<p>В случае различий в составе вспомогательных веществ заявитель должен доказать, что при их использовании не предполагается влияние на безопасность и/или эффективность лекарственного средства; в случае, когда заявитель не может предоставить такую информацию и не имеет доступа к соответствующим данным, он должен провести соответствующие исследования (фармацевтические или доклинические или клинические) для доказательства отсутствия влияния различных вспомогательных веществ или вспомогательных устройств на безопасность и/или эффективность лекарственного средства.</p>	
<p>От заявителя требуется предоставление доказательства эквивалентности ин-виво в случае, когда существует риск того, что возможные различия в биодоступности могут привести к терапевтической неэквивалентности генерика референс-препарату:</p> <p>1) лекарственные средства системного действия для орального применения с немедленным высвобождением, если к ним применены один или несколько следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> - узкий спектр терапевтического действия (предел эффективность/безопасность), крутой наклон кривой доза - ответ; - документально подтвержденные проблемы по биодоступности или бионеквивалентности, связанные с активным веществом или ее формами (не имеющих отношения к растворению); - данные о том, что на биоэквивалентность могут влиять полиморфизм активного вещества, вспомогательные вещества; 	

<p>2) лекарственные средства системного действия, не предназначенные для орального или парентерального применения (такие, как трансдермальные пластыри, суппозитории, никотиновые жевательные резинки, гели тестостерона и трансдермальные контрацептивы);</p> <p>3) лекарственные средства системного действия с модифицированным высвобождением;</p> <p>4) лекарственные средства системного действия с фиксированной комбинацией, в которых как минимум для одного активного вещества требуется проведение исследования ин-виво;</p> <p>5) лекарственные средства несистемного действия, в частности для орального, назального, офтальмологического, дерматологического, ректального или вагинального применения, без системной абсорбции, которые не являются водными растворами; в таком случае эквивалентность доказывают путем проведения, сравнительных клинических исследований терапевтической эквивалентности или фармакодинамических исследований, дерматофармакокинетических исследований и/или исследований ин-витро;</p> <p>6) для генерика, активное вещество которого представлено другой солью, эфиром или производным активного вещества зарегистрированного препарата, предоставляются отчеты соответствующих доклинических и (или) клинических исследований/исследований биоэквивалентности, доказывающие отсутствие изменений в фармакокинетике, фармакодинамике и (или) токсичности генерика, в случае непредставления таких доказательств, данное вещество рассматривается как новое активное вещество.</p>	
<p>Для генериков в твердых лекарственных формах немедленного высвобождения для приема внутрь и концентрация активного вещества которых может быть измерена в биологических жидкостях организма (плазма крови, моча) предоставляются данные исследований биоэквивалентности.</p> <p>Для генериков в твердых лекарственных формах немедленного высвобождения для приема внутрь, концентрацию активного вещества которых невозможно измерить в биологических жидкостях организма, предоставляются данные сравнительных фармакодинамических клинических исследований или исследований сравнительной терапевтической эквивалентности</p>	
<p>Для генериков заявленных по процедуре биовейвер</p>	
<p>При экспертизе препаратов-генериков, производимых отечественными производителями на основе полного переноса (трансфера) производственных и технологических процессов, в регистрационном досье должны быть представлены подтверждения того, что условия производства на производственной площадке в Республике Казахстан полностью соответствуют условиям производства площадки вне Казахстана:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) договор о переносе производственных и технологических процессов с правом пользования всеми документами и регистрационным досье, в том числе и данными исследований биоэквивалентности, клинических исследований между отечественным производителем и зарубежным производителем; 2) результаты и периодичность аудита условий производства на отечественной производственной площадке зарубежным производителем, передающим свои производственные и технологические процессы; 3) валидация производственных процессов на отечественной производственной площадке; 4) подтверждение того, что качество исходного сырья (активной субстанции, вспомогательных веществ и др.), используемого на отечественной площадке не влияет на процесс или готовый продукт; 5) контроль качества препаратов, производимых на отечественной производственной площадке, и препаратов зарубежного производителя 	

<p>осуществляется по одной спецификации (одинаковый профиль примесей, фармакокинетический профиль растворения (для твердых лекарственных форм), и другие ин-витро исследования);</p> <p>6) отчеты исследований биоэквивалентности, клинических исследований лекарственных средств, произведенных на производственных площадках вне Казахстана;</p> <p>7) отчет инспекции уполномоченным органом отечественной производственной площадки и производственной площадки зарубежного производителя, подтверждающий условия соблюдения трансфера.</p>	
<p>6. * Анализ данных по эквивалентности ин-виво исследований (протоколы и отчеты, заключения Этической комиссии). При этом необходимо указать место, дату, спонсора проведения исследования, цель, длительность исследования, тест-препарат, референс-препарат, указать лекарственную форму, режим дозирования, путь введения препарата, количество испытуемых, пол, возраст, мониторинг побочных действий, соответствие отчета протоколу, биоаналитические методы исследования, внутренний стандарт, индивидуальные хроматограммы, фармакокинетические кривые, статические данные по фармакокинетическим параметрам (в виде таблиц), заключение о биоэквивалентности. Соответствие исследований биоэквивалентности требованиям Республики Казахстан.</p> <p>ПРИМЕЧАНИЕ: при предоставлении исследований эквивалентности ин-виво (фармакодинамических или терапевтической эквивалентности): цель, дизайн, длительность исследования, количество, пол, возраст испытуемых, режим дозирования препарата, мониторинг побочных действий в процессе проведения клинических исследований, соответствие отчета протоколу, заключение о сопоставимой эффективности и безопасности генерика с референс-препаратом.</p>	
<p>7. * Разделы заключения для заявок в соответствии с п. 43, 45, 46, 47 приказа МЗ РК № 736</p>	
<p>Для экспертизы лекарственных препаратов природного происхождения предоставляются результаты соответствующих фармакологических, токсикологических и клинических исследований. Материалы и документы по доклиническим (неклиническим) и (или) клиническим исследованиям должны включать:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) материалы доклинических (неклинических) исследований специфической активности; 2) материалы исследования острой и хронической токсичности; 3) данные о местно-раздражающем действии; 4) данные об алергизирующих свойствах; 5) опыт клинического применения в стране-производителе или других странах. <p>При этом материалы относительно качественных аспектов лекарственного препарата предоставляются в полном объеме.</p> <p>Для сборов лекарственного растительного сырья, фито-чаев предоставляется обзор научной литературы по лекарственным растениям, входящих в их состав.</p>	
<p>Для экспертизы лекарственных средств, содержащих витамины и (или) представляющих собой комплекс витаминов и (или) витаминов и минералов, заявитель представляет один из нижеследующих документов и материалов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) библиографический обзор данных по безопасности лекарственных средств, вместе с отчетом эксперта, включая информацию об эксперте; 2) научные публикации на заявляемый препарат; 3) данные исследований острой и (или) хронической токсичности. 	
<p>Для экспертизы гомеопатических препаратов заявитель представляет документы и материалы, включающие следующую информацию по Модулям 4 и 5 или частям 3 и 4 Списка:</p>	

- 1) для препаратов, имеющих многолетний опыт применения: обзор данных научной литературы об эффективности и безопасности гомеопатического препарата в заявляемой области применения;
- 2) для новых гомеопатических препаратов, не упоминаемых в фармакопеях и монографиях: данные токсикологических исследований, обоснование подбора различных потенций, данные клинического опыта применения;
- 3) инструкцию по медицинскому применению с указанием, что лекарственное средство является гомеопатическим препаратом.

Для лекарственных средств, активное вещество которых хорошо изучено в медицинском применении с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, применяются следующие специальные требования к материалам регистрационного досье.

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

- 1) факторы, которые необходимо учитывать при определении хорошо изученного медицинского применения компонентов лекарственных средств:
 - время, в течение которого используется активное вещество в медицинской практике;
 - количественные аспекты использования активного вещества;
 - степень научного интереса и актуальности в использовании активного вещества в последние 5 лет до подачи заявления (со ссылкой на опубликованные научные источники);
 - последовательность научных оценок.

Для определения хорошо изученного применения различных активных веществ может понадобиться оценка за различные периоды времени. Период времени, необходимый для определения хорошо изученного медицинского применения активного вещества, должен быть не менее 20 лет с даты первого систематического и документированного использования этого активного вещества как лекарственного средства;

- 2) материалы регистрационного досье, предоставленные заявителем, должны включать все аспекты оценки безопасности и эффективности, содержать или давать ссылку на обзор соответствующей литературы с учетом пред и послерегистрационных исследований и опубликованной научной литературы относительно результатов эпидемиологических исследований и особенно сравнительных эпидемиологических исследований, всю документацию, как положительную, так и отрицательную. "Библиографическая ссылка" на другие источники доказательств (послерегистрационные исследования, эпидемиологические исследования и т.п.), кроме данных, касающихся методов контроля и испытаний, может быть доказательством безопасности и эффективности лекарственного средства при условии, что в материалах регистрационного досье четко объяснено и обосновано использование этих источников информации;

- 3) необходимо обосновать, почему может считаться доказанным приемлемый уровень безопасности и/или эффективности, несмотря на отсутствие некоторых исследований;

- 4) в доклинических и/или клинических обзорах необходимо объяснить значимость любых представленных данных, касающихся уже зарегистрированного лекарственного средства, отличного от того, который предлагается к перерегистрации. Необходимо предоставить обоснование по поводу того, можно ли заявленное ЛС считать подобным уже зарегистрированному лекарственному средству, несмотря на существующие разногласия;

- 5) послерегистрационный опыт использования может содержать информацию о использовании других лекарственных средств, содержащих те же компоненты;

	б) периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за последние 5 лет до подачи заявления и подтверждение интенсивного применения его в стране-производителе за последние 5 лет до подачи заявления (для иностранных производителей).	
8.	Оценка источника происхождения (кровь, органы и ткани человека и животных) и специфической активности для иммунобиологических препаратов	
9.	* Оценка безопасности и эффективности лекарственного средства по результатам клинических исследований в отношении заявленных возрастных групп больных, обоснованности выбора показаний к применению, противопоказаний, предостережений при применении препарата, профиля побочных действий.	
10	<p>Заполняется только при подаче на заявления государственную перерегистрацию лекарственного препарата.</p> <p>Оценка безопасности и эффективности лекарственного средства на основе данных периодически обновляемых отчетов о безопасности - анализ профиля безопасности, внесении новых побочных действий, противопоказаний в краткую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению или отказе в перерегистрации препарата, изменения в регистрационном статусе препарата в других странах, обновленные данные о мерах, принятых регуляторным органом или производителем по соображениям безопасности, изменения в информации по безопасности препарата, объем продаж, количество пациентов, получивших препарат за отчетный период, изучение описания индивидуальных случаев и перечня побочных действий и сводных таблиц, индивидуальных случаев проявления побочных действий выявленных держателем регистрационного удостоверения, характер и количество серьезных побочных действий и ранее не зарегистрированных компаний. Общая оценка безопасности на основе данных периодически обновляемых отчетов о безопасности и заключение о сохранении или изменении профиля безопасности, внесении новых побочных действий, противопоказаний в инструкцию по медицинскому применению или отказе в перерегистрации препарата.</p> <p>· ПРИМЕЧАНИЕ: проведение экспертизы препаратов-биосимиляров в соответствии с п. 41 приказа:</p> <p>На экспертизу при государственной перерегистрации биологического лекарственного средства, в том числе биосимиляра, предоставляются Модули 1-3 формата ОТД, из Модуля 5 формата ОТД:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) периодически обновляемый отчет по безопасности или периодически отчет; 2) результаты мониторинга Плана управления рисками и минимизации риска, иммуногенности, при применении биологического лекарственного средства, в том числе в РК, полученных в результате; 3) пострегистрационных наблюдательных исследований безопасности и эффективности ЛС (методом активного мониторинга, методом случай – контроль или когортных ретроспективных и/или проспективных исследований); 4) анализа Регистров пациентов, получающих лечение определенным биологическим ЛС; 5) постмаркетинговых клинических исследований; 6) проведения обучающих мероприятий по повышению информированности врачей, фармацевтов и пациентов с целью снижения рисков, связанных с применением биологического лекарственного средства в РК. 	
11	Оценка безопасности и эффективности лекарственного средства с учетом соотношения "польза-риск" - противопоказания, предупреждения и предостережения при применении препарата. Требуется обратить особое внимание на детский возраст, беременных и кормящих женщин, пожилой возраст, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью	

12	Экспертиза инструкции по медицинскому применению проводится в сравнении с краткой характеристикой лекарственного препарата. Делается заключение о соответствии или несоответствии показаний к применению, побочных действий, противопоказаний, особых указаний, лекарственных взаимодействий, передозировки, указанных в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, краткой характеристике лекарственного препарата	
13	Заключение о наличии или отсутствии в названии лекарственного средства: 1) графических сходств с ранее зарегистрированными лекарственными препаратами и слов с неблагозвучными выражениями; 2) способности ввести в заблуждение относительно истинного состава и действия препарата; 3) сходства МНН и/или сходные с ними названия для лекарственного средства другого химического состава или действия.	
14	Оценка правильности присвоения кода Анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации, соответствия фармакотерапевтической группы коду АТХ классификации, фармакологическому действию, показаниям к применению. В случае не правильно заявленных АТХ кода и фармакотерапевтической группы, требуется указать рекомендуемые экспертом	
15	Проверка адекватности заявленных доз и режима дозирования согласно фармакокинетическим параметрам (периода полувыведения, степени связывания с белками плазмы крови, влияние на активность печеночных ферментов, время сохранения бактериостатической/бактерицидной концентрации в случае антибактериальных препаратов). Требуется обратить особое внимание на дозы, рекомендуемые детям, пожилым, больным с нарушениями функции почек и печени	
16	Проверка соответствия заявленного срока хранения, указанного в заявлении, в краткой характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетах упаковки со сроком хранения, указанным в нормативном документе	
17	Соответствие представленной инструкции по медицинскому применению действующему законодательству Республики Казахстан	

6. Детальное описание системы фармаконадзора и управления рисками

1	Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения должна включать следующие элементы: - доказательство того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении ответственное лицо за глобальный фармаконадзор; - контактные данные ответственного лица за глобальный фармаконадзор; - декларация, подписанная держателем регистрационного удостоверения о том, что он имеет систему фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по пострегистрационному контролю безопасности лекарственных средств; - ссылка на место (адрес), где хранится мастер-файл системы фармаконадзора.
2	Ответственное лицо за локальный фармаконадзор в РК: - документ, подтверждающий назначение ответственного лица за фармаконадзор в РК; - контактные данные ответственного лица за фармаконадзор в РК.
3	План управления рисками при медицинском применении лекарственного средства, заявленного на регистрацию/перерегистрацию или внесение изменений (для оригинальных препаратов, биосимиляров, вакцин, препаратов крови, генерическим препаратам требующего особого контроля)

7. Рекомендации:

1	<p>рекомендовать лекарственный препарат к государственной регистрации, перерегистрации (с указанием срока регистрации, перерегистрации лекарственного средства, необходимости согласования инструкции по медицинскому применению, макета упаковки) с указанием одобренных показаний к применению, противопоказаний, особых указаний и лекарственных взаимодействий;</p> <p>Направить план управления рисками при медицинском применении лекарственного средства в пострегистрционный период в уполномоченный орган для утверждения.</p>	
2	<p>рассмотреть документы повторно после предоставления дополнительных материалов по запросу эксперта (с обоснованием необходимости представления дополнительных материалов, подтверждающих безопасность и эффективность лекарственного средства или проведения дополнительных доклинических или клинических испытаний)</p>	
3	<p>не рекомендовать лекарственный препарат к государственной регистрации, перерегистрации (с обоснованием в отказе):</p> <p>Отрицательное заключение безопасности, эффективности лекарственного средства при проведении экспертизы выдается в случаях, в соответствии с п. 88 приказа:</p> <ul style="list-style-type: none"> - непредставления полного комплекта регистрационного досье после выдачи замечаний заявителю в процессе проведения экспертизы в сроки, установленные настоящим приказом; - представления заявителем недостоверных сведений; - более низкой безопасности и эффективности лекарственного средства по сравнению с ранее зарегистрированными аналогами; - более низких показателей качества и безопасности, регламентированных Государственной Фармакопеей Республики Казахстан, или фармакопеями, признанными действующими на территории Республики Казахстан, или в сравнении с ранее зарегистрированными аналогами; - наличия в составе лекарственного средства веществ и материалов, запрещенных к применению в Республике Казахстан; - получения отрицательных результатов одного из этапов экспертизы; - отказа заявителя от организации посещения предприятия (производственной площадки) с целью оценки условий производства в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан. 	<p>Необходимо подробно описать обоснование отрицательного заключения и выбрать соответствующий подпункт.</p>

ПРИМЕЧАНИЕ: отмеченные * разделы заключения не заполняются при перерегистрации

Дата поступления документов эксперту

Дата завершения экспертизы документов

Все данные, приведенные в экспертном заключении, достоверны и соответствуют современным требованиям, что подтверждаю личной подписью.

Фамилия, имя, отчество, эксперта _____

Подпись _____

Дата

Форма

Заключение

о безопасности, эффективности и качестве лекарственного средства, заявленного на государственную регистрацию, перерегистрацию в Республике Казахстан

1. Экспертная организация сообщает результаты экспертизы на безопасность, эффективность и качество лекарственного средства при государственной регистрации, перерегистрации в Республике Казахстан:

Торговое название лекарственного средства (с указанием лекарственной формы, дозировки, концентрации и объема заполнения, количества доз в упаковке - для лекарственного препарата)
Организация-производитель, страна-производитель
Заключение первичной экспертизы (положительное или отрицательное)
Заключение испытательной лаборатории: дата и № протокола, (положительный или отрицательный)
Заключение Управления фармацевтической экспертизы (рекомендована государственная регистрация, перерегистрация с указанием срока или рекомендован отказ в государственной регистрации, перерегистрации)
Заключение * * Управления фармакологической экспертизы (рекомендована государственная регистрация, перерегистрация с указанием срока или рекомендован отказ в государственной регистрации, перерегистрации)

3. Заключение:* _____

Примечание:* 1) текст положительного заключения экспертизы:

"Материалы и документы регистрационного досье на лекарственное средство, предоставленное для государственной регистрации, перерегистрации в Республике Казахстан, соответствуют установленным требованиям, безопасность, эффективность и качество лекарственного средства подтверждены соответствующими материалами и проведенными испытаниями. Лекарственное средство может быть зарегистрировано в Республике Казахстан сроком на _____ лет.

2) текст отрицательного заключения экспертизы:

"Проведенная экспертиза регистрационного досье, представленного для государственной регистрации, перерегистрации в Республике Казахстан показала, что лекарственное средство не соответствует требованиям по безопасности, эффективности и качеству по следующим показателям: _____ и не может быть зарегистрирован в Республике Казахстан.

** В Заключении о безопасности, эффективности и качестве лекарственной субстанции не заполняется графа 6.

Фамилия, имя, отчество и подпись руководителя
государственной экспертной организации _____

Дата _____

Место печати

Приложение 12
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

1. Изменения типа 1,
вносимые в регистрационное досье лекарственного средства

№ п/п	Изменение	Тип	Условия/ Замечания	Список документов регистрационного досье, предоставляемых при экспертизе вносимых изменений в регистрационное досье лекарственных средств, произведенных в не условиях надлежащей производственной практики	Пе ре пр эк из ре ле Ре фс те дл пр Не пр пр
1.	Изменение названия производителя лекарственного средства	IA	Основное условие: Место производства не изменилось	<p>Обновленная часть досье I А:</p> <p>IA Административные данные: I.A.1 - I.A.7, I A.9 - I.A.12 I.A.8</p> <p>I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC),маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3- I.B.5</p> <p>Обновленная часть досье II:</p> <p>II В. Сведения о производстве: II.B.1- II.B.4</p> <p>II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p> <p>подписанная декларация о том, что место</p>	<p>Об Мс</p> <p>Ад ин</p> <p>1.3 ле ма по пр</p> <p>Об Мс</p> <p>3.2 .3.</p> <p>3.2 из ут но по бе:</p> <p>по, то</p>

				производства не изменилось;	пр изи
				документ, указывающий дату введения изменения.	до да:
				Копия измененной лицензии на производство, при необходимости, или документ, выданный уполномоченным органом, в котором отмечено новое название.	Кс ли пр до уп в г на:
2.	Изменение юридического адреса производителя	IA	Место производства не изменилось	Обновленная часть досье I А:	Об Мс
				IA Административные данные: I.A.1 - I.A.7, I A.9 - I.A.12 I.A.8	Ад ин
				подписанная декларация о том, что место производства не изменилось;	по, то пр изи:
				I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3 - I.B.5	1.3 ле ма по пр
				Обновленная часть досье II:	Об Мс
				II.B Сведения о производстве: II.B.1- II.B.4	3.2 .3.
				II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС	3.2 из ут но по бе:
				подписанная декларация о том, что место производства не изменилось;	по, то пр изи:
				документ, указывающий дату введения изменения.	до да:
				Обновленная часть досье I А;	Об Мс
				IA Административные данные (I.A.1- I.A.7, I A.9 - I.A.11) I.A.12, I.A.8	Ад ин
				Обновленная часть досье II:	Об Мс

				<p>II.B Сведения о производстве: II.B.1- II.B.4</p> <p>3.2 .3.</p>	
				<p>II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p> <p>3.2 из ут но по бе:</p>	
				<p>в случае наличия дополнительного места для производства партий должно быть предоставлено полное обоснование, основывающееся на технических проблемах и проблемах со здоровьем человека;</p> <p>в до: пр до пр об ос: те: пр че:</p>	
				<p>доказательство того, что предлагаемое место разрешено для производства соответствующей фармацевтической форм;</p> <p>до: пр ра пр со фа</p>	
				<p>новая или обновленная лицензия на производство или сертификат GMP для нового места производства, а также информация обо всех проведенных инспекциях в последние 2-3 года;</p> <p>но ли ил но а : вс: ин год</p>	
				<p>декларация в письменном виде о том, что производственный процесс и нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства на момент выпуска и конца хранения остались теми же, которые были утверждены ранее;</p> <p>де: ви пр и : по бе ле: мо хр: ко: ра:</p>	
3. Ии	Изменение места (мест) производства для части или всего производственного процесса лекарственного средства	IA	Нет изменения в производственном процессе или в нормативном документе по контролю качества и безопасности лекарственного средства, включая методы испытания	<p>данные анализа одной производственной партии и двух пилотных партий (или двух производственных партий) и сравнительные данные последних 3х партий с предыдущего места производства;</p> <p>да: пр дв: дв: па: да: па: ме да:</p>	

			полных производственных партий должны быть доступны по требованию; если изменение связано с новым производителем, ответственным за выпуск партии, или новым местом производства, где выпуск продукции осуществляется только партиями, или когда изменение связано с новым упаковщиком (внешняя упаковка или маркировка), данные анализа партии не представляются;	по па до есл но от па пр пр то: из: уп уп да пр
			данные проверки достоверности производственного процесса на новом месте производства для продуктов, состоящих из вакцин, токсинов, сывороток и аллергенов, лекарственных средств, получаемых по крови человека или плазмы, медицинских продуктов ветеринарной иммунологии и продуктов, получаемых в биотехнологии;	да до пр пр пр пр ва: сы ле по че. ме ве: и г би
			документ, подтверждающий, что препарат нового места производства зарегистрирован в стране-производителе;	до по пр пр за: ст
			документ, указывающий дату введения изменения.	до да:
			Переход со старого на новое место или в новую лабораторию для проведения испытаний должен быть успешно выполнен	Пе но ла пр до. вы
			Обновленная часть досье I A:	Об Мс
			IA Административные данные: I.A.1 - I.A.7, I A.9 - I.A.12 I.A.8	Ад ин
			I. В. Краткая характеристика	

4.	Изменение держателя регистрационного удостоверения	IA	<p>Основное условие: Документальное подтверждение прав нового держателя регистрационного удостоверения на владение, предоставленная соответствующим органом</p>	<p>лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3 - I.B.5</p> <p>подписанная декларация о том, что место производства не изменилось;</p> <p>документ, указывающий дату введения изменения</p> <p>документальное подтверждение прав нового держателя регистрационного удостоверения на владение, предоставленная соответствующим органом</p> <p>П.Е.1 Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p>	<p>1.3 ле ма по пр</p> <p>по, то пр изи</p> <p>до да:</p> <p>до де ре уд пр со</p> <p>3.2 из ут но по бе:</p>
5.	Изменение названия лекарственного средства (как торгового, так и общепринятого названия)	IB	<p>Следует избегать путаницы с названиями существующих медицинских препаратов или же с Международным непатентованным названием МНН, если же наименование общепринятое, изменение должно быть произведено в следующем порядке: от общепринятого названия к фармакопейному или к МНН</p>	<p>Мотивированное обоснование необходимости изменения названия препарата;</p> <p>Обновленная часть досье I A;</p> <p>IA Административные данные (I.A.1 - I.A.7, I A.9 - I.A.11) I.A.12, I.A.8</p> <p>I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3 - I.B.5</p> <p>копия документа, выданного компетентными органами и страны-производителя, который удостоверяет изменение его названия;</p> <p>подписанная декларация о том, что место, способ, состав, нормативный документ, регламентирующий</p>	<p>Мо об не на:</p> <p>Об Мс</p> <p>Ад ин</p> <p>1.3 ле ма по пр</p> <p>ко вы ор ст ко изи</p> <p>по, то со до ре:</p>

				качество препарата остались без изменения;	ка ос:
				П.Е.І Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС	3.2 из ут но по бе:
6.	Внесение дополнительного торгового названия лекарственного средства производимого отечественными производителями для экспорта	ІБ	В случае регистрации в других странах зарегистрированного лекарственного средства в Республике Казахстан под другим торговым названием для экспорта	Обновленная часть досье І А;	Об Мс
				ІА Административные данные (І.А.1 - І.А.7, І.А.9 - І.А.11) І.А.12, І.А.8	Ад ин
				І. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : І.В.3 - І.В.5	1.3 ле ма по пр
				подписанная декларация о том, что место, способ, состав, нормативный документ, регламентирующий качество препарата остались без изменения;	по, то со до ре ка ос:
				подтверждение производителем идентичности состава, технологического процесса, методов и методик контроля качества лекарственного средства, производимого для внутреннего рынка страны	по пр ид те ме ко ле пр вн:
				П.Е.І Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС	3.2 из ут но по бе:
				документ, определяющий дату начала продаж лекарственного средства под новым наименованием	до да ле по,
				Мотивированное обоснование необходимости изменения названия активной субстанции;	М об не на:

7.	Изменение названия активной субстанции	IA	Активная субстанция должна оставаться той же	<p>Обновленная часть досье I A;</p> <p>IA Административные данные (I.A.1 - I.A.7, I A.9 - I.A.11) I.A.12, I.A.8</p> <p>подписанная декларация о том, что место, способ, состав, нормативный документ, регламентирующий качество активной субстанции остались без изменения;</p>	Об Мс Ад ин по, той со до ре ка су из
				<p>Обновленная часть досье I A включающие предлагаемое изменение:</p> <p>I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3- I.V.5</p> <p>Обновленная часть досье II:</p> <p>II A. Состав: II A.1 - II A.3 (II A.2)</p> <p>II В. Сведения о производстве: II В.1 - II В.4</p> <p>II С. Методы контроля исходных материалов: II С.2</p> <p>II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p> <p>II F Результаты испытаний стабильности не менее чем 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях, в случае необходимости</p> <p>обоснование изменений/выбора наполнителей др. должно быть приведено на</p>	Об Мс пр 1.3 ле ма по пр Об Мс 3.1 3.2 Ле 3.2 3.2 .3 3.2 3.2 .4 вс 3.2 3.2 из ут но по бе: 3.2 .8. не об вы до.

	<p>8. Замена наполнителя на другой сравнимый наполнитель (аналогичный) (за исключением компонентов вакцин и биотехнологических наполнителей)</p>	ИБ	<p>Отсутствие изменений в спецификации готового лекарственного средства и профиле растворения для твердых лекарственных форм. Сходные функциональные характеристики наполнителей</p>	<p>основании результатов контроля соответствующих фармацевтических показателей (включая показатели стабильности и антимикробных консервантов, в случае необходимости);</p> <p>сравнительные данные по профилю растворения как минимум одной пилотной/ производственной партии готовой продукции в новом и старом составе для твердых лекарственных форм;</p> <p>результаты исследований по биодоступности (по биоэквивалентности), если она может быть другой при таких изменениях, или обоснование отсутствия в заявке новых данных по биоэквивалентности;</p> <p>заключение о том, что проведены соответствующие исследования стабильности согласно соответствующему руководству по изучению стабильности;</p> <p>при несоответствии нормативного документа по контролю качества и безопасности ЛС должны быть представлены данные этих исследований или обязательство, что соответствующие исследования стабильности были начаты в соответствии с общепринятыми правилами испытания стабильности, что данные исследований стабильности имеются у заявителя как минимум за 3 месяца (как минимум две пилотные или производственные партии с указанием номеров партий) , и что соответствующие</p>
--	--	----	--	---

			<p>исследования стабильности будут закончены.</p> <p>Примечание: для вакцин, токсинов, сывороток и аллергенов, медицинских продуктов, полученных из человеческой крови или плазмы, иммунологические ветеринарные медицинские продукты и биотехнологические продукты, для которых производственный процесс является существенной частью качества продукта, данные по стабильности должны быть представлены за 6 месяцев испытаний;</p> <p>декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности ЛС на момент выпуска и конца хранения не изменены;</p> <p>данные, подтверждающие что "новый" наполнитель не противоречит методу тестирования в нормативном документе по контролю качества и безопасности конечного продукта (где есть необходимость).</p> <p>копия сертификатов анализа на момент выпуска и конца хранения; сертификат качества для одной серии нового лекарственного средства:</p>	<p>исбу.</p> <p>Пр тои ал: пр че: пл: ве: пр би пр пр яв: ча да до: за</p> <p>де: но: ко бе: вы не</p> <p>да: чт не те: но: ко бе: пр не</p> <p>ко ан: и се: од ле:</p>
			<p>Обновленная часть досье I А включающие предлагаемое изменение:</p> <p>I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3 - I.V.5</p>	<p>Об Мс пр</p> <p>1.3 ле ма по пр</p>
			<p>Обновленная часть досье II:</p>	<p>Об Мс</p> <p>3.1</p>

9.	Изменение системы красителей продукта	<p>А) Уменьшение или изъятие: IA</p> <p>Б) Увеличение, дополнение или замена одного или</p>	<p>Сходные функциональные характеристики. Отсутствие изменений в профиле растворения для твердых лекарственных форм. Отсутствуют изменения функциональных характеристик лекарственной формы. Какое-либо корректирование состава</p>	<p>II А. Состав: II А.1 - II А.3 (II А.2)</p>	<p>3.2 Ле 3.2</p>
				<p>II В. Сведения о производстве: II В.1 - II В.4</p>	<p>3.2 .3 3.2</p>
				<p>II С. Методы контроля исходных материалов: Вспомогательные вещества II С.2</p>	<p>3.2 .4 вс 3.2</p>
				<p>II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p>	<p>3.2 из ут но по бе:</p>
				<p>II F Результаты испытаний стабильности не менее чем 3-х промышленных или опытно - промышленных (пилотных) сериях (в случае необходимости)</p>	<p>3.2 .8. не</p>
				<p>метод идентификации для нового красителя (в случае необходимости);</p>	<p>ме но не</p>
				<p>обоснование изменений/выбора наполнителей должно быть приведено на основании результатов контроля соответствующих фармацевтических показателей (включая показатели стабильности и антимикробных консервантов, при необходимости);</p>	<p>об вы до. ос ко фа по по ан ко не</p>
				<p>сравнительные данные по профилю растворения как минимум одной пилотной/производственной партии готовой продукции в новом и старом составе для твердых лекарственных форм;</p>	<p>ср; пр ми пр гот и тв фо</p>
				<p>результаты исследований по биодоступности (биоэквивалентности), если она может быть другой при таких изменениях, или обоснование отсутствия в заявке новых данных по биоэквивалентности;</p>	<p>ре: (по би он та об зая би</p>

добавление, удаление или замена красителя)	б о л ь ш е компонентов: ИБ	для сохранения общей массы должно относиться к вспомогательному веществу. Спецификации готового лекарственного средства изменились только относительно вида/запаха/вкуса	заключение о том, что проведены соответствующие исследования стабильности с о г л а с н о соответствующему руководству по изучению стабильности;	за пр со ис со ру ста
			при несоответствии нормативному документу по контролю качества и безопасности лекарственного средства должны быть представлены данные этих исследований или Обязательство, что соответствующие исследования стабильности были начаты в соответствии с общепринятыми правилами испытания стабильности, что данные исследований стабильности имеются у заявителя как минимум за 3 месяца (как минимум две пилотные или производственные партии, с указанием номеров партий), и что соответствующие исследования стабильности будут закончены;	пр но по бе ле до да ил со ис бь со об ис чи ста зая ме пи пр с па со ис бу,
			Должны быть указаны номера серий, использованные в исследованиях стабильности	До но ис ис ста
			должны быть представлены данные стабильности (с предлагаемыми действиями);	до да пр);
			сертификат качества для одной серии нового лекарственного средства;	се од ле
			Образцы для проведения трехкратного анализа в случае необходимости	Об тр сл
			декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности	де но ко бе

			лекарственного средства на момент выпуска и конца хранения не изменены (за исключением внешнего вида);	ле мо хр: ис: ви,
			П.Е.1 Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС	3.2 из ут но по бе:
			Обновленная часть досье I А включающие предлагаемое изменение:	Об Мс пр
			I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3 - I.V.5	1.3 ле ма по пр
			Обновленная часть досье II:	Об Мс
			II А. Состав: II А.1 - II А.3 (II А.2)	3.1 3.2 3.2 пр 3.2
			II В. Сведения о производстве: II В.1 - II В.4	3.2 3.2 3.2
			II С. Методы контроля исходных материалов: Вспомогательные вещества II С.2. Обновленные разделы части II С должны содержать подробное описание качественного состава вкусовой добавки, продемонстрировать устойчивость состава (например, данными трех партий GLC) и любые новые характеристики вкусовой добавки. В случае , если данные по вкусовой добавке подаются непосредственно поставщиком вкусовой добавки, эти данные	3.2 3.2 вс 3.2 Об ча со. оп со де ус на па но вк , е до не по до

10.	Изменение системы вкусовых добавок (добавление, удаление или замена вкусовой добавки)	<p>А) уменьшение или изъятие: IA</p> <p>Б) увеличение, дополнение или замена одного или больше компонентов: IB</p>	<p>Предложенная вкусовая добавка должна быть в соответствии с Директивой 88/388/ЕЕС</p> <p>Какое-либо корректирование состава для сохранения общей массы должно относиться к вспомогательному веществу. Спецификации готового лекарственного средства изменились только относительно вида/запаха/вкуса</p>	<p>соответствующий орган должен иметь до начала процедуры;</p> <p>П.Е.1 Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p> <p>метод идентификации для новой вкусовой добавки (в случае необходимости);</p> <p>обоснование изменений/выбора вкусовой добавки. должно быть приведено на основании результатов контроля соответствующих фармацевтических показателей (включая показатели стабильности и антимикробных консервантов, при необходимости);</p> <p>сравнительные данные по профилю растворения как минимум одной (двух) пилотной/производственной партии готовой продукции в новом и старом составе для твердых лекарственных форм;</p> <p>результаты исследований по биодоступности (биоэквивалентности), если она может быть другой при таких изменениях, или обоснование отсутствия в заявке новых данных по биоэквивалентности;</p> <p>имя поставщика и дата подачи данных о вкусовой добавке должны быть указаны в приложении заявления;</p> <p>декларация о том, что характеристики лекарственного средства на момент выпуска и конца хранения не изменены (за исключением вкусовой добавки);</p>	<p>соответствующий орган должен иметь до начала процедуры;</p> <p>3.2 из утвержденного нормативного документа по контролю качества и безопасности ЛС</p> <p>метод идентификации для новой вкусовой добавки (в случае необходимости);</p> <p>обоснование изменений/выбора вкусовой добавки. должно быть приведено на основании результатов контроля соответствующих фармацевтических показателей (включая показатели стабильности и антимикробных консервантов, при необходимости);</p> <p>сравнительные данные по профилю растворения как минимум одной (двух) пилотной/производственной партии готовой продукции в новом и старом составе для твердых лекарственных форм;</p> <p>результаты исследований по биодоступности (биоэквивалентности), если она может быть другой при таких изменениях, или обоснование отсутствия в заявке новых данных по биоэквивалентности;</p> <p>имя поставщика и дата подачи данных о вкусовой добавке должны быть указаны в приложении заявления;</p> <p>декларация о том, что характеристики лекарственного средства на момент выпуска и конца хранения не изменены (за исключением вкусовой добавки);</p>
-----	---	--	--	---	--

			сертификат качества для одной серии нового лекарственного средства;	сер од ле
			Образцы для проведения трехкратного анализа в случае необходимости	Об тр сл
			обязательство, что соответствующие исследования стабильности были начаты в соответствии с общепринятыми правилами испытания стабильности, что данные исследования стабильности имеются у заявителя как минимум за 3 месяца (как минимум две пилотные или производственные партии с указанием номеров партий), и что соответствующие исследования стабильности будут закончены;	об со ис бы со об ис чи ста зая ме пи пр ук , и ис бу,
			Должны быть указаны номера серий, использованные в исследованиях стабильности	До но ис ис ста
			в случае внешних изменений с нормативным документом по контролю качества и безопасности ЛС должны быть представлены данные (с предлагаемыми действиями);	в из до ка ЛС пр);
			данные, подтверждающие, что новый наполнитель не противоречит методу тестирования в нормативном документе по контролю качества и безопасности конечного продукта (где есть необходимость)	да чи пр те но ко бе пр не
			Обновленная часть досье II:	Об Мс
			II A. Состав: II A.1 - II A.3 (II A.2)	3.1 3.2 3.2 пр 3.2

				<p>II В. Сведения о производстве: II В.1 - II В.4</p> <p>ведомость изменений к II Е. Спецификация качества готового продукта с аутентичным переводом: II Е.1</p> <p>Обновленная часть досье I:</p> <p>I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3 - I.V.5</p> <p>Обоснование изменений</p> <p>сравнительные данные профиля растворения как минимум одной и пилотно/ производственной партии конечного продукта в новом и старом составе (для продуктов с изменением условий их производства, используя данные, полученные ин-витро, которые должны коррелировать с данными полученными ин-виво);</p> <p>обязательство, что соответствующие исследования стабильности были начаты в соответствии с общепринятыми правилами испытания стабильности, что данные исследования стабильности имеются у заявителя как минимум за 3 месяца (как минимум две пилотные или производственные партии с указанием номеров партий) , и что соответствующие исследования стабильности будут закончены;</p> <p>Должны быть указаны номера серий,</p>	<p>3.2 3.2 3.2</p> <p>вед Р.. ле 3.2</p> <p>Об Мс</p> <p>1.3 ле ма по пр</p> <p>Об</p> <p>ср: пр ми пр ко но дл изи пр да: ин ко по.</p> <p>об со ис бь со об: ис: чт: ст: зая ме пи пр ук: , и ис: бу,</p> <p>До но</p>
11.	Изменение массы (веса) покрытия таблетки или изменение массы (веса) оболочки капсулы	Б) лекарственные формы, стойкие к действию желудочного сока, с модифицированным высвобождением и л и пролонгированного действия: ИБ	Отсутствие изменений в профиле растворения. Оболочка не является решающим фактором механизма высвобождения. Спецификации готового лекарственного средства изменены только относительно массы и размера, при необходимости.		

			использованные в исследованиях стабильности	ис ис ста
			обоснование отсутствия в заявке новых данных по биоэквивалентности;	об зая би
			сертификат качества для одной серии нового лекарственного средства;	се од ле
			Образцы для проведения трехкратного анализа в случае необходимости	Об тр сл
			декларация о том, что Сертификаты анализа лекарственного сырья на момент выпуска и конца хранения не изменены (за исключением средней массы)	де Се ле мо хр ис ма
			Обновленная часть досье I (при необходимости):	Об М не
			I. В. Обновленная краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3 - I.V.5, включающие предлагаемое изменение;	1.3 ха ле ма по пр вк из
			Обновленная часть досье II:	Об М
			II А. Состав: Упаковка (краткое описание) II А.2, II А.3	3.2 3.2 пр уп
			II С. Методы контроля исходных материалов: II С.3 Упаковочный материал (первичная и вторичная упаковка): II С.3.1	3.2 3.2 пр 3.2 ук
			II F Результаты испытаний стабильности не менее чем 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях	3.2 3.2
			обоснования для изменения в упаковочном материале и соответствующие научные исследования новой упаковки (сравнительные	об в у со ис ис уп

12. Изменение качественного состава первичной (внутренней) упаковки

Предложенный упаковочный материал должен быть, по меньшей мере, эквивалентным ранее одобренному материалу по соответствующим свойствам, и изменение не касается стерильной продукции. Изменение касается только одинакового вида упаковки и материала (например, блистер на блистер)

данные по проницаемости, например, для O ₂ , CO ₂ , влажность);	да на вла
для полутвердых и жидких форм дозировки должно быть представлено доказательство того, что нет взаимодействия между лекарственным средством и упаковочным материалом (например, что нет перехода компонентов предлагаемого материала в содержимое лекарственного средства и нет потери компонентов лекарственного средства в упаковку);	дл: фо бы до не ле уп на ко пр со ле не ле уп
должны быть предоставлены данные валидации всех новых аналитических методик для упаковочного материала;	до пр ва. ан: уп
обязательство, что соответствующие исследования стабильности были начаты в соответствии с общепринятыми правилами испытания стабильности, что данные исследования стабильности имеются у заявителя как минимум за 3 месяца (как минимум две пилотные или производственные партии с указанием номеров партий), и что соответствующие исследования стабильности будут закончены;	об со ис: бы со об: ис: чт: ст: зая ме пи пр ук: , и ис: бу,
Должны быть указаны номера серий, использованные в исследованиях стабильности	До но ис ис ст:
в случае внешних изменений с нормативным документом по контролю качества и безопасности ЛС должны быть представлены данные (с предлагаемыми действиями) или сравнительные	в из: до: ка: ЛС пр пр)

				<p>данные стабильности в условиях ускоренного старения и в обычных условиях препарата в старой и новой упаковке согласно соответствующему руководству по изучению стабильности;</p> <p>декларация о том, что лекарственное средство все еще отвечает нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС на момент выпуска и конца хранения;</p> <p>Образцы для проведения трехкратного анализа в случае необходимости</p> <p>П.Е.1 Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p>	<p>да ус. ст: ус. ст: ус. ст: со со ру: ст:</p> <p>де: ле: ец но: по бе: вы</p> <p>Об тр: сл:</p> <p>3.2 из ут но: по бе:</p>
13.	Удаление одного из показаний к применению	ИБ	<p>Безопасность применения препарата должна сохраняться и подтверждаться данными ретроспективных исследований, клинической безопасности и качества</p>	<p>Объяснения причины удаления показания и заявление того, что безопасность применения продукта сохраняется;</p> <p>Обновленная часть досье I: I. В. Обновленная Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3 - I.V.5, включающие предлагаемое изменение;</p> <p>документ, определяющий, когда изменение будет введено</p>	<p>Об уд за бе: пр</p> <p>Об Мс</p> <p>1.3 ха ле: ма по пр вк: из:</p> <p>до: ко: вв:</p>
			<p>Безопасность применения препарата должна</p>	<p>Объяснения причины удаления способа применения (введения) и заявление того, что безопасность применения продукта сохраняется;</p> <p>Обновленная часть досье I:</p>	<p>Об уд пр за бе: пр</p> <p>Об Мс</p>

14.	Удаление способа применения (введения)	ИБ	сохраняться и подтверждаться данными ретроспективных исследований, клинической безопасности и качества. Должны быть представлены подтверждения	<p>I. В. Обновленная Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3 - I.B.5, включающие предлагаемое изменение;</p> <p>документ, определяющий, когда изменение будет/ было введено (от регуляторного органа).</p>	1.3 ха ле ма по пр вк из
15.	Добавление показаний к применению в утвержденной терапевтической области	ИБ	Безопасность применения препарата должна сохраняться и подтверждаться данными клинических исследований, клинической безопасности. Должны быть представлены их подтверждения.	<p>Объяснения причины добавления показания и заявление того, что безопасность применения продукта сохраняется;</p> <p>Обновленная часть досье I:</p> <p>I. В. Обновленная Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3 - I.B.5, включающие предлагаемое изменение;</p> <p>копия инструкции по медицинскому применению утвержденной при государственной регистрации/ перерегистрации в РК;</p> <p>документ, определяющий, когда изменение будет введено;</p> <p>Обновленная часть досье IV:</p> <p>данные клинических исследований, пострегистрационных исследований</p>	Об до за бе: пр Об Мс 1.3 ха ле ма по пр вк из ко ме ут го ре пей до ко вве Об Мс да ис по ис
				<p>Объяснения причины добавления побочных действий и заявление того, что безопасность применения препарата сохраняется;</p> <p>Обновленная часть досье I:</p>	Об до дей чт пр со: Об Мс

16.	Добавление нового/новых побочных действий в инструкцию по медицинскому применению	ИБ	Безопасность применения препарата должна сохраняться и подтверждаться данными клинических исследований, клинической безопасности. Должны быть представлены их подтверждения.	<p>I. В. Обновленная Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3 - I.B.5, включающие предлагаемое изменение;</p> <p>копия инструкции по медицинскому применению утвержденной при государственной регистрации/ перерегистрации в РК</p> <p>Обновленная часть досье IC, IV:</p> <p>данные клинических исследований, пострегистрационных исследований; данные фармаконадзора</p>	<p>1.3 ха ле ма по пр вк изи</p> <p>ко ме ут го ре пе</p> <p>Об Мс</p> <p>да ис по ис фа</p>
17.	Добавление или удаление противопоказаний в инструкцию по медицинскому применению	ИБ	Безопасность применения препарата должна сохраняться и подтверждаться данными клинических исследований, клинической безопасности. Должны быть представлены их подтверждения.	<p>Объяснения причины добавления или удаления противопоказаний побочных действий и заявление того, что безопасность применения препарата сохраняется;</p> <p>Обновленная часть досье I:</p> <p>I. В. Обновленная Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3 - I.B.5, включающие предлагаемое изменение;</p> <p>копия инструкции по медицинскому применению утвержденной при государственной регистрации/ перерегистрации в РК;</p> <p>Обновленная часть досье IC, IV:</p> <p>данные клинических исследований, пострегистрационных исследований; данные фармаконадзора</p>	<p>Об до пр по за бе: пр</p> <p>Об Мс</p> <p>1.3 ха ле ма по пр вк изи</p> <p>ко ме ут го ре пе</p> <p>Об Мс</p> <p>да ис по ис фа</p>

18.	Добавление нового/новых предостережения при медицинском применении лекарственного препарата в инструкцию по медицинскому применению	ИБ	Безопасность применения препарата должна сохраняться и подтверждаться данными клинических исследований, клинической безопасности. Должны быть представлены их подтверждения.	<p>Объяснения причины добавления нового/новых предостережения (ий) побочных действий и заявление того, что безопасность применения препарата сохраняется;</p> <p>Обновленная часть досье I:</p> <p>I. В. Обновленная Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3 - I.V.5, включающие предлагаемое изменение;</p> <p>копия инструкции по медицинскому применению утвержденной при государственной регистрации/ перерегистрации в РК;</p> <p>Обновленная часть досье IC, IV:</p> <p>данные клинических исследований, пострегистрационных исследований; данные фармаконадзора</p>	<p>Об до пр по за бе: пр</p> <p>Об Мс</p> <p>1.3 ха ле ма по пр вк из:</p> <p>ко ме ут го ре пе</p> <p>Об Мс</p> <p>да ис по ис фа</p>
19.	Изменение условий отпуска из аптек	ИБ	Безопасность применения препарата должна сохраняться	<p>Объяснения причины изменения условий отпуска и заявление того, что безопасность применения препарата сохраняется;</p> <p>Обновленная часть досье I:</p> <p>I. В. Обновленная Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3 - I.V.5, включающие предлагаемое изменение;</p> <p>копия инструкции по медицинскому применению утвержденной при государственной регистрации/ перерегистрации в РК;</p>	<p>Об из и бе: пр</p> <p>Об Мс</p> <p>1.3 ха ле ма по пр вк из:</p> <p>ко ме ут го ре пе</p>

				Обновленная часть досье IC, IV:	Об Мс
				данные клинических исследований, пострегистрационных исследований; данные фармаконадзора	да ис по ис фа
				документ, подтверждающий изменение условий отпуска в стране-производителя (от регуляторного органа)	до по из в с ре
20.	Внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению общих сведений о лекарственном препарате, производителе, представительстве	IA	Безопасность применения препарата должно сохраняться	Обновленная часть досье I: I. В. Обновленная Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3 - I.V.5, включающие предлагаемое изменение;	Об Мс 1.3 ха ле ма по пр вк из
21.	Добавление или замена измерительного устройства для оральных жидких дозировочных форм и других дозировочных форм	IA	Размер где возможно точность предлагаемого измерительного устройства должны быть совместимы с утвержденной нозологией	Обновленная часть досье I: I. В. Обновленная Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.3 - I.V.5, включающие предлагаемое изменение; Обновленная часть досье II: II А. Состав: Упаковка (краткое описание) II А.2, II А.3 II С. Методы контроля исходных материалов: II С .3 Упаковочный материал (первичная и вторичная упаковка): II С.3.1 описание устройства (с детальным изображением) и, где есть необходимость, имя поставщика;	Об Мс 1.3 ха ле ма по пр вк из Об Мс 3.2 Ле 3.2 ук 3.2 Ле 3.2 ук оп де и, им

			образцы нового измерительного устройств, где есть необходимость;	об из: где
			доказательство того, что размер и точность предлагаемого измерительного устройства совместимы с нозологией, приведенной в краткой характеристике препарата;	до: ра: пр: из: со: пр: ха:
			П.Е.1 Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС	3.2 из: ут: но: по: бе:
			Обновленная часть досье I:	Об: Мс:
			I А Административные данные: I А.8	3.2 3.2 ве: ле: ко: од: ве: пр: об: ка: 3.2
			Обновленная часть досье II	
			II С: Методы контроля исходных данных: II С.1 Активная субстанция: ПС1.1	
			II F: Результаты испытания стабильности	3.2
			данные анализа как минимум двух производственных партий (минимум пилотный размер);	да: ми: пр: ми: ;
			для вакцин, токсинов, сывороток и аллергенов, лекарственных средств, получаемых из крови человека или плазмы, медицинских продуктов ветеринарной иммунологии и продуктов, получаемых в биотехнологии, для которых производственный	дл: сы: ле: по: че: ме: ве: и г: би: ко:

22.	<p>Смена организации-производителя (производителей) активной субстанции, добавление новой организации-производителя (производителей) активной субстанции</p>	ИБ	<p>Нормативный документ по контролю качества и безопасности ЛС, метод синтеза и процедуры контроля качества активной субстанции должны быть идентичны утвержденным. Активная субстанция не является веществом биологического характера</p>	<p>процесс является важной составляющей качества продукта, должны быть представлены данные по стабильности за 6 месяцев в соответствии с общепринятыми правилами испытания стабильности для активной субстанции и продукта, произведенного с этой субстанцией. Более того, декларация того, что соответствующие исследования стабильности реального времени будут закончены;</p> <p>сравнительные данные по качеству заявленных производителем активной субстанции с ранее утвержденными данными;</p> <p>декларация о том, что метод синтеза (метод приготовления*, например, для травяных лекарственных средств), методики контроля качества и нормативный документ по контролю качества и безопасности активной субстанции те же, которые были утверждены.</p> <p>Для твердых лекарственных форм орального применения данные исследований, что подтверждают отсутствие изменений относительно профиля растворения для лекарственного средства, который испытал изменения, установленного минимум на двух опытно-промышленных сериях или промышленных сериях, при сравнении с профилем растворения лекарственного средства, в состав которого входит активная субстанция от предыдущего утвержденного производителя</p>	<p>пр со пр пр ста со об ис: дл: пр эт то со ис: ре: за ср: ка пр су ут де: ме пр дл ле ме ка до ка ак ко Дл ле: ор да по из пр ле ко из ми пр пр ср: ра ле со: ак пр ут пр</p>
-----	--	----	--	--	---

	<p>Изменение в имени организации-производителя IA активной субстанции</p>	<p>IA</p>	<p>Организация-производитель активной субстанции должен остаться тем же. Место производства не изменилось</p>	<p>Обновленная часть досье I: I A Административный данные: I A.8 Обновленная часть досье II II C: Методы контроля исходных данных: II C.1 Активная субстанция: ПС1.1 подписанная декларация о том, что место производства осталось тем же; документ, определяющий, когда изменение будет введено.</p>	<p>Об Мс 3.2 Ле дл пр со, ле ин пр об ка: 3.2 3.2 Ле дл пр со, ле ин пр об ка: по, то пр же до: ко: вв</p>
			<p>Нормативный документ по контролю качества и</p>	<p>Обновленная часть досье I: I A Административный данные: I A.8 Обновленная часть досье II II C: Методы контроля исходных данных: II C.1</p>	<p>Об Мс 3.2 3.2 ве ле ко од ве пр об ка: 3.2 3.2 3.2 ве ле ко од</p>

24.	Смена поставщика промежуточной смеси, используемой в производстве активной субстанции	IA	безопасности ЛС, метод синтеза и процедуры контроля качества активной субстанции должны быть теми же, которые были уже утверждены	<p>Активная субстанция: ПС 1.1</p> <p>П F: Результаты испытания стабильности</p> <p>данные анализа как минимум двух производственных партий (минимум пилотный размер) промежуточной смеси и активной субстанции;</p> <p>заявление о том, что метод синтеза (где возможно, метод приготовления*, например, для травяных лекарственных средств), методики контроля качества и характеристики промежуточной смеси и активной субстанции те же самые, которые были утверждены</p>	<p>ве пр об ка;</p> <p>3.2</p> <p>да ми пр ми пр ак;</p> <p>за си ме на ле ме ка пр ак са ути</p>
				<p>Обоснование изменения: Обновленная часть досье П</p> <p>П С: Методы контроля исходных данных: П С.1 Активная субстанция: ПС 1.1 включая прямое сравнение настоящего процесса и нового процесса производства;</p> <p>данные анализа как минимум двух производственных партий (минимум пилотный размер) ;</p> <p>для вакцин, токсинов, сывороток и аллергенов, лекарственных средств, получаемых из крови человека или плазмы, медицинских продуктов ветеринарной иммунологии</p>	<p>Об Об Мс</p> <p>3.2 3.2 ве ле ко од ве пр об ка; 3.2 ср; пр пр</p> <p>да ми пр ми ;</p> <p>дл сы ле по че. ме ве;</p>

	<p>Незначительные изменения в процессе производства активной субстанции</p>	ИБ	<p>Нормативный документ по контролю качества и безопасности ЛС, на субстанцию не подвергался нежелательным изменениям . Не произошло изменений физических свойств субстанции. Не прибавилось новых примесей или не произошло изменения уровня примесей которые требуют проведения дополнительных исследований по безопасности применения конечного продукта. Активная субстанция не является веществом биологического происхождения. Способ синтеза не меняется.</p>	<p>и продуктов, получаемых в биотехнологии, для которых производственный процесс является важной составляющей качества продукта, должны быть представлены данные по стабильности за 6 месяцев в соответствии с общепринятыми правилами испытания стабильности для активной субстанции и продукта, произведенного с этой субстанцией. Более того, декларация того, что соответствующие исследования стабильности реального времени будут закончены;</p> <p>в случае внешних спецификаций должны быть представлены данные (с предлагаемыми действиями);</p> <p>доказательство, что любые новые потенциальные примеси могут быть обнаружены на приемлемом уровне обнаружения; декларация о том, что нет новых примесей или что нет увеличения уровня содержания примесей, которые требуют дальнейших изучений безопасности; данные о валидации всех новых аналитических методик (где есть необходимость – смотрите также изменение 38);</p> <p>декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности активной субстанции не изменились (смотрите также изменение 27) или в случае наличия любого изменения в нормативном документе по контролю качества и безопасности</p>	<p>и г би ко пр со пр пр ста со об ис дл пр эт то со ис ре за в сп бы (с деи до но пр об пр об то пр ув со ко да бе ва ан где см); де но ко бе су см 27 лк но ко</p>
--	---	----	--	---	---

	<p>Изменение размера производственной партии активной субстанции</p>	<p>А) до 10 раз в сравнении с оригинальным размером серии, утвержденным при регистрации, уменьшение объема производства - ИБ Б) Свыше 10 раз в сравнении с оригинальным размером серии, утвержденном при государственной регистрации ИБ</p>	<p>Данные по контролю качества субстанции должны показать, что не произошло нарушения целостности производства или физических свойств субстанции. Активная субстанция не является веществом биологического происхождения. Изменения не должны влиять на воспроизводимость процесса производства</p>	<p>безопасности лекарственных средств (с предлагаемым действием); для вакцин, токсинов, сывороток и аллергенов, лекарственных средств, получаемых из крови человека или плазмы, медицинских продуктов ветеринарной иммунологии и продуктов, получаемых в биотехнологии, для которых производственный процесс является важной составляющей качества продукта, должны быть представлены данные по стабильности за 6 месяцев в соответствии с общепринятыми правилами испытания стабильности для активной субстанции и продукта, произведенного с этой субстанцией. Более того, декларация того, что соответствующие исследования стабильности реального времени будут закончены; в случае внешних спецификаций должны быть представлены данные (с предлагаемыми действиями); декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности активной субстанции не изменилась; копия утвержденных нормативных документов по контролю качества и безопасности активной субстанции; должно быть представлено доказательство, что любые новые потенциальные примеси могут быть обнаружены на приемлемом уровне обнаружения</p>	<p>ле пр дл сы ле по че. ме ве: и г би ко пр со пр пр ст: со об: ис: дл пр эт: то: со ис: ре: за: вн: до. да: де: де: но: ко: бе: су: ко: но: по бе: су: до: но: пр об пр об: Се се: ра:</p>
--	--	--	---	--	---

	<p>27. Изменение нормативного документа по контролю за качеством и безопасностью активной субстанции</p>	ИБ	<p>Нормативный документ по контролю качества и безопасности должен быть ужесточен или добавлены новые тесты по контролю качества и пределы колебания параметров субстанции</p>	<p>Обновленная часть досье II:</p> <p>II C: Методы контроля исходных данных: II C.1 Активная субстанция: II C 1.1</p> <p>Сравнительные данные анализа как минимум 2 п и л о т н ы х производственных партий, включающие все тесты нормативного документа по контролю качества и безопасности активной субстанции, должны быть предоставлены данные о валидации всех новых аналитических методик (где есть необходимость, см о т р и т а к ж е и з м е н е н и е 38):</p> <p>сравнительные данные профиля растворения конечного продукта (где есть необходимость) из как минимум одной пилотной производственной партии, содержащей активную субстанцию, соответствующие действующему и предлагаемому нормативному документу по контролю качества и безопасности активной субстанции;</p> <p>сравнительный перечень новых и старых нормативных документов по контролю качества и безопасности активной субстанции.</p>	<p>Об Мс</p> <p>3.2 3.2 в е л е й к о д в е й п р о б к а: 3.2</p> <p>Ср ан: п и п р вк. н о. п о бе: с у п р в а: ан: г д с м):</p> <p>ср: п р к о е с т м и п р с о, с у с о д е п р н о п о бе: с у п</p> <p>ср: н о н о п о бе: с у п</p>
				<p>Обновленная часть досье II:</p>	<p>Об Мс</p>

	<p>Незначительные изменения в производстве лекарственного средства</p>	ИБ	<p>Нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства не подвергался нежелательным изменениям . Новый процесс должен обеспечить производство идентичного лекарственного средства относительно всех аспектов качества, безопасности и эффективности. Технология производства не изменилась . Лекарственное средство не содержит веществ биологического происхождения</p>	<p>II В: Сведения о производстве: II.B.1-II.B.4 которая включает: для суспензий (в которых активная субстанция находится в нерастворенной форме): данные о соответствующей валидации изменения, включая представление микроскопических изображений (микрофотографии) частиц для проверки видимых изменений распределения по размерам и структуры частиц. <i>Для твердых лекарственных форм:</i> данные профиля растворения одной репрезентативной промышленной серии и сравнительные данные последних 3 производственных партий из предыдущего процесса;</p> <p>данные следующих 2 полных производственных серий должны представляться по требованию или о них должно быть официально сообщено при несоответствии нормативного документа по контролю качества и безопасности лекарственных средств (с предлагаемым действием); декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства на момент выпуска и конца хранения не были изменены или в случае наличия любого изменения в нормативном документе по контролю качества и безопасности лекарственного средства (</p>	<p>3.2 3.2 вк ко су не да ва: вк. ми из ми дл из по ча Д ле да ра ре пр ср по пр из да по се пр тр до. со не но по бе ле пр де но ко бе ле мо хр из на. в по бе ле</p>
--	--	----	---	---	--

				<p>т.е. ужесточение), должны быть предоставлены тексты действующих и предлагаемого нормативного документа по контролю качества и безопасности лекарственного средства;</p> <p>обоснования отсутствия в заявке новых данных по биоэквивалентности;</p> <p>В случае изменения процесса стерилизации должны быть представлены обоснование и проверка достоверности.</p> <p>Копии спецификаций при выпуске и на протяжении срока пригодности.</p> <p>Должны быть указаны номера серий, использованные при исследовании стабильности</p>	<p>т.е бы де пр но по бе ле</p> <p>об за би</p> <p>В пр до. об до</p> <p>Ко вы ср</p> <p>До но ис ис</p>
29. +	Изменение в контроле за незавершенным производством	ИБ	<p>Нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства должен быть ужесточен или добавлены новые тесты по контролю качества и пределы колебания параметров</p>	<p>Обновленная часть досье II: Об Мс</p> <p>II В: Сведения о производстве: II.B.1- II.B.4 3.2 3.2</p> <p>II D: Методы контроля качества промежуточных продуктов 3.2 кр пр</p> <p>Должны быть предоставлены описание аналитическими методологии и данные о валидации всех новых аналитических методик (ан: где есть необходимость). Дс пр ан ме ва. ан: где</p>	
				<p>Обоснование изменения: обновленная часть досье II Об об: Мс</p> <p>II В: Сведения о производстве: II.B.1 - II.B.4 3.2 3.2</p> <p>данные анализа как минимум одной производственной партии настоящего и предлагаемого размеров. да ми пр на пр</p> <p>Данные анализа следующих двух полных Да сл</p>	

30.	Изменение размера производственной партии (серии) готового продукта	<p>А) до 10 раз в сравнении с первичным размером серии, утвержденным при регистрации: ИБ</p> <p>Б) уменьшение до 10 раз: ИБ</p> <p>В) другие случаи: ИБ</p>	<p>Изменение не должно затрагивать целостность процесса производства. Изменения касаются только стандартных лекарственных форм быстрого высвобождения для перорального применения и нестерильных жидких лекарственных форм. Лекарственное средство не относится к лекарственным средствам, содержащим вещества биологического происхождения.</p>	<p>производственных партии должны предоставляться по требованию или должно быть официально сообщено при несоответствии нормативного документа по контролю качества и безопасности (с предлагаемым действием);</p> <p>для продуктов, для которых обязателен тест однородности состава: должны быть представлены данные гомогенного распределения активной субстанции в производственной партии;</p> <p>декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства на момент выпуска и конца хранения не изменились;</p> <p>Копии утвержденных спецификаций при выпуске и на протяжении срока пригодности</p> <p>Информация относительно количества серий и их номера, использованные в валидационных исследованиях, или протокол (схема) валидации.</p> <p>Должны быть указаны номера серий, использованные в исследованиях стабильности.</p>	<p>пр до. тр бы пр но по бе пр</p> <p>дл: об од до. да ра су пр</p> <p>де: но ко бе ле мо хр:</p> <p>Ко сп и пр</p> <p>Ин ко. но ва ис пр ва</p> <p>До но ис ис ста</p>
				<p>Обновленная часть досье П</p> <p>П.Е.1 Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p> <p>должны быть предоставлены описание аналитической методологии и данные о</p>	<p>Об Мс</p> <p>3.2 из ут но по бе:</p> <p>до пр ан ме</p>

31.	Изменение нормативного документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства	<p>А) сужение допустимых границ; ИБ Б) дополнение нового показателя; ИБ</p>	<p>Нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства должен быть ужесточен или добавлены новые тесты по контролю качества и пределы колебания параметров</p>	<p>валидации всех новых аналитических методик (где есть необходимость); сравнительные данные профиля растворения (где есть необходимость); сравнительные данные анализа как минимум 2 пилотных / производственных партий, включающие все тесты нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственных средств; сравнительный список новых и старых нормативных документов по контролю качества и безопасности готового продукта на момент выпуска и конца хранения. Образцы для проведения трехкратного анализа в случае необходимости</p>	<p>ва: ан: где ср: пр ест ср: ан: пи пр вк. но: ко бе ле ср: но но: по бе: пр вы Об тр сл</p>
32.	Изменение синтеза или утилизации наполнителей, не указанных в Фармакопее	ИБ	<p>Нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства не подвергался нежелательным изменениям . Не прибавилось новых примесей или не произошло изменения уровня примесей что требует проведения исследований по безопасности применения готового продукта. Не произошло изменений физико-химических свойств конечного продукта.</p>	<p>Обновленная часть досье II II С: Методы контроля исходных данных: II С.1 Активная субстанция: II С 1.1, которая содержит соответствующие данные о валидации; сравнительные данные анализа как минимум 2 производственных партии; Декларация о том, что спецификации наполнителей не были изменены или в случае наличия любого изменения в спецификациях (например, ужесточение), должны быть предоставлены тексты действующих и предлагаемых спецификаций (при возможности, располагая информацией для сравнения рядом друг с другом);</p>	<p>Об Мс 3.2 пр вс ко со ва ср: ан: пр Де сп на из на. в на: до пр де пр сп во: ин ря</p>

			Вспомогательное вещество не является веществом биологического происхождения.	Декларация о том, что не прибавилось новых примесей, или не произошло изменения уровня примесей, которые требуют проведения дополнительных исследований безопасности.	Де пр пр пр ур тр до ис .
				Копии утвержденных и новых (при необходимости) спецификаций наполнителей	Ко но сп на
33.	Изменение в спецификации наполнителей лекарственного средства (исключая компоненты вакцин)	А) сужение допустимых границ; ИБ Б) дополнение нового показателя; ИБ	Спецификация должна быть ужесточена или добавлены новые тесты по контролю качества и пределы колебания параметров	Обновленная часть досье П	Об Мс
				П С: Методы контроля исходных данных: П С.2 Вспомогательные вещества : П С 2.1;	3.2 пр вс
				должны быть предоставлены описание аналитической методологии и данные о валидации всех новых аналитических методов	до пр ан ме ва. ан;
				сравнительные данные профиля растворения как минимум одной пилотной/ производственной партии готового продукта (где есть необходимость);	ср: пр ми пр гол не
				обоснование отсутствия в заявке новых данных по биоэквивалентности;	об: зая би
				сравнительные данные анализа как минимум 2 пилотных / производственных партий готового продукта, включающие все тексты спецификаций; сравнительный список новых и старых спецификаций наполнителей	ср: ан: пи пр гол: вк. сп ср: но сп на
				Обновленная часть досье I А включающие предлагаемое изменение: -	Об Мс пр
				I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (1.3 лей ма

34.	Изменение срока хранения по отношению к указанному при регистрации	А) Уменьшение срока хранения – IА Б) Увеличение срока хранения – IБ	Должны быть представлены данные по стабильности, проведенные по протоколам , которые были утверждены при регистрации лекарственного средства.	SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3 - I.B.5, включающие предлагаемое изменение;	по пр вк: из:
				Обновленная часть досье II	Об Мс
				II F Результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях, включающие данные по стабильности (в форме таблиц), как минимум из двух пилотных или производственных партий готового продукта в зарегистрированном упаковочном материале в течение требуемого срока хранения в соответствии с руководящими принципами по стабильности;	3.2 3.2 вк: ст: таб дв пр го: за: уп те: хр: ру: по
				II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС	3.2 из ут но: по бе:
				декларация о том, что были проведены дополнительные исследования стабильности по протоколам, утвержденным во время регистрации лекарственного средства, данные показали, что согласованный срок хранения не уменьшился;	де: пр ис: по ут ре ле: да: со: хр:
Изменения относительно краткой характеристики лекарственного средства, обновленные листок-вкладыш и образцы этикетки	Из кр: ле: об ли: эти				
				Обновленная часть досье I:	Об Мс
				I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка,	1.3 ле: ма

	<p>Изменение срока хранения после первого открытия упаковки</p>	ИБ
--	---	----

<p>инструкция по медицинскому применению : I.B.3- I.B.5, (образцы и модели, если требуется компетентными органами), включающие предлагаемое изменение;</p>	<p>по пр об тр ор пр</p>
<p>Обновленная часть досье II</p>	<p>Об Мс</p>
<p>II F Результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях, должна содержать данные исследований как минимум двух пилотных или партии готового продукта в зарегистрированном упаковочном материале после первого покрытия в соответствии с руководством по изучению стабильности, при необходимости, должны быть включены результаты микробиологических исследований;</p>	<p>3.2 .8. со, ис дв го за уп по со ру ст; не бы ми ис</p>
<p>II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p>	<p>3.2 из ут но по бе:</p>
<p>декларация о том, что проведенные дополнительные исследования стабильности показали, что согласованный срок хранения после первого открытия не уменьшился;</p>	<p>де: пр до ис по со: хр: от:</p>
<p>Копия утвержденной спецификации на протяжении срока хранения готового лекарственного средства, и при необходимости, спецификации после растворения/разведения или первого открытия.</p>	<p>Ко сп пр го: ср не сп ра: ил</p>

			Изменения относительно краткой характеристики лекарственного средства, обновленные листок-вкладыш и образцы этикетки	Из кр: ле: об ли: эти
			Обновленная часть досье I:	Об Мс
			I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3 - I.B.5, включающие предлагаемое изменение;	1.3 ле: ма по пр вк: изи
			Обновленная часть досье II	Об Мс
			II F Результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях, должна содержать данные исследований стабильности в реальном времени как минимум двух пилотных или производственных партий воспроизведенного продукта в зарегистрированном упаковочном материале в соответствии с руководством по изучению стабильности, при необходимости и результаты соответствующих микробиологических исследований;	3.2 .8. со, ис: в : ми ил па: пр за: уп со ру: ст: не ре со ми ис:
			II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС	3.2 из ут но по бе:
			декларация о том, что проведенные дополнительные исследования стабильности показали, что согласованный срок	де: пр до ис: по со:
36.	Изменение срока хранения после воспроизведения лекарственного средства	ИБ		

				хранения после воспроизведения продукта не уменьшился;	хранение
				копия утвержденных нормативных документов по контролю качества и безопасности лекарственных средств на момент конца хранения.	копирование
37.	Изменение условий хранения	ИБ	Исследования по стабильности должны проводиться согласно протоколу, утвержденному при получении регистрации ЛС. Анализ данных по стабильности должен показать, что не произошло уменьшения утвержденного срока хранения препарата	Обновленная часть досье I:	Обновление
				I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3- I.B.5, включающие предлагаемое изменение;	1.3 лекарственная форма по применению : I.B.3- I.B.5, включающие предлагаемое изменение;
				Обновленная часть досье II	Обновление
				II F Результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях, должна содержать данные исследований стабильности как минимум двух пилотных или производственных партий продуктов в зарегистрированном упаковочном материале в соответствии с руководством по изучению стабильности;	3.2 3.2 соответствие исследования как минимум двух пилотных или производственных партий продуктов в зарегистрированном упаковочном материале в соответствии с руководством по изучению стабильности;
				Ведомость изменений к II E . Спецификация качества готового продукта с аутентичным переводом: II E.1	Версия лекарственная 3.2
				декларация о том, что исследования по стабильности были проведены согласно протоколу, утвержденному при регистрации, и что согласованный срок хранения не уменьшился;	декларация исследования протокол, утвержденный при регистрации, и что согласованный срок хранения не уменьшился;
				Изменения относительно краткой характеристики	Изменение краткой характеристики

				лекарственного средства, обновленные листок-вкладыш и образцы этикетки	ле об ли эти
38.	Увеличение срока хранения или периода повторного тестирования активной субстанции	ИБ	<p>Должны быть представлены данные по стабильности, проведенные по протоколам, которые были одобрены при регистрации лекарственного средства. Данные должны показать, что согласованный срок хранения не уменьшился. Активная субстанция не является субстанцией биологического характера</p>	Обновленная часть досье II	Об Мс
				II F Результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях	3.2 .7.
				Декларация о том, что дополнительные исследования стабильности показали, что согласованный срок хранения не уменьшился. Данные исследований стабильности должны быть как минимум из двух пилотных или производственных партий в утвержденном упаковочном материале в течение требуемого срока хранения (данные реального времени).	Де до ис по со: хр:
				Копия утвержденных спецификаций на активную субстанцию.	Да ста ка пи пр ут уп те: хр ре:
39.	Изменение в процедуре тестирования активной субстанции	<p>А) незначительные изменения в утвержденных методах испытаний: IA Б) другие изменения в методах испытаний, включая замену или дополнения метода испытаний: IA</p>	<p>Результаты валидации (проверки надежности) метода должны показать, что новая процедура тестирования эквивалентна предыдущей. Метод анализа не меняется. Активная субстанция не является субстанцией биологического характера</p>	Обновленная часть досье II	Об Мс
				II C Активная субстанция, содержащая описание аналитической методики, валидация и сравнительные аналитические данные, полученные старой и новой процедурами тестирования, где есть необходимость;	3.2 ле со, ан: вал ан: по. пр где
				II F Результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях (при необходимости)	3.2 3.2 не
				Декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности активной	Де но ко бе:

				<p>субстанции не были изменены (см. также изменение 27);</p> <p>Если с новой процедурой тестирования обнаружена новая примесь, доказательство того, что новая примесь токсикологически допустима.</p>	<p>су: из: из:</p> <p>Ес: тес: но: до: но: то: до:</p>
40.	Изменение в процедуре тестирования начального и промежуточного материала, используемого в производстве активной субстанции	<p>А) незначительные изменения в утвержденных методах испытаний: IA</p> <p>Б) другие изменения в методах испытаний, включая замену или дополнения метода испытаний: IA</p>	<p>Результаты валидации (проверки надежности) метода должны показать, что новая процедура тестирования эквивалентна предыдущей. Нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственных средств не подвергались нежелательным изменениям</p>	<p>Обновленная часть досье II</p> <p>II C Методы контроля исходных данных: II C.1 Активная субстанция, содержащая описание аналитической методологии, резюме данных проверки достоверности и сравнительные аналитические данные, полученные старой и новой процедурами тестирования, где есть необходимость;</p> <p>II F Результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях (при необходимости)</p> <p>декларация о том, что спецификации начального и промежуточного материала не были изменены;</p> <p>если с новой процедурой тестирования обнаружена новая примесь, доказательство того, что новая примесь токсикологически допустима.</p> <p>Сертификаты анализа двух промышленных серий с использованием предложенной субстанции по всем показателям качества новой спецификации.</p>	<p>Об: Мс:</p> <p>3.2: ле: со, ан: ме: да: до: ср: ан: по: пр: где:</p> <p>3.2: 3.2: не:</p> <p>де: сп: и: ма: из:</p> <p>ес: тес: но: до: но: то: до:</p> <p>Се: пр: ис: пр: по: по: ка: сп:</p> <p>Об: Мс:</p>
				Обновленная часть досье II	Об: Мс:

41.	Изменение (метода анализа) в процедуре контроля качества лекарственного средства	<p>А) незначительные изменения в утвержденных методах испытаний: ИБ</p> <p>Б) незначительное изменение утвержденного метода испытаний для биологического активного вещества и ли вспомогательных веществ биологического происхождения: ИБ</p> <p>В) другие изменения в методах испытаний, включая замену или дополнения метода испытаний: ИБ</p>	<p>Нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства не должен подвергаться нежелательным изменениям</p> <p>Результаты валидации (проверки надежности) метода должны показать, что новая процедура тестирования эквивалентна предыдущей.</p> <p>Нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства не подвергался нежелательным изменениям</p> <p>Методы анализа не меняются.</p> <p>Метод испытания не применяется для активных или вспомогательных веществ биологического происхождения которые входят в состав лекарственного средства.</p>	<p>II E Спецификация качества готового продукта , содержащая описание аналитической методологии, данные валидации (проверки достоверности) и сравнительные аналитические данные, полученные старой и новой процедурами тестирования, где есть необходимость;</p> <p>ведомость изменений к II E. Спецификация качества готового продукта с аутентичным переводом: II E.1</p> <p>декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности готового продукта на момент выпуска и конца хранения не были изменены, или в случае наличия любого изменения в нормативных документах по контролю качества и безопасности лекарственных средств, должны быть предоставлены тексты настоящих и предлагаемых нормативных документов по контролю качества и безопасности безопасностью лекарственных средств;</p>	<p>3.2 ле 3.2 со, ан ме ва. до ср ан: по. пр где</p> <p>вед Р.. ле 3.2</p> <p>де но ко бе: пр вы не сл: из до ка: ле до пр на но по бе ле</p>
			<p>II F Результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях (при необходимости)</p>	<p>3.2 3.2 не</p>	
			<p>Образцы для проведения трехкратного анализа в случае необходимости</p>	<p>Об тр сл:</p>	
			<p>Обновленная часть досье II</p>	<p>Об Мс</p>	

42.	<p>Изменени которое соответствует дополнениям к Фармакопее. (Если торговая лицензия относится к текущему изданию Фармакопеи и изменение представлено в течение 6 месяцев после принятия обновленной монографии, уведомления не требуется.)</p>	ИБ	<p>Изменение делается исключительно с целью введения в действие новых положений (дополнений) Фармакопеи</p>	<p>II C Методы контроля исходных данных: II C.1 Активная субстанция II C.2 Вспомогательные вещества</p> <p>II E Спецификация качества готового продукта с аутентичным переводом</p> <p>Активные субстанции: при отклонении от нормативных документов по контролю качества и безопасности компанией должна быть представлена документация для контроля за субстанцией указанной организации-производителя. Для субстанций, описанных в Европейской Фармакопее, это может быть сделано, например: сравнением списка потенциальных примесей в субстанции с соответствующими разделами монографии.</p> <p>Наполнители/активные субстанции. В случае, если новая спецификация европейской Фармакопеи или национальная Фармакопея страны-члена активных субстанций или наполнителей могут повлиять на качество готового продукта, должны быть представлены сравнительные данные анализа как минимум 2 производственных партий готового продукта, включающие все тексты спецификаций, а также сравнительные данные профиля растворения, где есть необходимость.</p> <p>II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу</p>	<p>3.2 ле 3.2 3.2 вс 3.2 3.2 ле 3.2 Ак от от но по по бе: до. до: до: за ор . . оп Фа бы ср: по су со: ра: На су: но ев: ил Фа ак: на по го: го: бы ср: ан: пр го: вк. сп: ср: пр ест 3.2 из ут</p>
-----	--	----	---	---	---

				по контролю качества и безопасности ЛС	но по бе:
				Образцы для проведения трехкратного анализа в случае необходимости	Об тр сл:
				Примечание: (готовая продукция) в случае новой общей монографии (на лекарственную форму) или нового общего требования может быть представлена одна общая заявка на список продукции, указанной в новой монографии/новые требования, если новое требование не требует определенной валидации.	Пр об ле мо од сп ук мо тр оп:
43.	Изменение в процедурах тестирования нефармакопейных наполнителей	ИБ	Результаты валидации (проверки надежности) метода должны показать, что новая процедура тестирования эквивалентна предыдущей	Обновленная часть досье II II C Методы контроля исходных данных: II C.1 Активная субстанция II C.2 Вспомогательные вещества содержащая описание аналитической методологии, данные валидации (проверки достоверности) и сравнительные аналитические данные, полученные старой и новой процедурами тестирования, где есть необходимость; декларация о том, что спецификации наполнителей не были изменены (см. также изменение п.32).	Об Мс 3.2 ле 3.2 3.2 вс 3.2 со, ан ме ва. до ср ан: по. пр где де: сп на из: из:
44.		А) незначительные изменения в утвержденных методах испытаний: IA Б) другие изменения в методах	Результаты валидации (проверки надежности) метода должны показать, что новая процедура	Обновленная часть досье II II C Методы контроля исходных данных: II C.3 Упаковочный материал, содержащая описание аналитической методологии, данные проверки достоверности и сравнительные	Об Мс 3.2 пр 3.2 ук оп ме пр ср

	Изменение в процедуре тестирования внутренней упаковки	испытаний, включая замену или дополнения метода испытаний: IA	тестирования эквивалентна предыдущей. Метод анализа не меняется.	аналитические данные, полученные старой и новой процедурами тестирования, где есть необходимость; декларация о том, что спецификации внутренней упаковки не были изменены.	ан: по: пр: где де: сп: уп: из:
45.	Изменение в процедуре тестирования устройства (оборудования) для применения лекарственных средств	IA	Результаты валидации (проверки надежности) метода должны показать, что новая процедура тестирования эквивалентна предыдущей	Обновленная часть досье II II C Методы контроля исходных данных: II C.3 Упаковочный материал, содержащая описание аналитической методологии, данные проверки достоверности и сравнительные аналитические данные, полученные старой и новой процедурами тестирования, где есть необходимость; декларация о том, что спецификации устройства (оборудования) для применения лекарственных средств не были изменены.	Об: М: 3.2 пр: 3.2 ук: оп: ме: пр: ср: ан: по: пр: где де: сп: об: пр: ср:
				Обновленная часть досье I A включающие предлагаемое изменение: I. B. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.5 Обновленная часть досье II, где есть необходимость II A Состав: II A 2. Упаковка (краткое описание) II C Методы контроля исходных данных: II C.3 Упаковочный материал II F Результаты испытания стабильности не менее чем на 3-х промышленных или опытно-промышленных (Об: М: пр: 1.3 ле: ма: по: пр: Об: М: 3.2 пр: 3.2 ук: 3.2 ук: 3.2

				пилотных) сериях (при необходимости)	3.2 не
				П.Е.І Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС	3.2 из ут но по бе:
				декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства не изменился;	де: но ко бе ле: из:
				доказательство того, что новый размер упаковки согласован с режимом дозирования и длительностью применения одобренных в краткой характеристике препарата (SPC);	до: но со: до дл од ха: SP
				декларация о том, что составы материалов, из которых сделаны упаковка и укупорочный элемент, не изменились, в случае пластиковой упаковки гарантия того, что толщина полимерной стенки новой упаковки не меньше толщины стенки предыдущей упаковки;	де: со: ко: и у из: пл га: по. уп то пр
				декларация о том, что будут проведены исследования продуктов, в которых могут измениться параметры стабильности. Результаты сообщаются в случае внешних спецификаций (вместе с предлагаемым действием). Примечание: Если лекарственное средство для внутривенного употребления и изменение касается только количества контейнеров во внешней упаковке, изменение может обрабатываться как изменение типа I	де: бу ис: ко: па: Ре: сл сп пр П: ле: вн уп ка: ко: уп об из:
46.	Изменение размера упаковки лекарственного средства	Изменение количества единиц в упаковке: А) изменения в рамках утвержденного размера упаковки: ИБ Б) изменение вне утвержденного размера упаковки: ИБ В) изменение массы /объема вспомогательных веществ для парентеральных многодозированных препаратов: ИБ	Не затрагивается нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства, новый размер упаковки согласован с режимом дозирования и длительностью применения, одобренными в краткой характеристике препарата. Изменение не относится к внутривенным лекарственным средствам. Упаковочный материал остался тот же		

				Обоснование для нового размера упаковки о том, что новый размер отвечает режиму дозирования и длительности использования, утвержденному в краткой характеристике лекарственного средства. (для изменений типа I Б)	Об ра: чт ре: дл ис ут ха ле дл:
47. Изменение в форме упаковки лекарственного средства	IA	Не произошло изменения качества и стабильности готового продукта в упаковке. Не произошло изменений во взаимодействии упаковка-продукт. Изменение не относится к основному компоненту упаковочного материала, который влияет на доставку или использование продукта	Обновленная часть досье I А включающие предлагаемое изменение:	Об М пр	
			I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.V.5	1.3 ле ма по пр	
			Обновленная часть досье II, где есть необходимость	Об М не	
			II А Состав: II А 2. Упаковка (краткое описание), содержащая детальные рисунки действующей и новой формы, где есть необходимость;	3.2 пр уп со, ри но не	
			II С Методы контроля исходных данных:	3.2	
			II С.3 Упаковочный материал	ук	
			ведомость изменений к II.Е. Спецификация качества готового продукта с аутентичным переводом: II.Е.1 (в случае необходимости);	ве; P.5 Ко пр .5. не	
			декларация о том, что спецификации упаковки готового продукта (за исключением формы) не были изменены;	де: сп го: ис: бы	
декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности готового лекарственного средства на	де: но ко бе: ле				

				момент выпуска и конца хранения не были изменены.	мо хр изи
48.	Изменение оттисков, грунтовок или других маркировок (за исключением штампов на таблетках и надписей на капсулах, включая добавление или изменение краски, используемой для маркировки)	IA	Новые надписи не должны вызывать путаницы с другими таблетками и капсулами	<p>Обновленная часть досье I А включающие предлагаемое изменение:</p> <p>I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.5, включающие предлагаемое изменение);</p> <p>Обновленная часть досье II, где есть необходимость</p> <p>II А Состав: II А 2. Упаковка (краткое описание), включая детальные рисунки или письменное объяснение предыдущего и нового вариантов</p> <p>II С Методы контроля исходных данных: II С.3 Упаковочный материал</p> <p>II.E.I Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС</p> <p>Подписанная декларация о том, что место, способ производства, состав, нормативный документ, регламентирующий качество препарата остались без изменения;</p>	Об Мс пр 1.3 ле ма по пр вк изи Об Мс не 3.2 пр 3.2 ук де пи пр ва 3.2 ук 3.2 из ут но по бе: По то пр но ре ка ос:
				<p>Обновленная часть досье I А;</p> <p>I. В. Краткая характеристика лекарственного препарата (SPC), маркировка, инструкция по медицинскому применению : I.B.3-I.B.5, включающие</p>	Об Мс 1.3 ле ма по пр вк

49.	Изменение размеров таблеток, капсул, суппозиториев или пессариев без изменения количественного состава и средней массы	А) лекарственные формы, стойкие к действию желудочного сока, модифицированного и ли пролонгированного высвобождения, и делимые таблетки: ИБ Б) все другие таблетки, капсулы суппозитории и пессарии: ИБ	Отсутствие изменения в профиле растворения. Спецификации при выпуске лекарственного средства и на протяжении срока пригодности лекарственного средства не меняется (кроме размера)	предлагаемое изменение; образцы старого и нового препарата;	из: ста
				Обновленная часть досье П, содержащим детальные рисунки действующего и нового вариантов;	Об Мс де де ва
				П В: Сведения о производстве: П.В.1-П.В.4	3.2 3.2
				П Е Спецификация качества готового продукта ;	3.2 ле 3.2
				ведомость изменений к П.Е. Спецификация качества готового продукта с аутентичным переводом: П.Е.1 (в случае необходимости);	ве) Р. ле 3.2 не
				сравнительные данные профиля растворения как минимум одной пилотной/ производственной партии готового продукта действующего и нового размеров;	ср: пр ми пр го де ра:
				декларация о том, что нормативный документ по контролю качества и безопасности лекарственного средства (за исключением размера) на момент выпуска и конца хранения не был изменен;	де но ко бе ле ис мо хр:
				должны быть представлены данные теста прочности таблеток на истирание при выпуске, и обязательство предоставить данные теста прочности таблеток на истирание в конце срока хранения.	до. да та вы пр пр ис хр:
50.	Изменение в производственном процессе для компонентов, требующих процедуру	ИБ	Способ производства оставляет те примеси, которые не контролируются	Обновленная часть досье П	Об Мс
				П В: Сведения о производстве: П.В.1-П.В.4	3.2 3.2
				Данные как минимум двух производственных партий (

тестирования на новые примеси		Эти примеси должны быть указаны и должна быть описана необходимая процедура тестирования	минимум пилотный размер; исправленный сертификат, представленный в части II С (где есть необходимость). Да пр ми ис где
-------------------------------	--	--	---

Приложение 13
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Изменения типа II,
требующие новой регистрации лекарственного средства

1. К изменениям, требующим новой регистрации лекарственного средства, относятся:

1) Изменения активных веществ:

- добавление одного или более активных веществ;
- удаление одного или более активных веществ;
- количественные изменения активных веществ;
- замена активного вещества на его солевое или изомерное производное с тем же терапевтическим эффектом;
- замена изомеров и их смесей;
- замена вещества, выделенного из природных источников или полученного биотехнологическим путем, веществом или продуктом с другим химическим строением;
- новый носитель для радиоактивных лекарственных средств;

2) Изменения терапевтических показаний:

- добавление показаний в другой терапевтической области (лечение, диагностика или профилактика - определяется в соответствии с действующей анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией;
- изменения показаний в другую терапевтическую область (лечение, диагностика или профилактика - определяется в соответствии с действующей анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией;

3) Изменения дозирования, лекарственной формы и способа применения:

- изменение биодоступности;
- изменение фармакокинетики;
- изменение дозирования лекарственного средства;
- изменение или добавление новой лекарственной формы;
- изменение или добавление нового пути введения (для парентеральных лекарственных форм в связи с отличиями в эффективности и безопасности препарата при внутриартериальном, внутривенном, внутримышечном и других путях введения).

2. При указанных выше изменениях заявитель вместе с обоснованием необходимости внесения изменений подает соответствующие разделы

регистрационных материалов, которые обосновывают указанные изменения и являются достаточными для экспертизы лекарственного средства.

Приложение 14
к Правилам проведения
экспертизы лекарственных средств

Форма

Заключение

о влиянии вносимых изменений в регистрационное досье
на безопасность, эффективность и качество лекарственного средства

1. На основании заявления _____ (дата, номер) на проведение
экспертизы лекарственного средства _____ для целей внесения изменений
в регистрационное досье государственная экспертная организация РГП на

ПХВ

"Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и медицинской техники" Министерства
здравоохранения и социального развития Республики Казахстан провела в
полном объеме экспертизу лекарственного средства о влиянии внесения
изменений на безопасность, эффективность и качество.

2. При этом установлено:

Торговое наименование лекарственного средства (с указанием лекарственной формы, дозировки, концентрации и объема заполнения, количества доз в упаковке - для лекарственного препарата)
Организация производитель, страна-производитель
Вносимые изменения отнесены к Типу I
Заключение первичной экспертизы (положительное или отрицательное)
Заключение испытательной лаборатории: дата и № протокола, (положительное или отрицательное)
Заключение Управления фармацевтической экспертизы (рекомендовано внесение изменений в регистрационное досье)
Заключение Управления фармакологической экспертизы (рекомендовано внесение изменений в регистрационное досье)

3. Заключение*:

Примечание:

* 1) текст положительного заключения экспертизы:

"Материалы и документы регистрационного досье на лекарственное
средство, предоставленное для внесения изменений в регистрационное досье,
соответствуют установленным требованиям, влияние на безопасность,
эффективность и качество лекарственного средства подтверждены
соответствующими материалами и проведенными испытаниями. Вносимые
изменения могут быть зарегистрированы с выдачей (без выдачи) нового

регистрационного удостоверения".

2) текст отрицательного заключения экспертизы:

"Проведенная экспертиза регистрационного досье, представленного для внесения изменений в регистрационное досье показала, что вносимые изменения влияют на снижение безопасности, эффективности и качества по следующим показателям: _____ и не могут быть

зарегистрированы

в Республике Казахстан"

** В Заключении о безопасности, эффективности и качестве лекарственной субстанции не заполняется графа 7.

Фамилия, имя, отчество и подпись руководителя

государственной экспертной организации _____

Дата _____

Место печати

Приложение 2
к приказу Министра
здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан
от 14 января 2015 года № 10
Приложение 2
к приказу Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 19 ноября 2009 года № 736

Правила

проведения экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники

1. Общие положения

1. Настоящие Правила проведения экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее - Правила) определяют порядок экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники при их государственной регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье.

2. Экспертиза изделий медицинского назначения и медицинской техники относится к государственной монополии, осуществляется республиканским государственным предприятием на праве хозяйственного ведения, являющимся государственной экспертной организацией в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее – государственная экспертная организация) и ведется в Программе "Экспертиза изделий медицинского назначения и медицинской техники" государственной

экспертной организации с использованием единой базы данных Системы управления лекарственного обеспечения Единой информационной системы здравоохранения (далее - СУЛО).

3. Государственная экспертная организация после принятия и регистрации заявления на экспертизу в течение рабочего дня размещает на интернет-ресурсе www.dari.kz (в раздел "Сведения об экспертных работах") информацию о поступлении заявления и передает данную информацию из программы Государственной экспертной организации в систему СУЛО.

4. Информация об изделии медицинского назначения и медицинской техники, поданных на экспертизу для проведения государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье, а также все этапы экспертизы относятся к конфиденциальной информации.

Лица, имеющие доступ к конфиденциальной информации, относящейся к процедуре экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники сохраняют ее конфиденциальность.

Оплата стоимости экспертизы изделия медицинского назначения и медицинской техники производится заявителем на счет экспертной организации в соответствии со статьей 63 Кодекса Республики Казахстан "О здоровье народа и системе здравоохранения".

5. В настоящих Правилах используются следующие термины и определения:

1) государственная экспертная организация в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники - организация, определенная уполномоченным органом в области здравоохранения для проведения экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, не принимавшая непосредственного участия в разработке и производстве изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее - экспертная организация);

2) заявитель - разработчик, производитель (изготовитель), держатель регистрационного удостоверения или их представитель, уполномоченное подавать заявление, документы и материалы на проведение экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники для их государственной регистрации, перерегистрации, внесение изменений в регистрационное досье;

3) держатель регистрационного удостоверения - разработчик, организация-производитель (изготовитель), организация, имеющая документ от производителя на право владения регистрационным удостоверением, несущее ответственность за безопасность, эффективность и качество изделий медицинского назначения и медицинской техники;

4) производитель (изготовитель) изделия медицинского назначения и медицинской техники - индивидуальный предприниматель или юридическое лицо, осуществляющее одну или несколько стадий производства;

5) регистрационное досье - комплект документов и материалов установленного содержания, представляемый вместе с заявлением на экспертизу;

6) внесение изменений в регистрационное досье - изменения, вносимые заявителем в регистрационное досье в течение действия регистрационного удостоверения, не влияющие на безопасность, эффективность и качество изделий медицинского назначения и медицинской техники и подлежащие экспертизе;

7) заключение о безопасности, эффективности и качестве изделий медицинского назначения и медицинской техники - документ, содержащий результаты экспертизы заявленных изделий медицинского назначения и медицинской техники и рекомендации об их государственной регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье или об отказе в них;

8) безопасность изделий медицинского назначения и медицинской техники - отсутствие недопустимого риска, связанного с возможностью нанесения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде;

9) эффективность изделий медицинского назначения и медицинской техники - совокупность характеристик, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического, лечебного и (или) реабилитационного эффекта;

10) нормативный документ по контролю за качеством и безопасностью изделий медицинского назначения - документ, устанавливающий комплекс требований к качеству изделий медицинского назначения, а также методик его определения, обеспечивающих их одинаковую безопасность и качество;

11) нормативный документ - совокупность норм, определяющих требования к качеству, безопасности, условиям производства, применения, методам испытаний, транспортировке и хранению медицинской техники;

12) наименование изделия медицинского назначения и медицинской техники - словесное обозначение изделия медицинского назначения и медицинской техники, определяющее модель, разновидность, модификацию, тип;

13) качество изделий медицинского назначения и медицинской техники - совокупность свойств и характеристик изделия медицинского назначения и медицинской техники, влияющих на их способность действовать по назначению;

14) комплектующее к изделиям медицинского назначения и медицинской техники - изделие и (или) устройство, применяемые как составная часть изделия медицинского назначения или медицинской техники, предусмотренное производителем для использования в соответствии с функциональным назначением изделий медицинского назначения и медицинской техники;

15) образцы изделий медицинского назначения - изделия медицинского назначения, представляемые заявителем для проведения экспертизы при государственной регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье изделий медицинского назначения;

16) расходный материал к изделиям медицинского назначения и медицинской техники - изделия и материалы, расходуемые при использовании изделий медицинского назначения и медицинской техники, обеспечивающие проведение манипуляций в соответствии с функциональным назначением изделий медицинского назначения и медицинской техники;

17) принадлежность - изделие, самостоятельно не являющееся изделием медицинского назначения или медицинской техникой, предназначенное производителем специально для совместного применения с изделием медицинского назначения или медицинской техникой в соответствии с их функциональным назначением;

18) модель - тип, марка изделия медицинского назначения или медицинской техники;

19) модификация - разновидность изделий медицинского назначения и медицинской техники, имеющая общие конструктивные признаки, разработанные на базе основного изделия с целью усовершенствования, расширения либо специализации применения в медицинских целях.

7. Экспертизе при государственной регистрации в Республике Казахстан подлежат изделия медицинского назначения и медицинская техника, зарегистрированные в стране-производителе и (или) в стране-держателе производственной лицензии, и (или) в стране-владельце регистрационного удостоверения.

8. Клинические исследования изделий медицинского назначения и медицинской техники (за исключением 1 и 2а класса безопасности), заявленных к регистрации в Республике Казахстан, разрабатываются, проводятся в соответствии с положениями надлежащей клинической практики.

9. Доклинические исследования изделий медицинского назначения и медицинской техники (за исключением 1 и 2а класса безопасности), заявленных к регистрации в Республике Казахстан, разрабатываются, проводятся в соответствии с положениями надлежащей лабораторной практики.

10. В период проведения экспертизы при государственной регистрации в случаях, предусмотренных законодательством Республики Казахстан, по решению государственного органа в соответствии с обоснованием экспертной организации, осуществляется оценка условий производства и системы обеспечения качества специалистами государственного органа и экспертной организации.

11. Заявитель организывает посещение производства в течение тридцати календарных дней после получения информации о необходимости ее проведения или предоставляет конкретный срок посещения, но не более чем через девяносто календарных дней после получения информации.

Сроки подготовки, проведения, оформления и принятия решения по ее результатам, не входят в сроки проведения экспертизы.

12. В случае присутствия на фармацевтическом рынке Республики Казахстан изделий медицинского назначения, произведенных в условиях ИСО 13485 или GMP, не менее десяти лет без рекламаций на его безопасность, эффективность и качество, последующая перерегистрация проводится без проведения аналитической экспертизы.

2. Требования к регистрационному досье и порядок его предоставления

13. Экспертиза изделий медицинского назначения и медицинской техники при государственной регистрации, перерегистрации, внесении изменений в регистрационное досье проводится на основании заявления на проведение экспертизы изделия медицинского назначения и медицинской техники в Республике Казахстан согласно приложению 1 к настоящим Правилам, договора, заключенного между заявителем и государственной экспертной организацией на проведение экспертизы.

14. Заявление на проведение экспертизы изделия медицинского назначения и медицинской техники в Республике Казахстан подается на каждое наименование отдельно.

К заявлению предоставляются:

1) регистрационное досье (один экземпляр на бумажном носителе, второй экземпляр на электронном носителе, за идентичность которых ответственность несет заявитель) в зависимости от класса безопасности в соответствии с Перечнями документов, необходимых для регистрации, перерегистрации медицинской техники и изделий медицинского назначения согласно приложению 2 к настоящим Правилам. При внесении изменений в регистрационное досье типа I, не требующие новой регистрации, предоставляются документы и материалы согласно приложению 3 к настоящим Правилам;

2) образцы изделий медицинского назначения в количествах, необходимых для проведения трехкратного анализа;

3) стандартные образцы (при указании об их применении в нормативном документе).

15. При условии одновременной подачи на экспертизу одного наименования изделия медицинского назначения или медицинской техники и различных модификаций к ним заявитель представляет одно заявление и регистрационное досье с приложением макетов упаковок и этикеток на каждую модификацию.

16. Документы подшиваются и группируются строго по перечню с нумерацией страниц.

17. Экспертиза проводится после оплаты полной стоимости за экспертизу при государственной регистрации, перерегистрации и внесении изменений в регистрационное досье.

18. Изделия медицинского назначения или медицинская техника, содержащие в составе или в качестве составной части лекарственное средство, подлежат экспертизе при государственной регистрации, перерегистрации в качестве изделия медицинского назначения или медицинской техники при условии регистрации в стране производителя в качестве изделия медицинского назначения или медицинской техники.

3. Порядок проведения и этапы экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники

19. Заявитель одновременно с заявлением представляет в экспертную организацию документы и материалы, необходимые для проведения экспертизы по принципу "одного окна".

20. Экспертиза изделий медицинского назначения и медицинской техники при государственной регистрации, перерегистрации состоит из следующих этапов:

- 1) первичной экспертизы;
- 2) аналитической экспертизы (для изделий медицинского назначения);
- 3) специализированной экспертизы;
- 4) формирование заключения о безопасности, эффективности и качестве изделий медицинского назначения и медицинской техники.

21. Каждый последующий этап экспертизы проводится на основании положительного заключения предыдущего этапа.

22. Государственная экспертная организация при проведении экспертизы запрашивает при необходимости у заявителя разъяснения или уточнения по конкретным положениям в предоставленных документах и материалах регистрационного досье.

23. Государственная экспертная организация при непредставлении в течение тридцати календарных дней заявителем запрошенных материалов или письменного обоснования иных сроков для их подготовки, но не более

шестидесяти календарных дней, прекращает экспертизу и выдает отрицательное заключение о безопасности, эффективности и качестве. Общее количество календарных дней, необходимых для предоставления запрошенных материалов, составляет не более девяноста календарных дней на каждом этапе.

После проведения специализированной экспертизы заявителю предоставляется не более тридцати календарных дней, не входящих в срок проведения экспертизы, для окончательного согласования итоговых документов (нормативного документа по качеству и безопасности, инструкции по медицинскому применению и макетов упаковки) путем электронного согласования по индивидуальному паролю и предоставления листа согласования.

24. При проведении экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники государственная экспертная организация устанавливает соответствие заявленного класса безопасности в зависимости от степени потенциального риска нанесения вреда здоровью человека, окружающей среде в соответствии с приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 ноября 2009 года № 764 "Об утверждении Правил классификации безопасности изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденными", зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов за № 5936.

При определении иного класса безопасности, отличного от заявленного организацией-производителем, экспертная организация запрашивает у заявителя дополнительные материалы, подтверждающие их безопасность.

25. После завершения процедуры экспертизы государственная экспертная организация формирует один архивный экземпляр регистрационного досье, хранящийся в ведомственном архиве.

Во время действия регистрационного удостоверения архивное регистрационное досье, дополняется бумажными и электронными копиями регистрационных удостоверений о внесении изменений со всеми приложенными документами заявителя.

Регистрационное досье хранится в архиве с соблюдением требований конфиденциальности.

После окончания пятилетнего срока хранения на изделие медицинского назначения и семилетнего на медицинскую технику регистрационные досье на бумажном носителе подлежат уничтожению.

Регистрационное досье на электронном носителе хранится до окончания срока присутствия изделия медицинского назначения и медицинской техники на рынке.

26. Государственная экспертная организация срок действия регистрационного удостоверения: на изделие медицинского назначения - пять лет, на медицинскую

технику – семь лет. После перерегистрации выдается бессрочное регистрационное удостоверение на лекарственные средства.

27. По истечении срока действия регистрационного удостоверения, изделия медицинского назначения и медицинская техника подлежат перерегистрации.

28. Заявитель подает заявление на экспертизу для перерегистрации изделия медицинского назначения и медицинской техники до окончания действия регистрационного удостоверения, а также в течение шести месяцев после окончания действия регистрационного удостоверения.

4. Порядок проведения первичной экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники

29. Первичная экспертиза изделия медицинского назначения и медицинской техники включает в себя:

1) проверку предоставленных документов регистрационного досье на соответствие Перечню документов, необходимых для регистрации, перерегистрации медицинской техники и изделий медицинского назначения в соответствии с классом безопасности согласно приложению 2 к настоящим Правилам, правильность их оформления;

2) установление соответствия заявленного класса безопасности изделия медицинского назначения и медицинской техники, классу, указанному в документах регистрационного досье;

3) проверку соответствия заявленных изменений в регистрационное досье типу I;

4) проверку наличия образцов изделий медицинского назначения, достаточности их количества для воспроизводства методик аналитической экспертизы и срока их годности;

5) проверку наличия стандартных образцов (при указании об их применении в нормативном документе);

6) проверку наличия макетов упаковки.

По результатам первичной экспертизы составляется экспертные заключения первичной экспертизы документов и материалов по форме согласно приложениям 4, 5 к настоящим Правилам. Заявителям предоставляется информация о выявленных замечаниях.

5. Порядок проведения аналитической экспертизы изделий медицинского назначения

30. Аналитическая экспертиза изделий медицинского назначения включает в себя:

1) физические, химические, физико-химические и биологические испытания образцов на соответствие требованиям нормативного документа по контролю за качеством и безопасностью изделий медицинского назначения;

2) оценку нормативного документа по контролю качества и безопасности на предмет воспроизводимости методик анализа и соответствия регистрационных образцов нормативному документу по контролю качества и безопасности.

31. По результатам аналитической экспертизы изделия медицинского назначения испытательной лабораторией составляется протокол испытаний по форме согласно приложению 6 к настоящим Правилам.

6. Порядок проведения специализированной экспертизы изделия медицинского назначения и медицинской техники

32. Специализированная экспертиза изделия медицинского назначения и медицинской техники включает в себя:

1) оценку безопасности, эффективности и качества изделий медицинского назначения и медицинской техники;

2) оценку влияния вносимых в регистрационное досье изменений на безопасность, эффективность и качество изделий медицинского назначения и медицинской техники;

3) оценку достоверности данных, указанных в заявлении и документах регистрационного досье, относительно класса безопасности изделий медицинского назначения и медицинской техники, в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

4) анализ протокола испытательной лаборатории, оценку результатов аналитической экспертизы;

5) анализ заявленной в регистрационном досье стабильности изделия медицинского назначения и (или) лекарственного средства, входящего в состав изделий медицинского назначения (при необходимости);

6) экспертизу соответствия показателей качества, указанных в нормативном документе организации-производителя, международным стандартам качества;

7) анализ отчета клинических испытаний применения в клинической практике изделий медицинского назначения и медицинской техники класса безопасности 2б (с повышенной степенью риска) и класса безопасности 3 (с высокой степенью риска);

8) анализ соответствия текста проекта инструкции по медицинскому применению изделия медицинского назначения оригиналу инструкции от

организации-производителя и оформления проекта инструкции требованиям законодательства Республики Казахстан в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

9) анализ информации, содержащейся на макетах упаковок и этикеток изделий медицинского назначения в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

10) оценку информации, содержащейся в эксплуатационном документе медицинской техники.

33. По результатам специализированной экспертизы составляется заключение эксперта специализированной экспертизы по формам согласно приложениям 7, 8 к настоящим Правилам.

7. Порядок экспертизы внесения изменений в регистрационное досье изделий медицинского назначения и медицинской техники

34. Вносимые изменения не должны снижать безопасность и качество изделий медицинского назначения и медицинской техники.

35. Изменения классифицируются на:

1) изменения типа I, которые не требуют новой регистрации, изменения, касающиеся внесения поправок в содержание регистрационного досье;

2) изменения типа II, требующие новой регистрации, к ним относятся изменения, не указанные в приложении 3 к настоящим Правилам.

36. Внесение изменений типа II осуществляется в порядке, определенном настоящими Правилами для экспертизы при государственной регистрации.

37. Заявитель в течение двух месяцев после утверждения вносимых изменений в стране производителя или держателя регистрационного удостоверения подает заявление на экспертизу внесения изменений в регистрационное досье.

38. К заявлению о внесении изменений в регистрационное досье изделия медицинского назначения и медицинской техники прилагаются документы и материалы, необходимые для внесения изменений, согласно Перечню Перечень документов и материалов, необходимых для внесения изменений, указанных в приложении 3 к настоящим Правилам.

39. Экспертиза изделий медицинского назначения и медицинской техники при внесении изменений в регистрационное досье типа I состоит из следующих этапов:

первичной экспертизы;

аналитической экспертизы (в случаях изменения в процедуре контроля качества готового продукта изделия медицинского назначения, изменения первичной упаковки стерильного изделия медицинского назначения, добавления комплектующего, являющегося изделием медицинского назначения);

специализированной экспертизы.

40. Государственная экспертная организация на основании результатов экспертизы делает заключение о влиянии вносимых изменений в регистрационное досье на безопасность, эффективность и качество изделий медицинского назначения и медицинской техники по форме согласно приложению 9 к настоящим Правилам.

41. Процедура экспертизы при ускоренной государственной регистрации, перерегистрации изделий медицинского назначения и медицинской техники, не снижающая требования к их безопасности, эффективности и качеству, проводится в случаях:

1) предназначения их для профилактики, лечения, диагностики редких заболеваний;

2) предотвращения и устранения последствий чрезвычайных ситуаций, эпидемии, пандемии инфекционных заболеваний;

3) дефицита необходимых изделий медицинского назначения и медицинской техники на фармацевтическом рынке.

42. Заявитель предоставляет обоснованные доказательства необходимости и возможности проведения экспертизы при ускоренной процедуре государственной регистрации изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее - ускоренная процедура) подтвержденные уполномоченным органом.

43. Процедура экспертизы при ускоренной процедуре осуществляется путем сокращения сроков проведения экспертизы.

44. Экспертиза при ускоренной процедуре проводится на основании договора государственной экспертной организации с заявителем.

9. Порядок формирования заключения о безопасности, эффективности и качестве изделий медицинского назначения и медицинской техники

45. Государственная экспертная организация в целях повышения прозрачности, объективности, независимости и согласованности полученных результатов экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники создает коллегиальный экспертный совет (далее – Совет) по их рассмотрению. В состав Совета включаются эксперты в различных областях медицины и фармации, обладающие опытом работы и квалификацией в области

проведения экспертизы по оценке эффективности, безопасности и качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, представители неправительственных организаций по согласованию. Совет рассматривает возникающие разногласия в результатах экспертизы, основания (причины) выдачи отрицательных заключений по эффективности, безопасности и качеству.

46. По результатам первичной, аналитической и специализированной экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники составляет заключение о безопасности, эффективности и качестве изделий медицинского назначения и медицинской техники по форме согласно приложению 10 к настоящим Правилам.

47. Государственная экспертная организация направляет в электронном виде с электронно-цифровой подписью руководителя и ответственных лиц в государственный орган:

1) заключение о безопасности, эффективности и качестве изделия медицинского назначения и медицинской техники;

2) нормативный документ по контролю качества и безопасности для изделий медицинского назначения;

3) инструкцию по медицинскому применению изделия медицинского назначения, согласованную экспертной организацией на государственном и русском языках;

4) маркировку макетов упаковок, этикеток, стикеров изделий медицинского назначения, согласованных экспертной организацией на государственном и русском языках.

48. Заключение действительно в течение сто восемьдесят календарных дней.

10. Сроки проведения экспертизы изделий медицинского назначения и медицинской техники

49. Сроки проведения экспертизы изделия медицинского назначения и медицинской техники составляют:

1) при государственной регистрации и перерегистрации изделий медицинского назначения класса безопасности 1 (с низкой степенью риска) и класса безопасности 2а (со средней степенью риска) – в сроки, не превышающие девяносто календарных дней, в том числе:

первичная экспертиза – не более двадцати календарных дней;

аналитическая экспертиза – не более тридцати календарных дней;

специализированная экспертиза – не более тридцати календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковок,

этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней) и проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более пятнадцати календарных дней);

оформление заключения – не более десяти календарных дней;

2) при государственной регистрации и перерегистрации изделия медицинского назначения класса безопасности 2б (с повышенной степенью риска) и класса безопасности 3 (с высокой степенью риска) – в сроки, не превышающие ста шестидесяти календарных дней, в том числе:

первичная экспертиза - не более двадцати пяти календарных дней;

аналитическая экспертиза - не более шестидесяти календарных дней;

специализированная экспертиза - не более шестидесяти календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковок, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней) и проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более пятнадцати календарных дней);

оформление заключения – не более пятнадцати календарных дней;

3) внесение изменений типа I в регистрационное досье изделия медицинского назначения (без проведения аналитической экспертизы) и медицинской техники в сроки, не превышающие шестидесяти календарных дней, в том числе:

первичная экспертиза - не более пятнадцати календарных дней;

специализированная экспертиза - не более тридцати календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковок, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней) и проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более десяти календарных дней);

оформление заключения - не более пятнадцати календарных дней;

4) внесение изменений типа I в регистрационное досье изделия медицинского назначения (с проведением аналитической экспертизы) в сроки, не превышающие восьмидесяти календарных дней, в том числе:

первичная экспертиза - не более пятнадцати календарных дней;

аналитическая экспертиза – не более двадцати календарных дней;

специализированная экспертиза - не более тридцати календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковок, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней) и проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более десяти календарных дней);

оформление заключения - не более пятнадцати календарных дней;

5) экспертиза медицинской техники (независимо от класса безопасности) осуществляется в сроки, не превышающие девяноста календарных дней, в том числе:

первичная экспертиза – не более двадцати календарных дней;

специализированная экспертиза – не более пятидесяти пяти календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковок, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней) и проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более пятнадцати календарных дней);

оформление заключения – не более пятнадцати календарных дней;

б) при ускоренной процедуре проводится в сроки, не превышающие шестидесяти пяти календарных дней, в том числе:

первичная экспертиза - десять календарных дней;

аналитическая экспертиза - тридцать календарных дней;

специализированная экспертиза - двадцать календарных дней, в том числе подтверждение аутентичности перевода маркировки макетов упаковок, этикеток, стикеров (не более двух рабочих дней) и проверка аутентичности или перевод инструкции по медицинскому применению (не более десяти календарных дней);

оформление итоговых документов - пять календарных дней.

50. В сроки проведения экспертизы изделия медицинского назначения и медицинской техники не входит:

1) время восполнения некомплектности регистрационного досье;

2) предоставления заявителем документов и материалов по запросу на любом из этапов экспертизы;

3) время подготовки и оценки условий производства.

11. Основания для выдачи отрицательного заключения безопасности, эффективности и качества изделий медицинского назначения и медицинской техники

51. Отрицательное заключение безопасности, эффективности и качества изделия медицинского назначения и медицинской техники при проведении экспертизы выдается в случаях:

1) непредставления полного комплекта регистрационного досье после выдачи замечаний заявителю в процессе проведения первичной экспертизы, не устранения замечаний аналитической и (или) специализированной экспертизы в сроки, установленные пунктом 55 настоящих Правил;

2) представления заявителем недостоверных сведений;

3) более низкой безопасности, эффективности и качества изделия медицинского назначения и медицинской техники относительно требований законодательства Республики Казахстан в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

4) отрицательного заключения о безопасности, эффективности и качестве изделия медицинского назначения и медицинской техники по результатам любого этапа экспертизы при государственной регистрации;

5) несоответствия фактических условий производства и системы обеспечения качества условиям, обеспечивающим заявленную безопасность, эффективность и качество изделий медицинского назначения и медицинской техники, по результатам оценки производства и системы обеспечения качества предприятия-изготовителя при государственной регистрации;

6) отказа заявителя от организации посещения предприятия (производственной площадки) с целью оценки условий производства и системы обеспечения качества, в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан.

52. В случаях выдачи отрицательного заключения безопасности, эффективности и качества или отзыва заявителем заявления на экспертизу после начала проведения экспертизы, стоимость проведения экспертных работ заявителю не возвращаются.

Приложение 1
к Правилам проведения экспертизы
изделий медицинского назначения
и медицинской техники

**Форма
Заявление
на проведение экспертизы изделия медицинского назначения
и медицинской техники в Республике Казахстан**

1.	Вид регистрации	Регистрация Перерегистрация Внесение изменений	
2.	Данные по регистрационному удостоверению при перерегистрации и внесении изменений в рег. досье	№ регистрационного удостоверения	
Дата регистрации			
Срок действия			
3.	Ускоренная регистрация	Тип ускоренной процедуры	Нет уско Ускорен
		Обоснование (№ письма и дата государственного органа)	
4.	Тип (необходимое отметить)	ИМН МТ	
		на государственном языке	

5.	Торговое название	на русском языке			
6.	Область применения	на государственном языке			
		на русском языке			
7.	Назначение	на государственном языке			
		на русском языке			
8.	Тип медицинской техники (необходимое указать)	Закрытая система: - ДА - НЕТ		обоснование от производителя (указать страницу 1	
9.	Краткая техническая характеристика	на государственном языке			
		на русском языке			
10.	Класс безопасности в зависимости от степени потенциального риска применения (необходимое отметить)			Класс 1 - с низкой степенью риска Класс 2 а - со средней степенью риска Класс 2 б - с повышенной степенью риска Класс 3 - с высокой степенью риска	
11.	ИМН или МТ является (необходимое отметить)			Средство измерения Стерильное Балк	
12.	В составе имеется лекарственное средство			Да Нет	
13.	Комплектация изделия медицинского назначения и медицинской техники				
№	Наименование (на государственном, русском языках)	Модель (на государственном, русском языках)		Производитель (на государственном, русском языках)	
1.	Основной блок (при наличии)				
2.	Дополнительные комплектующие (при наличии)				
3.	Расходные материалы (при наличии)				
14.	Упаковка				
№	Вид (первичная или вторичная)	Наименование	Размер	Объем	Кол-во единиц в упаковке
1.	Первичная				
2.	Вторичная				
...					
15.	Срок хранения (для ИМН)/ Гарантийный срок эксплуатации (для МТ)				
16.	Условия транспортирования				

17	Условия хранения						
.							
18	Регистрация в стране-производителе и других странах						
.							
1.	Название страны	№ регистрационного удостоверения (указывается при наличии)				Дата выдачи	Срок
2.							
...							
19	Производство						
	Полностью на данном производстве Частично на данном производстве Полностью на другом производстве						
20	Производитель (и) ИМН и МТ и участок (и) производства (включая участки производства любого компонента) ИМН и МТ						
.							
№	Тип производителя	Наименование, страна ^{1,2} (на государственном, русском, англ. языках)	№, дата и срок действия разрешительного документа	Юридический адрес	Фактический адрес	Телефон, факс, e-mail	Ф дс ру
1.	Производитель						
2.	Держатель регистрационного удостоверения						
3.	Предприятие-упаковщик						
4.	Заявитель или представительство	Данные по доверенности					
21	Изменения типа 1, вносимые в регистрационное досье (заполняются при типе заявки – внесение изменений)						
№ Редакция до внесения изменений						Вносимые измен	
22	Данные по договору на проведение экспертизы						
.							
1.	№ договора						
2.	Дата заключения						
3.	Срок действия						
23	Данные по стоимости (для мониторинга цен)						
.							

Для изделий медицинского назначения

№	Первичная упаковка	Кол-во доз в	Вторичная упаковка	Кол-во первичной упаковки во	Кол-во доз во	Отпускная цена, указанная производителем, в тенге, с

Штрих-код вторичной упаковки		первичной упаковке		вторичной упаковке	вторичной упаковке	учетом курса валют на дату подачи заявки
Указывается при наличии						

Для медицинской техники

№	Штрих-код вторичной упаковки	Модель (различные типы и варианты исполнений)	Техническая характеристика	Отпускная цена, указанная производителем, в тенге, с учетом курса валют на дату подачи заявки
	Указывается при наличии			
24	Субъект, осуществляющий оплату за проведение экспертизы			
1.	Наименование			
2.	Страна			
3.	Юридический адрес			
4.	Фактический адрес			
5.	Ф.И.О., должность руководителя			
6.	Телефон			
7.	Факс			
8.	E-mail			
9.	БИН			
10	ИИН			
11	Банк			
12	Р/с			
13	В/с			
14	Код			
15	БИК			

Заявитель: _____

Гарантирую достоверность и идентичность информации, содержащейся во всех экземплярах регистрационного досье, адекватность переводов методик контроля качества, эксплуатационного документа на медицинскую технику, инструкции по медицинскому применению изделия медицинского назначения, а также соответствие образцов изделия медицинского назначения, стандартных образцов нормативным документам, представляемым на регистрацию.

Обязуюсь осуществлять поставки изделий медицинского назначения, медицинской техники в Республику Казахстан, соответствующие требованиям, указанным в регистрационном досье, и сопровождать изделие

2	Документ, удостоверяющий регистрацию в стране производителе или держателе регистрационного удостоверения (регистрационное удостоверение, Сертификат свободной продажи (FreeSale), Сертификат на экспорт и т.д.) с аутентичным переводом на русский язык, заверенный нотариально	+	+	+	+	+
---	---	---	---	---	---	---

							международными нормами заверения
3	*Государственная лицензия на право производства в стране-производителе (при наличии с приложением)	+	+	+	+	+	В соответствии с международными нормами заверения
4	Сведения о регистрации в других странах с указанием номера и даты регистрационного удостоверения (или копии сертификата и ли регистрационного удостоверения)	+	+	+	+	-	
5	Документ, подтверждающий соответствие условий производства национальным и/или международным стандартам (ISO 13485) с аутентичным переводом на русский язык, заверенный нотариально	- (кроме установленного законодательством РК)	- (кроме установленного законодательством РК)	+	+	+	В соответствии с международными нормами заверения. Обязательно с 2016 года, до 2016 года при наличии.
6	Документ, подтверждающий соответствие нормативным требованиям национальных или международных нормативных документов (Декларация соответствия; Сертификат соответствия) с аутентичным переводом на русский язык, заверенный нотариально	(+)	+	+	+	+	
	Документ, подтверждающий класс безопасности в зависимости от						

7	степени потенциального риска применения (Декларация соответствия; письмо-обоснование от производителя и т.д) с аутентичным переводом на русский язык, заверенный нотариально	+	+	+	+	+	Предоставляется организацией–производителем
8	Документ, подтверждающий качество лекарственного вещества, входящего в состав изделия медицинского назначения/ расходного материала к медицинской технике , представляющего собой изделие медицинского назначения (сертификат анализа, сертификат соответствия Европейской фармакопеи, протокол анализа, аналитический паспорт)	+	+	+	+	-	
9	Отчет (протокол) токсикологических и гигиенических испытаний с аутентичным переводом на русский язык результатов и выводов испытаний	-	-	+	+	-	Предоставляется организацией–производителем
10	Отчет о технических испытаниях с аутентичным переводом на русский язык результатов и выводов испытаний	-	-	+	+	-	Предоставляется организацией–производителем
	Отчет об исследованиях						

11	стабильности, обосновывающий срок хранения (только для ИМН)	+	+	+	+	+	Предоставляется организацией–производителем
12	Результаты клинических (медицинских) испытаний (применение, отзывы, научные публикации) с аутентичным переводом на русский язык результатов и выводов испытаний	-	+ (при наличии ЛС, только для ИМН)	+	+	+	**Заверяется печатью организации-производителя изготовителя). В соответствии с национальными требованиями заверения.
13	Нормативный документ, требованиям которого должна соответствовать продукция: стандарт международный, национальный или организации (нормативный документ по контролю качества и безопасности), технические условия с аутентичным переводом на русский язык спецификации и методик испытаний	+	+	+	+	+	Копия стандарта организационных технических условий. Стандарты национальные международные должны иметь учетную регистрацию РК.
14	Спецификация с указанием технических характеристик, перечня комплектующих и расходных материалов (по утвержденной форме)	+	+	+	+	+	Представляется на бумаге и электронном носителе (Бумажный вариант заверяется печатью организации-производителя изготовителя)
15	Эксплуатационный документ медицинской техники на государственном и русском языках, в том числе инструкция по медицинскому применению расходных	+	+	+	+	+	**Заверяется печатью организации-производителя изготовителя). В соответствии с национальными требованиями заверения.

	материалов и комплектующих к медицинской технике, являющихся изделиями медицинского назначения						Представляется на бумаге и электронном носителе.
16	Руководство по сервисному обслуживанию медицинской техники в части комплектации (servicemanual)	+	+	+	+	+	** Заверяется печатью организации-производителя (изготовителя). Представляется на бумаге и электронном носителе.
17	Инструкция по применению изделия медицинского назначения, утвержденная в стране-производителе с аутентичным переводом на русский язык	+	+	+	+	+	**Заверяется печатью организации-производителя (изготовителя). В соответствии с национальными требованиями заверения.
18	Проект инструкции по медицинскому применению изделия медицинского назначения на русском языке (на бумажном и электронном носителе)	+	+	+	+	+	Заверяется доверенным лицом, предоставляется на бумажном и электронном носителе в формате Word
19	Образцы изделия медицинского назначения/ расходных материалов и комплектующих к медицинской технике, являющихся изделиями медицинского назначения	+	+	+	+	+	В количестве необходимом для проведения трехкратного анализа, в соответствии с требованиями нормативного документа
20	Стандартные образцы (при указании об их применении в нормативном документе)	+	+	+	+	+	
	Графическое изображение ярлыка на медицинскую технику, в том числе цветные макеты						

21	маркировки и упаковки на расходные материалы и комплектующие к медицинской технике, являющихся изделиями медицинского назначения на государственном и русском языках	+	+	+	+	**Заверяется печатью организации-производителя изготовителя). В соответствии с национальными требованиями заверения
22	Документы, регламентирующие качество упаковочных материалов (спецификация качества, сертификат анализа на первичную упаковку)	+	+	+	+	
23	Фото цветные размером не менее 13х18 см (должно отображать внешний вид изделия, комплектующих, расходных материалов)	+	+	+	+	
24	Цветные макеты упаковок и этикеток в формате JPEG, WORD и на государственном и русском языках	+	+	+	+	**Заверяется печатью организации-производителя изготовителя) В соответствии с национальными требованиями заверения.
25	Копия регистрационного удостоверения в РК (при перерегистрации)	+	+	+	+	
26	Письмо – обоснование о типе медицинской техники (открытая или закрытая система)	+	+	+	+	**Заверяется печатью организации-производителя изготовителя). В соответствии с национальными требованиями заверения.
27	Опись документов регистрационного досье в соответствии с приложением	+	+	+	+	

Примечание к ссылкам:

Для документов, требующих заверения, обязательным является нотариальное заверение перевода документа на русский язык.

* документы предоставляются производителями ближнего зарубежья и отечественными производителями;

**заверение осуществляется производителями ближнего зарубежья и отечественными производителями.

Форма составления спецификации на медицинскую технику

Наименование	Производитель (изготовитель) , страна	Комплектность				Область применения , назначение	Техническая характеристика
		Наименование комплектующих	Модель	Производитель	Страна		
		Основной блок (при наличии)					
		Дополнительные комплектующие (при наличии)					
		Расходные материалы (при наличии)					

Приложение 3
к Правилам проведения экспертизы
изделий медицинского назначения
и медицинской техники

Изменения типа 1,
не требующие новой регистрации, вносимые в регистрационное досье
изделия медицинского назначения и (или) медицинской техники в период
действия регистрационного удостоверения в Республике Казахстан

Изменение	Условия/замечания	Перечень документов и материалов, необходимых для внесения изменений
1	2	3
		<p>1. Заявление на внесение изменений по утвержденной форме; (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>2. Документ, удостоверяющий регистрацию медицинской техники/изделия медицинского назначения в стране-производителе (регистрационное удостоверение, Сертификат свободной продажи (FreeSale), Сертификат на экспорт и т.д.) с внесенными изменениями с аутентичным переводом на русский язык, заверенный нотариально.</p>

<p>1. Изменение содержания производственной лицензии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - изменение названия завода-изготовителя; дистрибутора - изменение места (мест) производства для части или всего производственного процесса 	<p>Основное условие - новая лицензия на производство должна быть выдана уполномоченным органом страны производителя (изготовителя)</p> <p>Место производства не изменилось</p> <p>Нет изменений в производственном процессе или спецификациях, включая методы испытания.</p>	<p>3. Документ подтверждающий внесение изменений (с указанием даты внесения изменения) от уполномоченного органа страны – производителя с аутентичным переводом на русский язык.</p> <p>4. Документ, подтверждающий соответствие условий производства национальным и/или международным стандартам, (GMP; ISO EN) с аутентичным переводом на русский язык, заверенный нотариально.</p> <p>5. Документ, подтверждающий соответствие медицинской техники национальным или международным нормативным документам, класс безопасности (Декларация соответствия; Сертификат соответствия) с аутентичным переводом на русский язык, заверенный нотариально</p> <p>6. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.</p> <p>7. Письмо производителя, удостоверяющее, что производственный процесс и контроль за качеством и безопасностью готового продукта остаются без изменений, с указанием даты внесения изменений.</p> <p>8. Проекты инструкций по применению изделий медицинского назначения/руководство по эксплуатации на медицинскую технику (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>9. Макет маркировки (на электронном носителе CD в формате JPGE).</p> <p>10. Описание документов.</p>
		<p>1. Заявление на внесение изменений по утвержденной форме (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>2. Документ, удостоверяющий регистрацию медицинской</p>

<p>2. Изменение наименования изделия медицинского назначения и/или медицинской техники</p>	<p>Мотивированное обоснование необходимости изменения наименования изделия медицинского назначения и/или медицинской техники</p>	<p>техники/изделия медицинского назначения в стране производителе (регистрационное удостоверение, Сертификат свободной продажи (FreeSale), Сертификат на экспорт и т.д.) с внесенными изменениями с аутентичным переводом на русский язык, заверенный нотариально.</p> <p>3. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.</p> <p>4. Письмо производителя (изготовителя), содержащее мотивированное обоснование необходимости изменения наименования изделия медицинского назначения и(или) медицинской техники.</p> <p>5. Проекты инструкций по применению изделий медицинского назначения/ эксплуатационный документ на медицинскую технику (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>6. Макет маркировки (на электронном носителе CD в формате JPEG).</p> <p>7. Опись документов.</p>
<p>3. Изменение (увеличение/уменьшение наименований и/или замена) в составе</p>	<p>Отсутствие влияния на функциональные характеристики изделий</p>	<p>1. Заявление на внесение изменений по утвержденной форме (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>2. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.</p> <p>3. Письмо производителя (изготовителя), содержащее мотивированное обоснование необходимости изменения в составе комплектующих и указанием нового перечня комплектующих, подтверждающих отсутствие влияния на функциональные характеристики изделий медицинского назначения и медицинской техники.</p>

<p>принадлежностей и/или комплектующих и/или расходных материалов</p>	<p>медицинского назначения и медицинской техники</p>	<p>4. Проекты инструкций по применению изделий медицинского назначения/ эксплуатационный документ на государственном и русском языке .</p> <p>5. Обновленная спецификация с указанием перечня комплектующих и расходных материалов по утвержденной форме.</p> <p>6. Опись документов.</p> <p>7. В случае добавления комплектующего, являющегося изделием медицинского назначения – образцы ИМН (в случае стерильного предоставляется весь комплект) и НД</p>
<p>4. Удаление/добавление показаний по применению; Области применения; противопоказаний; побочных эффектов</p>	<p>Безопасность применения изделия медицинского назначения и/или медицинской техники должна сохраняться и подтверждаться данными исследований, клинической безопасности и качества</p>	<p>1. Заявление на внесение изменений по утвержденной форме (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>2. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.</p> <p>3. Письмо производителя (изготовителя), содержащее мотивированное обоснование необходимости изменения показаний по применению.</p> <p>4. Проекты инструкций по применению изделий медицинского назначения (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>5. Ранее утвержденная инструкция.</p> <p>6. Цветные макеты упаковок, этикеток, стикеров (при необходимости) (на электронном носителе CD в формате JPEG).</p> <p>7. Результаты клинических (медицинских) испытаний, отражающие внесенные изменения.</p> <p>8. Опись документов.</p>
		<p>1. Заявление на внесение изменений по утвержденной</p>

<p>5. Смена производителей изделия медицинского назначения, предназначенных для фасовки, обработки окончательной упаковки и маркировки изделий медицинского назначения; принадлежностей и(или) комплектующих и/или расходных материалов и/или Изменение места производства производителя изделия медицинского назначения, предназначенного для фасовки, обработки, окончательной упаковки и маркировки, принадлежностей и/или комплектующих и/или расходных материалов</p>	<p>Технические характеристики и контроль качества комплектующих и/или расходных материалов не должны снижать качество готового продукта</p>	<p>форме (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>2. Документ, подтверждающий соответствие условий производства национальным и/или международным стандартам (GMP; ISO EN) комплектующих и /или расходных материалов с аутентичным переводом на русский язык, заверенный нотариально.</p> <p>3. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.</p> <p>4. Письмо производителя, удостоверяющее, что производственный процесс и контроль за качеством и безопасностью готового продукта остаются без изменений.</p> <p>5. Проекты инструкций по применению изделия медицинского назначения (при необходимости) (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>6. Описание документов</p>
<p>6. Увеличение/уменьшение срока хранения изделия медицинского назначения</p>	<p>Мотивированное обоснование изменения срока</p>	<p>1. Заявление на внесение изменений по утвержденной форме (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>2. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.</p> <p>3. Письмо производителя, удостоверяющее, что производственный процесс и контроль за качеством и безопасностью готового продукта остаются без изменений.</p> <p>4. Данные по стабильности (для изделий медицинского назначения) не менее чем на 3-х сериях) (отчет обосновывающий срок годности).</p> <p>5. Проект инструкции по применению изделия медицинского назначения (при необходимости): (на электронном носителе CD в формате word).</p> <p>6. Цветные макеты упаковок, этикеток, стикеров (на</p>

		электронном носителе CD в формате JPGE).
		7. Опись документов.
6. Изменение условий хранения	Мотивированное обоснование изменения условий хранения	1. Заявление на внесение изменений по утвержденной форме (на электронном носителе CD в формате word).
		2. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.
		3. Письмо-обоснование производителя (изготовителя) об изменении условий хранения.
		4. Данные по стабильности (для изделий медицинского назначения) не менее чем на 3-х сериях).
		5. Проект инструкции по применению изделия медицинского назначения (при необходимости); (на электронном носителе CD в формате word).
		6. Цветные макеты упаковок, этикеток, стикеров (на электронном носителе CD в формате JPGE).
		7. Опись документов.
8. Изменение в процедуре контроля качества готового продукта изделия медицинского назначения	Мотивированное обоснование изменения в процедуре контроля качества	1. Заявление на внесение изменений по утвержденной форме (на электронном носителе CD в формате word).
		2. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.
		3. Письмо производителя, удостоверяющее, что производственный процесс остается без изменений.
		4. Письмо производителя, удостоверяющее, что заявленная процедура контроля не снижает качество и безопасность готового продукта.
		5. Нормативная документация с внесенными изменениями, регламентирующая качество конечного продукта, сертификат анализа и методики контроля конечного продукта с аутентичным переводом на

		<p>русский язык, заверенный нотариально.</p> <p>6. Образцы, стандартные образцы для проведения аналитической экспертизы (при необходимости).</p> <p>7. Описание документов.</p>
<p>9. Изменение упаковки изделия медицинского назначения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - первичной упаковки изделия медицинского назначения; - вторичной и/или групповой упаковки 	<p>Мотивированное обоснование о влиянии/не влиянии изменения упаковки на стабильность, качество изделия медицинского назначения; взаимодействия упаковка - изделие медицинского назначения</p>	<p>1. Заявление на внесение изменений по утвержденной форме (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>2. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.</p> <p>3. Письмо производителя, удостоверяющее о том, что вносимые изменения, относительно первичной упаковки влияют/не влияют на стабильность, качество изделия медицинского назначения.</p> <p>4. Нормативная документация, с внесенными изменениями.</p> <p>5. Цветные макеты упаковок, этикеток, стикеров нового и старого образца (на электронном носителе CD в формате JPEG).</p> <p>6. Фото размером не менее 13x15 см для медицинской техники.</p> <p>7. Образцы для стерильных изделий медицинского назначения, стандартные образцы для проведения аналитической экспертизы при изменении первичной упаковки (при необходимости).</p> <p>9. Описание документов.</p>
<p>10. Изменение оттисков, грунтовок или других маркировок, штампов и надписей, включая добавление или изменения краски, используемых для маркировки.</p>	<p>Мотивированное обоснование внесения изменений в маркировку</p>	<p>1. Заявление на внесение изменений по утвержденной форме (на электронном носителе CD в формате Word).</p> <p>2. Копия регистрационного удостоверения Республики Казахстан.</p> <p>3. Письмо-обоснование производителя о вносимых изменениях.</p> <p>4. Цветные макеты упаковок, этикеток, стикеров старого и нового образца (на электронном носителе CD в формате JPEG).</p>

	5. Фото размером не менее 13x15 см для медицинской техники.
	6. Описание документов.

Примечание:

Заявитель несет ответственность за достоверность предоставляемых документов.

Приложение 4
к Правилам проведения экспертизы
изделий медицинского назначения
и медицинской техники

Форма

Экспертное заключение первичной экспертизы документов и материалов на изделие медицинского назначения или медицинскую технику

Проведена первичная экспертиза заявочных документов и материалов на изделие медицинского назначения или медицинскую технику (нужное указать)

предоставленных на экспертизу.

1.	Фамилия, имя, отчество эксперта (специалиста первичной экспертизы)
2.	№ заявки и дата
3.	Дата поступления документов на первичную экспертизу
4.	Торговое наименование изделия медицинского назначения или медицинской техники
5.	Назначение изделия медицинского назначения или медицинской техники
6.	Область применения
7.	Класс безопасности
8.	Фирма-заявитель

Данные о производителе:

№	Тип организации или участок производства	Наименование организации	Страна	Юридический адрес
1.	Производитель			
2.	Держатель производственной лицензии			
3.	Упаковщик			
4.	Держатель регистрационного удостоверения			

1. Оценка комплектности регистрационного досье и правильности оформления представленных документов (указываются замечания по некомплектности досье и неправильности оформления документов).

. Регистрация в стране-производителе (изготовителе) и других странах:

№	Страна	№ документа, удостоверяющего регистрацию	Дата выдачи	Примечание эксперта
---	--------	--	-------------	---------------------

3. Соответствие класса безопасности изделий медицинского назначения, указанного в заявлении и документах регистрационного досье:

№	Класс безопасности в соответствии с заявлением	Класс безопасности в соответствии с документами регистрационного досье	Наименование документа в регистрационном досье об указании класса безопасности	Примечание эксперта

4. Соответствие представленных образцов для аналитической экспертизы:

Наименование образцов (с указанием объемов, размеров и т.д.)	Серия	Количество представленных образцов (в ед. измерения: фл., шт., уп., и т.д.)	Срок годности	Остаточный срок годности образцов продукции	Условия хранения (транспортирования)	Упаковка (тип)

5. Соответствие представленных стандартных образцов нормативным документам производителя (при указании об их применении в нормативном документе):

Наименование стандартных образцов	Количество представленных стандартных образцов (в ед. измерения: фл., шт., уп., и т.д.)	Срок годности	Остаточный срок годности образцов продукции	Условия хранения (транспортирования)	Упаковка (тип)

6. Заключение эксперта:

1) текст положительного заключения экспертизы:

"Материалы и документы регистрационного досье, представленные заявителем на экспертизу при государственной регистрации, перерегистрации изделия медицинского назначения/медицинской техники (указать нужное) в Республике Казахстан, соответствуют установленным требованиям и подлежат

дальнейшей экспертизе";

2) текст отрицательного заключения экспертизы:

"Первичная экспертиза материалов и документов регистрационного досье, представленных заявителем на экспертизу при государственной регистрации, перерегистрации изделия медицинского назначения/медицинской техники (указать нужное) в Республике Казахстан, показала, что регистрационное досье не соответствует установленным требованиям в части

:

--	--

№	Выявленные несоответствия:	Примечание эксперта

Просим Вас представить отсутствующие документы и материалы в срок, не превышающий тридцати календарных дней.

Экспертные работы приостановлены и будут возобновлены с момента предоставления отсутствующих документов, материалов, исправления замечаний.

В случае не предоставления в указанный выше срок отсутствующих материалов и не устранения замечаний заявленное Вами наименование изделия

медицинского назначения/медицинской техники (указать нужное) будет рекомендовано к отказу в государственной регистрации, перерегистрации".

Дата выдачи экспертного заключения:

" ____ " _____ 20__ г.

Фамилия, имя, отчество (при наличии) эксперта _____ Подпись _____

_____ Фамилия, имя, отчество (при наличии) начальника структурного подразделения _____ Подпись _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) заместителя генерального директора _____ Подпись _____

Замечания первичной экспертизы устранены:

полностью _____ дата " ____ " _____ 20__ год

частично _____ дата " ____ " _____ 20__ год

Фамилия, имя, отчество (при наличии) эксперта _____ Подпись _____

Рекомендовано к отказу (в случаях не устранения замечаний)

дата " ____ " _____ 20__ год

Фамилия, имя, отчество (при наличии) эксперта _____ Подпись _____

Приложение 5
к Правилам проведения экспертизы
изделий медицинского назначения
и медицинской техники

Форма

Экспертное заключение первичной экспертизы документов и материалов на изделие медицинского назначения/медицинскую технику, заявленного на экспертизу внесения изменений типа I, не требующих новой государственной регистрации в период действия регистрационного удостоверения в Республике Казахстан

1.	Фамилия, Имя, Отчество эксперта (специалиста первичной экспертизы)
2.	№ заявки и дата
3.	Дата поступления документов на первичную экспертизу
4.	Торговое наименование изделия медицинского назначения/медицинской техники
5.	Фирма-заявитель
6.	Тип вносимых изменений

7. Данные о производителе

№	Тип организации или участок производства	Наименование организации	Страна	Юридический адрес
1.	Производитель			
2.	Упаковщик			
3.	Держатель регистрационного удостоверения			

Проведена первичная экспертиза регистрационного досье и материалов на медицинскую технику/изделие медицинского назначения, предоставленных

на экспертизу внесения изменений типа I, не требующих новой государственной регистрации в период действия регистрационного удостоверения в Республике Казахстан.

В результате экспертизы установлено:

1. Оценка комплектности регистрационного досье и правильности оформления представленных документов в соответствии с утвержденным перечнем документов на вносимые изменения

№	Наименование изменения	Отметка о наличии документов и материалов	Примечание эксперта о соответствии требованиям по оформлению
1	Изменение содержания производственной лицензии: изменение названия завода-изготовителя; дистрибутора изменение места (мест) производства для части или всего производственного процесса		
2	Изменение наименования изделия медицинского назначения и/или медицинской техники		
3	Изменение (увеличение/уменьшение наименований и/или замена) в составе принадлежностей и/или комплектующих и/или расходных материалов		
4	Удаление/добавление показаний по применению; области применения; побочных эффектов		
5	Смена производителя фасовки, обработки, окончательной упаковки и маркировки, принадлежностей и/или комплектующих и/или расходных материалов.		

6	Увеличение/уменьшение срока хранения изделия медицинского назначения		
7	Изменение условий хранения		
8	Изменение в процедуре контроля качества готового продукта изделия медицинского назначения		
9	Изменение упаковки изделия медицинского назначения: первичной упаковки изделия медицинского назначения; вторичной и/или групповой упаковки		
10	Изменение оттисков, грунтовок или других маркировок, штампов и надписей, включая добавление или изменения краски, используемых для маркировки		

2. Заключение эксперта:

1) текст положительного заключения экспертизы:

"Материалы и документы регистрационного досье, представленные заявителем на экспертизу внесения изменений типа I, не требующие новой государственной регистрации в период действия регистрационного удостоверения в Республике Казахстан изделия медицинского назначения/медицинской техники в Республике Казахстан, соответствуют установленным требованиям и подлежат дальнейшей экспертизе";

2) текст отрицательного заключения экспертизы:

"Первичная экспертиза материалов и документов регистрационного досье, представленных заявителем на экспертизу внесения изменений типа I, не требующие новой государственной регистрации в период действия регистрационного удостоверения в Республике Казахстан изделия медицинского назначения/медицинской техники в Республике Казахстан показала, что вносимые изменения в регистрационное досье не соответствуют установленным требованиям в части:

№	Выявленные несоответствия:	Примечание эксперта

Просим Вас представить отсутствующие документы и материалы в срок, не превышающий тридцати календарных дней. Экспертные работы приостановлены и будут возобновлены с момента предоставления отсутствующих документов, материалов, исправления замечаний. В случае не предоставления в указанный выше срок отсутствующих материалов и устранения замечаний заявленное Вами наименование изделия медицинского назначения/медицинской техники будет рекомендовано к отказу на внесение изменений типа I, не требующих новой государственной

регистрации в период действия регистрационного удостоверения в
Республике
Казахстан".

Дата выдачи экспертного заключения:

" ____ " _____ 20__ год

Фамилия, имя, отчество (при наличии) эксперта _____ Подпись _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) начальника отдела _____
Подпись _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) заместителя генерального директора _
_____ Подпись _____

Замечания первичной экспертизы устранены:

полностью _____ дата " ____ " _____ 20__ год

частично _____ дата " ____ " _____ 20__ год

Фамилия, имя, отчество (при наличии) эксперта _____ Подпись _____

Рекомендовано к отказу (в случаях не устранения замечаний)

дата " ____ " _____ 20__ год

Фамилия, имя, отчество (при наличии) эксперта _____ Подпись _____

Приложение 6
к Правилам проведения экспертизы
изделий медицинского назначения
и медицинской техники

Форма

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Наименование государственной экспертной организации

Аттестат аккредитации испытательной лаборатории (№, срок действия)

Адрес, телефон экспертной организации (испытательной лаборатории)

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № _____ от " ____ " _____ г.

Страница __/Количество листов__

Заявитель _____

Наименование продукции _____

Вид испытаний _____

Основание: _____

Фирма-изготовитель/производитель, страна _____

Серия, партия _____ Дата производства _____ Срок годности _____

Количество образцов _____

Дата начала и дата окончания испытаний _____

Обозначение НД на продукцию _____

Обозначение НД на методы испытаний _____

Результаты испытаний

Наименование показателей	Требования НД	Фактически полученные результаты	T °C и влажность

Заключение: Представленные образцы соответствуют/не соответствуют требованиям НД и методики воспроизводятся/не воспроизводятся (указывать при необходимости). (Нужное подчеркнуть)

Методики не воспроизводятся по следующим показателям _____

Директор ИЦ/территориального филиала _____

подпись фамилия, инициалы

Заведующий ИЛ _____

подпись фамилия, инициалы

Специалист ИЛ _____

подпись фамилия, инициалы

Протокол испытаний распространяется только на образцы, подвергнутые испытаниям. Полная или частичная перепечатка протокола без экспертной организации запрещена

Приложение 7
к Правилам проведения экспертизы
изделий медицинского назначения
и медицинской техники

Форма

Заключение эксперта по результатам специализированной
экспертизы изделия медицинского назначения, медицинской техники

1.	Фамилия, Имя, Отчество эксперта	
2.	Ученая степень, звание	
3.	№ заявки и дата	
4.	Дата поступления документов на специализированную экспертизу	
5.	Торговое наименование изделий медицинского назначения/медицинской техники	
6.	Техническая характеристика изделий медицинского назначения/медицинской техники	
7.	Назначение изделий медицинского назначения/медицинской техники	
8.	Область применения	

Проведена экспертиза документов регистрационного досье, характеризующих безопасность, эффективность и качество изделий медицинского назначения/медицинской техники.

1. Данные о производителе изделий медицинского назначения/медицинской техники, в том числе расходных материалов и комплектующих,

являющихся изделиями медицинского назначения

№	Тип организации или участок производства	Наименование организации	Страна	Примечание эксперта
	Организация-производитель (изготовитель) изделий медицинского назначения/медицинской техники (ответственный за качество и безопасность)			
	Упаковщик			
	Организация-производитель (изготовитель) расходных материалов и комплектующих, являющихся изделиями медицинского назначения			

2. Регистрация в стране-производителе (изготовителя) и других странах

№	Страна	№ документа, удостоверяющего регистрацию	Дата выдачи	Примечание эксперта

3. Оценка достоверности указанного в заявлении и документах регистрационного досье класса безопасности изделий медицинского назначения и медицинской техники, в соответствии с требованиями законодательства Республики Казахстан в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения/медицинской техники:

Класс безопасности в соответствии с заявлением	Класс безопасности в соответствии с документами регистрационного досье	Соответствие заявляемого класса безопасности требованиям законодательства РК	Примечание эксперта

4. Характеристики системы показателей, определяющих безопасность, эффективность и качество изделия медицинского назначения/медицинской техники, в том числе расходных материалов и комплектующих, являющихся изделиями медицинского назначения:

1) система управления качеством ISO, GMP организации-производителя, в том числе расходных материалов и комплектующих к медицинской технике

являющихся изделиями медицинского назначения:

№	Наименование документа	№ документа и дата выдачи	Срок действия	Примечание эксперта

2) качество изделий медицинского назначения/медицинской техники, в том числе расходных материалов и комплектующих, являющихся изделиями

медицинского назначения (ТУ, стандарт организации и т.д.):

№	Наименование документа	№ документа и дата выдачи	Срок действия	Примечание эксперта

3) подтверждение соответствия изделий медицинского назначения/медицинской техники нормативным требованиям национальных или

международных нормативных документов (Декларация соответствия; Сертификат соответствия):

№	Наименование документа	№ документа и дата выдачи	Срок действия	Примечание эксперта

4) анализ представленных данных, полученных в ходе проведения испытаний (токсикологических, технических, клинических и т.д.) в стране производителе (отчеты, заключения и т.д.) и в ходе проведения предыдущих этапов экспертизы в Республике Казахстан (первичная экспертиза, аналитическая экспертиза):

№	Наименование документа	Анализ полноты и качества информации в документе	Примечание эксперта

5) заключение о стабильности изделий медицинского назначения, обоснованность заявленного срока хранения:

№	Заявленный срок хранения	Анализ представленного отчета о стабильности	Примечание эксперта

6) оценка проекта инструкции по медицинскому применению изделия медицинского назначения, в том числе расходных материалов и комплектующих

к медицинской технике, являющихся изделиями медицинского назначения, и эксплуатационного документа медицинской техники

№	Анализ	Оценка эксперта
1.	Полнота содержания текста проекта инструкции на ИМН	
2.	Соответствие текста проекта оригиналу инструкции от производителя	
3.	Соответствие оформления текста проекта инструкции требованиям законодательства Республики Казахстан в сфере обращения лекарственных средств	
4.	Информация, содержащаяся в эксплуатационном документе по применению медицинской техники	

7) Оценка оформления макетов упаковок и этикеток

№	Анализ	Оценка эксперта

1.	Соответствие оформления текста макета маркировки требованиям законодательства Республики Казахстан в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники	
	Идентичность указаний условий хранения и транспортирования, указанных в документе по стандартизации изделия медицинского назначения и проекте инструкции по медицинскому применению	

5. Заключение эксперта

№	Рекомендации
1.	Рекомендовать изделие медицинского назначения/медицинскую технику к государственной регистрации, перерегистрации (с указанием срока регистрации, перерегистрации)
2.	Рассмотреть документы повторно после предоставления дополнительных материалов по запросу
3.	Не рекомендовать изделие медицинского назначения/медицинскую технику к государственной регистрации, перерегистрации (с обоснованием отказа)

Все данные, приведенные в экспертном заключении, достоверны и соответствуют установленным требованиям, что подтверждаю личной подписью

Фамилия, имя, отчество (при наличии) внештатного эксперта
(при необходимости) _____ подпись _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) эксперта НЦЭЛС _____
подпись _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) руководителя подразделения
_____ подпись _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) заместителя генерального
директора _____ подпись _____

Дата завершения экспертизы " ____ " _____ 20__ года

Приложение 8
к Правилам проведения экспертизы
изделий медицинского назначения
и медицинской техники

Форма

Заключение эксперта специализированной экспертизы
о влиянии заявленных изменений Типа I, не требующих новой
регистрации в регистрационное досье на безопасность, эффективность
и качество изделия медицинского назначения/медицинской техники

1.	Фамилия, Имя, Отчество эксперта
2.	Ученая степень, звание
3.	№ заявки и дата
4.	Дата поступления документов на специализированную экспертизу
5.	Торговое наименование изделия медицинского назначения и медицинской техники

Проведена экспертиза документов регистрационного досье, характеризующих влияние на безопасность, эффективность и качество вносимых изменений типа I, не требующих новой регистрации в регистрационное досье, на изделие медицинского назначения и медицинской техники.

В ходе проведения экспертизы установлено:

№	Редакция до внесения изменений	Вносимое изменение

Влияние вносимых изменений на безопасность, эффективность и качество изделия медицинского назначения и медицинской техники:

№	Изменение по (выбрать нужное)	Анализ (влияет/не влияет) При отрицательном заключении указывается обоснование
1.	Изменение содержания производственной лицензии: - изменение названия завода-производителя (изготовителя); дистрибутора - изменение места (мест) производства для части или всего производственного процесса	
2.	Изменение наименования изделия медицинского назначения/медицинской техники	
3.	Изменение (увеличение/уменьшение наименований и (или) замена) в составе принадлежностей и (или) комплектующих, и (или) расходных материалов	
4.	Удаление/добавление показаний по применению; области применения; противопоказаний; побочных эффектов	
5.	Смена организаций-производителей (изготовителей) изделия медицинского назначения, предназначенного для фасовки, обработки, окончательной упаковки и маркировки, принадлежностей и (или) комплектующих, и (или) расходных материалов и (или) изменение места производства организацией-производителем (изготовителем) изделия медицинского назначения, предназначенного для фасовки, обработки, окончательной упаковки и маркировки принадлежностей и (или) комплектующих и (или) расходных материалов	
6.	Увеличение/уменьшение срока хранения изделия медицинского назначения	
7.	Изменение условий хранения	
8.	Изменение в процедуре контроля качества готового продукта изделия медицинского назначения	
9.	Изменение упаковки изделия медицинского назначения: - первичной упаковки изделия медицинского назначения; - вторичной и (или) групповой упаковки	
10.	Изменение оттисков, грунтовок или других маркировок, штампов и надписей, включая добавление или изменения краски, используемых для маркировки.	

Заключение эксперта:

№	Рекомендации	Пояснения эксперта
1.	Рекомендовать внесение изменений в регистрационное досье типа I, не требующих новой регистрации изделий медицинского назначения/медицинской техники на оставшийся срок действия регистрационного удостоверения	
2.	Рассмотреть документы повторно после предоставления дополнительных материалов по запросу	
3.	Вносимые изменения отрицательно влияют на безопасность, эффективность и качество изделий медицинского назначения/медицинской техники (с обоснованием отказа)	
4.	Вносимые изменения в регистрационное досье изделий медицинского назначения/медицинской техники отнести к Типу II (новая регистрация)	

Все данные, приведенные в экспертном заключении, достоверны и соответствуют установленным требованиям, что подтверждаю личной подписью

Фамилия, имя, отчество (при наличии) внештатного эксперта
(при необходимости) _____ подпись _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) эксперта НЦЭЛС _____
подпись _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) руководителя подразделения
_____ подпись _____

Фамилия, имя, отчество (при наличии) заместителя генерального
директора _____ Подпись _____

Дата завершения экспертизы " ____ " _____ 20__ года

Приложение 9
к Правилам проведения экспертизы
изделий медицинского назначения
и медицинской техники

Форма

Заключение о влиянии вносимых изменений в регистрационное досье на безопасность, эффективность и качество изделия медицинского назначения и медицинской техники

1. На основании заявления _____ (дата, номер) на проведение экспертизы

_____ наименование изделия медицинского назначения (медицинской техники) для целей внесения изменений в регистрационное досье государственная экспертная организация РГП на ПХВ "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и

медицинской техники" Министерства здравоохранения и социального развития

Республики Казахстан провела в полном объеме экспертизу изделия медицинского назначения (медицинской техники) о влиянии внесения изменений на безопасность, эффективность и качество.

2. При этом установлено:

Торговое наименование изделия медицинского назначения (медицинской техники)
Организация производитель, страна-производитель
Вносимые изменения отнесены к Типу I
Заключение первичной экспертизы (положительное или отрицательное)
Заключение испытательной лаборатории: дата и № протокола, (положительное или отрицательное)
Заключение специализированной экспертизы (рекомендовано внесение изменений в регистрационное досье)

3. Заключение*:

Примечание:

* 1) текст положительного заключения экспертизы:

"Материалы и документы на изделие медицинского назначения (медицинской техники), предоставленные для внесения изменений в регистрационное досье, соответствуют установленным требованиям, влияние на безопасность, эффективность и качество изделия медицинского назначения

(медицинской техники) подтверждены соответствующими материалами и проведенными испытаниями. Вносимые изменения могут быть зарегистрированы

с выдачей (без выдачи) нового регистрационного удостоверения".

2) текст отрицательного заключения экспертизы:

"Проведенная экспертиза материалов и документов, представленных для внесения изменений в регистрационное досье показала, что вносимые изменения влияют на снижение безопасности, эффективности и качества по следующим показателям: _____ и не могут быть зарегистрированы

в Республике Казахстан"

Фамилия, имя, отчество (при наличии) и подпись руководителя государственной экспертной организации _____

Дата _____

Место печати

Форма

Заключение

о безопасности, эффективности и качестве медицинской техники и изделий медицинского назначения, поданных на экспертизу (регистрация, перерегистрация)

1. Экспертная организация сообщает результаты экспертизы на безопасность, эффективность и качество изделия медицинского назначения и медицинской техники при государственной регистрации, перерегистрации, в регистрационное досье в Республике Казахстан:

Торговое название изделия медицинского назначения или медицинской техники
Организация-производитель, страна-производитель
Тип (изделие медицинского назначения (ИМН) или медицинская техника (МТ))
Вид (регистрация, перерегистрация)
Класс безопасности в зависимости от степени потенциального риска применения
Комплектация изделия медицинского назначения/медицинской техники (при наличии – кол-во комплектующих) (согласно Приложению 1)
Заключение первичной экспертизы (положительное или отрицательное)
Заключение испытательной лаборатории: дата и № протокола (положительное или отрицательное)
Заключение специализированной комиссии (рекомендовать изделие медицинского назначения/медицинскую технику к государственной регистрации, перерегистрации или не рекомендовать изделие медицинского назначения/медицинскую технику к государственной регистрации, перерегистрации (с обоснованием отказа)

Приложение 1: Комплектация изделия медицинского назначения и медицинской техники

Наименование	Модель	Производитель	Страна

3. Заключение*:

Примечание:

* 1) текст положительного заключения экспертизы:

"Материалы и документы регистрационного досье на изделие медицинского назначения/медицинскую технику, предоставленное для государственной регистрации, перерегистрации в Республике Казахстан, соответствуют установленным требованиям по безопасности, эффективности и качеству изделия медицинского назначения/медицинской техники,

подтверждены соответствующими материалами и проведенными испытаниями.

Изделие медицинского назначения/медицинская техника может быть зарегистрировано в Республике Казахстан сроком на _____ лет.

2) текст отрицательного заключения экспертизы:

"Проведенная экспертиза изделия медицинского назначения/медицинскую технику регистрационного досье, представленного для государственной регистрации, перерегистрации в Республике Казахстан показала, что изделие медицинского назначения/медицинскую технику не соответствует требованиям

по безопасности, эффективности и качеству по следующим показателям:

_____ и не может быть зарегистрирован в Республике Казахстан.

Фамилия, имя, отчество (при наличии) и подпись руководителя

государственной экспертной организации _____

Дата _____

Место печати