

ПРИЛОЖЕНИЕ № 10

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

ПРОЦЕДУРА работы с мастер-файлом на активную фармацевтическую субстанцию

I. Введение

Основная цель процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции (далее – МФАФС) заключается в защите ценной конфиденциальной интеллектуальной собственности или ноу-хау производителя активной фармацевтической субстанции (далее – ПАФС), позволяя в то же самое время заявителю или держателю регистрационного удостоверения (далее – РУ) взять полную ответственность за лекарственный препарат, а также качество и контроль качества активной фармацевтической субстанции. Благодаря этой процедуре, уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государство-член, Союз) имеют полный доступ к сведениям, необходимым для экспертизы пригодности активной фармацевтической субстанции к применению в составе лекарственного препарата.

II. Сфера применения

Настоящее Приложение предназначено для содействия заявителям (держателям РУ) в составлении раздела по активной фармацевтической

субстанции регистрационного досье лекарственного препарата или досье на внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата (досье на изменение) (раздел 3.2.S). Оно также направлено на содействие держателям МФАФС в составлении МФАФС.

III. Содержание мастер-файла активной фармацевтической субстанции

МФАФС должен содержать подробные научные сведения, обозначенные под различными заголовками модуля 3 регистрационного досье в формате общего технического документа (таблица 1).

Научные сведения в МФАФС необходимо физически разделить на две части, а именно: часть заявителя (далее – ЧЗ) и закрытую часть (далее – ЗЧ). ЧЗ содержит сведения, которые держатель МФАФС не считает конфиденциальными для заявителя (держателя РУ), тогда как ЗЧ содержит сведения, которые держатель МФАФС считает конфиденциальными (дополнение № 1 к настоящему приложению). Следует отметить, что ЧЗ все же является конфиденциальным документом, и его нельзя передавать третьим лицам без письменного согласия держателя МФАФС. Во всех случаях ЧЗ должна содержать достаточные сведения, чтобы заявитель (держатель РУ) мог взять полную ответственность за оценку пригодности спецификации на активную фармацевтическую субстанцию, контролировать качество такой активной фармацевтической субстанции в целях ее использования в производстве определенного лекарственного препарата.

ЗЧ может содержать оставшиеся сведения, такие как подробные сведения об отдельных стадиях производства (условия протекания реакций, температура, валидация и оценка данных критических стадий

производства) и контроля качества в ходе производства активной фармацевтической субстанции. Уполномоченные органы государств-членов вправе не согласиться с тем, что определенные сведения МФАФС не были переданы заявителю (держателю РУ). В таких случаях уполномоченные органы государства-члена вправе потребовать исправления ЧЗ.

В дополнение к ЧЗ и ЗЧ МФАФС должен иметь содержание, отдельные общие резюме по качеству для ЧЗ и ЗЧ. Каждая версия ЧЗ и ЗЧ должна иметь уникальные и независимые контрольные номера версий.

IV. Использование процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции

МФАФС допускается подавать лишь в обоснование регистрации лекарственного препарата в Союзе или внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного в Союзе лекарственного препарата. Зависимость между качеством активной фармацевтической субстанции и ее использованием в составе лекарственного препарата необходимо обосновать в регистрационном досье или досье на изменение.

Несмотря на то что процедура МФАФС разработана в целях охраны интеллектуальной собственности ПАФС, ею также разрешается пользоваться в отсутствие конфиденциальности между заявителем (держателем РУ) и ПАФС (например, когда заявитель (держатель РУ) самостоятельно синтезирует активную фармацевтическую субстанцию). ПАФС должен являться держателем МФАФС.

Процедура МФАФС используется в отношении следующих активных фармацевтических субстанций, включая лекарственное растительное сырье (растительные фармацевтические субстанции):

новые активные фармацевтические субстанции;

известные активные фармацевтические субстанции, не включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена;

фармакопейные активные фармацевтические субстанции, включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена.

Процедуру МФАФС не допускается использовать в отношении биологических активных фармацевтических субстанций (дополнение № 5 к настоящему приложению).

Держатель МФАФС может иметь МФАФС, а также сертификат СЕР, выданный на отдельную активную фармацевтическую субстанцию. Однако, в целом, недопустимо, чтобы заявитель (держатель РУ) ссылался и на МФАФС, и на СЕР в отношении одной и той же активной фармацевтической субстанции в одном регистрационном досье (досье на изменение). Если СЕР содержит недостаточно сведений (например, по стабильности), уполномоченные органы государств-членов вправе потребовать включения в досье дополнительных сведений. В этом случае допускается ссылаться как на МФАФС, так и СЕР.

Держатель МФАФС должен дать разрешение уполномоченным органам государств-членов на экспертизу данных МФАФС во взаимосвязи с конкретным регистрационным досье (досье на изменение) в форме «Разрешения на доступ» (дополнение № 2 к настоящему приложению).

Держатель МФАФС должен предоставить заявителю (держателю РУ) следующие документы:

копию последней версии ЧЗ (и, если применимо, уведомление уполномоченного органа государства-члена о недостаточности данных в ЧЗ, если они еще не были включены в ЧЗ);

копию общего резюме по качеству на последнюю версию ЧЗ;

копию Разрешения на доступ, если такое разрешение в отношении рассматриваемого лекарственного препарата не было передано ранее.

Кроме того, обязательным требованием является подача держателем МФАФС во все уполномоченные органы государств-членов, вовлеченные в процедуру регистрации (внесения изменений в регистрационное досье):

МФАФС (и, если применимо, ответы на уведомления уполномоченного органа государства-члена о недостаточности данных, если они еще не были включены в МФАФС) вместе с направляющим письмом и административными данными, (дополнение № 3 к настоящему приложению). Это требование также распространяется на ответы держателя МФАФС на уведомления уполномоченного органа государства-члена о недостаточности данных;

разрешение на доступ, если такое разрешение в отношении рассматриваемого лекарственного препарата не было подано ранее.

Держатель МФАФС должен подавать МФАФС в уполномоченный орган государства-члена однократно. Держатель МФАФС должен синхронизировать подачу соответствующей документации уполномоченному органу государства-члена с подачей регистрационного досье (досье на изменение): документы должны прийти не ранее и не позднее, чем через 1 месяц после подачи соответствующего регистрационного досье (досье на изменение).

При использовании процедуры МФАФС заявитель (держатель РУ) должен подать регистрационное досье или досье на изменение

уполномоченному органу референтного государства вместе с Разрешением на доступ, если в отношении рассматриваемого лекарственного препарата оно не было подано ранее самим держателем РУ (заявителем) или держателем МФАФС.

Если одна и та же активная фармацевтическая субстанция используется в нескольких досье на различные лекарственные препараты

в одной или более государствах-членах, держатель МФАФС должен представить идентичную документацию каждому уполномоченному органу государства-члена. Впоследствии уполномоченные органы государств-членов вправе потребовать, чтобы любые обновления МФАФС, произведенные в отношении одного регистрационного досье, были применены в отношении остальных. Обязанностью держателя МФАФС является уведомление заинтересованных держателей РУ и уполномоченных органов государств-членов о любых изменениях в ЧЗ и (или) ЗЧ, чтобы держатели РУ могли соответствующим образом обновить все затронутые регистрационные досье лекарственных препаратов.

V. Содержание регистрационного досье при использовании процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции

Заявитель (держатель РУ) отвечает за обеспечение наличия у него доступа ко всем необходимым сведениям о фактическом производстве активной фармацевтической субстанции.

В регистрационном досье необходимо однозначно представить спецификацию, используемую заявителем (держателем РУ) для контроля качества активной фармацевтической субстанции (раздел

3.2.S.4.1 или 3.2.S.4.2 формата ОТД). Заявитель (держатель РУ) должен включить копию ЧЗ в регистрационное досье (раздел 3.2.S формата ОТД).

Версия

ЧЗ

в регистрационном досье должна быть наиболее свежей и идентичной ЧЗ, поданной держателем МФАФС уполномоченному органу государства-члена как часть МФАФС. Заявитель (держатель РУ) должен перенести все необходимые сведения из ЧЗ в общее резюме по качеству (модуль 2.3) регистрационного досье. В общем резюме по качеству регистрационного досье необходимо осветить разделы МФАФС, которые специфичны для рассматриваемого лекарственного препарата.

В случае одного поставщика и использовании процедуры МФАФС или СЕР, спецификация на активную фармацевтическую субстанцию, включаемая заявителем (держателем РУ) в регистрационное досье, должна, в принципе, быть идентичной таковой держателя МФАФС или СЕР. Однако заявитель (держатель РУ) не обязаны соглашаться на избыточные испытания в спецификации, необоснованно строгие пределы спецификации и устаревшие аналитические методики.

Если заявитель (держатель РУ) использует отличную от описанного в МФАФС аналитическую методику, необходимо валидировать обе методики. Технические испытания спецификации, которые значимы для лекарственного препарата, но которые обычно не являются частью спецификации МФАФС (например, размер частиц), должны быть частью спецификации заявителя (держателя РУ).

При наличии нескольких поставщиков заявитель (держатель РУ) должен располагать единой объединенной спецификацией, которая идентична для каждого поставщика. В спецификации допускается указывать более одного критерия приемлемости и (или) аналитической

методики для одного и того же показателя качества с указанием «если проверяется» (например, в отношении остаточных растворителей).

VI. Изменение и обновление мастер-файла активной фармацевтической субстанции

В отношении лекарственных препаратов держатели МФАФС должны обеспечивать постоянное обновление своих МФАФС в части фактического синтеза (процесса производства). Методы контроля качества должны соответствовать действующим регуляторным и научным требованиям.

Держатели МФАФС не вправе изменять содержимое своих МФАФС (например, процесс производства или спецификации) без уведомления каждого заявителя (держателя РУ) и каждого уполномоченного органа государства-члена. Это обязательство имеет силу, пока Разрешение на доступ не отозвано держателем МФАФС (дополнение № 4 к настоящему приложению). Держатели МФАФС должны предоставлять обновленный МФАФС всем заинтересованным сторонам с указанием исправленного номера версии.

Держатель РУ должен сообщать соответствующему уполномоченному органу государства-члена о любом изменении МФАФС посредством соответствующей процедуры внесения изменений. Необходимо представить Направительное письмо (дополнение № 3 к настоящему приложению).

Если содержимое МФАФС невозможно изменить в течение определенного периода времени вследствие процессуальных причин (т.е. главным образом вследствие протекающих процедур взаимного признания), держатель МФАФС все же должен представить вышеупомянутые данные держателю РУ и уполномоченным органам

государств-членов, указав на это и запросив более поздний срок реализации изменений.

При подтверждении регистрации лекарственного препарата держатели РУ должны задекларировать, что качество лекарственного препарата в части методов производства и контроля подвергалось регулярному обновлению посредством процедуры внесения изменений в целях учета технического и научного прогресса, и что лекарственный препарат соответствует действующим документам Союза, регламентирующим качество лекарственных средств. Они также должны задекларировать, что никакие данные о лекарственном препарате, за исключением разрешенных уполномоченным органом государства-члена, не менялись.

В связи с этим держатели РУ должны сверять со своими держателями МФАФС правильность вышеуказанной декларации в отношении данных об активной фармацевтической субстанции. Если держатель РУ и уполномоченный орган государства-члена не уведомлены об изменениях, необходимо без промедления начать соответствующую процедуру внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата.

Обзор содержания МФАФС

Таблица 1

Часть модуля досье	Формат ОТД	Часть заявителя	Закрытая часть
3.2.S.1	Общие сведения	x	
3.2.S.1.1	Номенклатура	x	
3.2.S.1.2	Структура	x	
3.2.S.1.3	Общие свойства	x	
3.2.S.2	Производство	x	x
3.2.S.2.1	Производители (включая все компании, вовлеченные в производство активной фармацевтической субстанции, в том числе площадки по контролю качества (внутрипроизводственным испытаниям), производители промежуточных продуктов, площадки по измельчению и стерилизации)	x	
3.2.S.2.2	Описание процесса производства и контролей процесса	1	2
3.2.S.2.3	Контроль материалов		x
3.2.S.2.4	Контроль критических этапов и промежуточных продуктов	3	4
3.2.S.2.5	Валидация и (или) оценка процесса		x
3.2.S.2.6	Разработка процесса производства		x
3.2.S.3	Описание свойств	x	
3.2.S.3.1	Установление структуры и прочих характеристик	x	
3.2.S.3.2	Примеси	x	5
3.2.S.4	Контроль качества фармацевтической субстанции	x	
3.2.S.4.1	Спецификация	x	
3.2.S.4.2	Аналитические методики	x	
3.2.S.4.3	Валидация аналитических методик	x	
3.2.S.4.4	Анализ серий	x	
3.2.S.4.5	Обоснование спецификации	x	6
3.2.S.5	Стандартные образцы и материалы	x	
3.2.S.6	Упаковочно-укупорочная система	x	
3.2.S.7	Стабильность	x	

3.2.S.7.1	Резюме и заключение о стабильности	x
3.2.S.7.2	Пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности	x
3.2.S.7.3	Данные по стабильности	x

1. Если подробные сведения содержатся в закрытой части, то достаточным считается блок-схема и краткое описание. Однако в части заявителя могут потребоваться полные валидационные данные о процессе стерилизации (при отсутствии последующей стерилизации лекарственного препарата).
2. Подробные сведения.
3. В той мере, насколько эти сведения также требуются заявителю (держателю РУ).
4. В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, и в той мере, насколько эти сведения не требуются заявителю (держателю РУ).
5. В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, и в той мере, насколько держатель МФАФС достаточно обоснует, что отсутствует необходимость контролировать эти примеси в активной фармацевтической субстанции.
6. В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, контролю качества материалов и валидации процесса производства.

Таблица 2

Часть модуля досье	Формат ОТД растительное сырье (растительные фармацевтические субстанции)	Часть заявителя	Закрытая часть
3.2.C.1	Общие сведения	x	
3.2.C.1.1	Номенклатура А) Фармацевтическая субстанция растительного происхождения, полученная измельчением лекарственного растительного сырья: биномиальное научное название растения (род, вид, подвид и автор) и хемотип (при наличии) морфологическая группа название лекарственного растительного сырья на латинском языке прочие названия (синонимы, описанные в прочих фармакопеях) источник происхождения (дикорастущие или культивируемые) Б) Фармацевтическая субстанция растительного происхождения, полученная после обработки лекарственного растительного сырья различными способами (экстракция и др.): биномиальное научное название растения (род, вид, подвид и автор) и хемотип (при наличии) части растений	x	

	название фармацевтической субстанции растительного происхождения		
	доля лекарственного растительного сырья в фармацевтической субстанции растительного происхождения		
	экстракционные растворители		
	прочие названия (синонимы, описанные в прочих фармакопеях)		
	источник происхождения (дикорастущие или культивируемые)		
3.2.C.1.2	Структура	x	
	Физическое состояние		
	Описание компонентов с известной терапевтической активностью или маркеров (молекулярная формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, включая относительную и абсолютную стереохимию, молекулярная формула и относительная молекулярная масса)		
	Прочие компоненты		
3.2.C.1.3	Общие свойства	x	
3.2.C.2	Производители:	x	x
	растительное сырье (необходимо представить название, адрес и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство (сбор) и контроль растительного сырья)		
	растительные фармацевтические субстанции (необходимо представить название, адрес и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и контроль растительной фармацевтической субстанции)		
3.2.C.2.2	Описание процесса производства и контроля процесса:	блок-схема	подробные сведения
	растительное сырье (необходимо представить сведения, надлежащим образом описывающие производство и сбор растений) включая: географический источник лекарственного растения		
	условия выращивания, сбора, сушки и хранения размер серии		

	растительные фармацевтические субстанции (необходимо представить сведения, позволяющие надлежащим образом описать процесса производства растительной фармацевтической субстанции) включая:		
	описание обработки (в том числе блок-схема)		
	растворители, реактивы		
	этапы очистки		
	стандартизацию		
	размер серии		
3.2.C.2.3	Контроль материалов		x
3.2.C.2.4	Контроль критических этапов и промежуточных продуктов	если также значимо для держател я РУ (заявите ля)	x
3.2.C.2.5	Валидация и (или) анализ процесса	x	x
3.2.C.2.6	Разработка процесса производства: необходимо представить краткое резюме о разработке растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций (если применимо) с учетом предлагаемого пути введения и применения необходимо проанализировать результаты сравнения фитохимической композиции использованных растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций, учитывая библиографические данные и описания растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций, представленные в разделе С.1		x
3.2.C.3	Описание свойств	x	
3.2.C.3.1	Описание структуры и прочих свойств растительное сырье (необходимо представить сведения о ботанических, макроскопических, микроскопических, фитохимических свойствах и биологических свойствах (если требуется)) растительные фармацевтические субстанции (необходимо представить сведения о фито- и физико-химических свойствах и биологической активности (если требуется))	x	
3.2.C.3.2	Примеси	x	

3.2.C.4	Контроль качества фармацевтической субстанции	x	
3.2.C.4.1	Спецификация	x	
3.2.C.4.2	Аналитические методики	x	
3.2.C.4.3	Валидация аналитических методик	x	
3.2.C.4.4	Анализ серий	x	
3.2.C.4.5	Обоснование спецификации	x	x
3.2.C.5	Стандартные образцы и материалы	x	
3.2.C.6	Упаковочно-укупорочная система	x	
3.2.C.7	Стабильность	x	
3.2.C.7.1	Резюме и заключение о стабильности	x	
3.2.C.7.2	Пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности	x	
3.2.C.7.3	Данные по стабильности	x	

Ф О Р М А
разрешения на доступ к закрытой части мастер-файла
активной фармацевтической субстанции

(форма)

ФИРМЕННЫЙ БЛАНК
держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

{ Адрес уполномоченного органа государства-члена }

{ Дата }

Номер мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

{ Кодовый номер МФАФС }

Указывается в следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXXX или
YY/МФАФС/XXXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY –
латинский 2значный буквенный код государства-члена.

Наименование активной фармацевтической субстанции:

Внутренний код активной фармацевтической субстанции (если
применимо):

Держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

{ название и адрес }

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной
фармацевтической субстанции настоящим дает разрешение { название
уполномоченного органа государства-члена } сослаться на
вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции
и проводить его экспертизу в обоснование следующих регистрационных

досье или досье на внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного в Союзе лекарственного препарата (включить новый МФАФС от нового ПАФС), поданное {наименование держателя регистрационного удостоверения (заявителя)} {планируемая дата подачи}:

{наименование лекарственного препарата (если на момент подачи торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать «МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения») и номер регистрационного удостоверения (если известен)}

{наименование заявителя или держателя регистрационного удостоверения}

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции обязуется обеспечивать постоянство качества серий и уведомлять {наименование держателя регистрационного удостоверения (заявителя)} и уполномоченный орган государства-члена о любых изменениях мастер-файла активной фармацевтической субстанции.

Настоящим вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции уведомлен и принимает, что уполномоченные органы государств-членов могут обмениваться экспертными отчетами на вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции между собой.

Подпись держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

{Имя и должность}

{Подпись}

Ф О Р М А
письма о направлении административных данных
на документы по мастер-файлу активной фармацевтической
субстанции (МФАФС)

Подлежит одновременной подаче вместе с МФАФС с каждым регистрационным досье (досье на изменение) в качестве единого документа.

(форма)

ФИРМЕННЫЙ БЛАНК
держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

От: {название держателя МФАФС}
 {адрес держателя МФАФС}
 {страна держателя МФАФС}

Кому: {название и адрес уполномоченного
 органа государства-члена}
 {дата}
 {исходящий номер}

Предмет: подача документов по МФАФС
 для {наименование активной фармацевтической субстанции}
 – {кодовый номер МФАФС}

Указывается в следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXXX или
YY/МФАФС/XXXXXX, где: XXXXX – цифровое обозначение,
YY – латинский 2-значный буквенный код государства-члена.

Уважаемый (-ая) ...:

Настоящий мастер-файл активной фармацевтической субстанции
подается для следующего лекарственного препарата:

Лекарственный препарат Присвоенный номер процедуры (если применимо) (Предполагаемая) дата подачи регистрационного досье или досье на изменение (если известна)	{наименование лекарственного препарата} (Если на момент подачи торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать «МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения») {код процедуры} {Дата}
--	--

**Административные данные по документам
на мастер-файл активной фармацевтической
субстанции (МФАФС)**

Настоящее направляющее письмо следует использовать в отношении мастер-файла активной фармацевтической субстанции, подлежащего экспертизе совместно с регистрационным досье или досье на изменение лекарственного препарата. Необходимо заполнить все информационные поля.

Настоящие документы также будут направлены:	<input type="checkbox"/> всем государствам-членам, участвующим в процедуре <input type="checkbox"/> исключительно {референтному государству}
Кодовый номер МФАФС	{кодовый номер МФАФС} В следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXXX или YY/МФАФС/XXXXXX, где XXXXXX – цифровое обозначение, YY – латинский 2-значный буквенный код государства-члена
Версия держателя МФАФС (включенная в настоящую подачу документов)	часть заявителя: версия [номер версии]/дата (дд-мм-гггг) закрытая часть: версия [номер версии]/дата (дд-мм-гггг)
Наименование фармацевтической субстанции	{МНН, общепринятое наименование} (+ соль (содержание воды), если применимо)
Внутренний код АФС производителя активной фармацевтической субстанции (если применимо):	{внутренний код АФС}
Дополнительные сведения (если применимо, например, различные пути синтеза, класс) (Применимо, если держатель МФАФС располагает несколькими МФАФС в	

отношении одной и той же активной фармацевтической субстанции)	
--	--

<p>Держатель МФАФС</p>	<p>{наименование держателя МФАФС} {полный юридический адрес держателя МФАФС} {страна}</p> <p>Ф.И.О. контактного лица: номер телефона: адрес электронной почты:</p>
<p>Производитель активной фармацевтической субстанции Производственные площадки (Все компании, вовлеченные в производство фармацевтической субстанции, в том числе площадки по контролю качества (внутрипроизводственным испытаниям), производители промежуточных продуктов, площадки по измельчению и стерилизации, необходимо перечислить в отдельных графах.)</p>	<p>{адреса производственных площадок} {страна} {номер УСНД}</p> <p>В отношении всех площадок необходимо представить универсальную систему нумерации данных (УСНД), если они зарегистрированы. УСНД была разработана Dun & Bradstreet (D&B), она присваивает уникальный цифровой идентификатор одному хозяйствующему субъекту. Она используется для ускорения идентификации производственных площадок за пределами Союза</p> <p>{GPS (WGS 84) координаты площадки} Широта (Ю или С) и долгота (В или З) выражается в градусах, минутах, секундах до 1 знака после запятой (альтернативной ее допускается указывать в градусах с, по меньшей мере, 5 знаками после запятой или градусах и минутах с, по меньшей мере, 3 знаками после запятой). Если не главный вход, то следует указать расположение.</p> <p>Ф.И.О. контактного лица: номер телефона: адрес электронной почты:</p>

<p>Вид подачи документов</p>	<p><input type="checkbox"/> новая подача документов <input type="checkbox"/> обновление МФАФС <input type="checkbox"/> ответ на уведомление о недостаточности данных (как часть заявителя, так и закрытая часть, если применимо) <input type="checkbox"/> исключительно административные изменения (во всех случаях производственная площадка не изменяется) <input type="checkbox"/> изменение держателя МФАФС <input type="checkbox"/> изменение названия (адреса) держателя МФАФС <input type="checkbox"/> изменение названия (адреса) производителя фармацевтической субстанции</p>
------------------------------	---

Вид подачи документов	<input type="checkbox"/> бумажная подача документов <input type="checkbox"/> электронный формат (бумажные версии не принимаются в случае подачи электронного формата)
Количество томов бумажного варианта	количество томов бумажного варианта
{Номер}	{Номер}

Поданные документы	<p>разрешение на доступ (согласно дополнению № 2 к настоящему Приложению)</p> <p>копия резюме эксперта</p> <p>общее резюме по качеству</p> <p>таблица изменений (при подаче обновления внесенного в единый реестр Союза МФАФС)</p> <p>копия предлагаемой держателем МФАФС спецификации на активную фармацевтическую субстанцию</p> <p>копия уведомления о недостаточности данных в МФАФС, направленная уполномоченным органом государства-члена (лишь при подаче ответных документов)</p>
--------------------	---

Таблица изменений между различными версиями МФАФС

Данный раздел заполняется лишь при обновлении ранее поданного МФАФС.

Таблицу изменений следует включить в качестве отдельного документа к основному направляемому письму. Держатель МФАФС должен использовать следующие примерные шаблоны таблиц. Если изменения ранее были одобрены другим уполномоченным органом-государства-члена, держатель МФАФС должен аннотировать таблицу номером процедуры.

Примерный формат таблицы изменений

ТАБЛИЦА ИЗМЕНЕНИЕ		
	СЕЙЧАС	ПРЕДЛАГАЕТСЯ
	Номер версии ЗЧ и (или) ЧЗ держателя МФАФС [номер версии]/дата (дд-мм-гггг)	Номер версии ЗЧ и (или) ЧЗ держателя МФАФС [номер версии]/дата (дд-мм-гггг)
Раздел ОТД	Текущая ситуация	Описание изменения

Административные сведения о других регистрационных досье
Прочие регистрационные досье (независимо от их статуса),
ссылающиеся на тот же МФАФС

МФАФС был ранее подан в уполномоченный орган государства-члена	Да <input type="checkbox"/>
	Нет <input type="checkbox"/>

Если да, то следует представить перечень лекарственных препаратов для медицинского, содержащих активную фармацевтическую субстанцию, произведенную в соответствии с данными, включенными в МФАФС. При необходимости следует использовать дополнительные листы. Необходимо включить 5 наиболее свежих поданных лекарственных препаратов или все поданные лекарственные препараты за последние 2 года, в зависимости от того, что больше.

Кодовый номер регистрационной процедуры	Номер МФАФС	Номер версии держателя МФАФС (ЗЧ и ЧЗ)/Дата

Держатель МФАФС вправе представить больше сведений. Уполномоченные органы государств-членов вправе затребовать сведения о других затронутых данным МФАФС лекарственных препаратах.

{Подпись уполномоченного контактного лица}
{Имя, адрес и должность в компании}

ФОРМА
отзыва разрешения на доступ к закрытой части
мастер-файла активной фармацевтической субстанции

(форма)

ФИРМЕННЫЙ БЛАНК
держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

{Адрес уполномоченного органа государства-члена}

{Дата}

Номер мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

{Кодовый номер МФАФС}

Указывается в следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXXX или
YY/МФАФС/XXXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY –
латинский 2-значный буквенный код государства-члена.

Наименование активной фармацевтической субстанции:

Внутренний код активной фармацевтической субстанции (если
применимо):

Держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

{название и адрес}.

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной
фармацевтической субстанции настоящим уведомляет {название
уполномоченного органа государства-члена}, что он более не желает,
чтобы вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической
субстанции использовался в обоснование следующего
регистрационного досье, принадлежащего {название держателя

регистрационного удостоверения (заявителя)} (при этом, для различных владельцев регистрационных удостоверения (заявителей) необходимо представить отдельные отзывы разрешения):

Лекарственный препарат Присвоенный номер процедуры (если применимо)	<i>{ наименование лекарственного препарата }</i> если на момент подачи лекарственный препарат не зарегистрирован или торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать «МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения» <i>{ номер регистрационного удостоверения или код регистрационной процедуры }</i>
---	---

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции настоящим подтверждает, что в соответствии с условиями их договора на поставку он ранее уведомил [наименование держателя регистрационного удостоверения (заявителя)] о своем решении.

Активная фармацевтическая субстанция, произведенная в соответствии с вышеуказанным мастер-файлом активной фармацевтической субстанции более не будет поставляться после [дата прекращения договора поставки],

Замена мастер-файла активной фармацевтической субстанции сертификатом соответствия, [№ СЕР]. Копия сертификата соответствия приобщена к настоящему письму

Подпись держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

{Имя и должность}

{Подпись}

**Неприменимость концепции
мастер-файла активной фармацевтической
субстанции (МФАФС)**

1. Неприменимость концепции мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) к биологическим активным фармацевтическим субстанциям.

Держателям РУ и заявителям не рекомендуется применять концепцию мастер-файлов активных фармацевтических субстанций к биологическим лекарственным препаратам.

Установление характеристик и подтверждение качества биологических фармацевтических субстанций требует использования не только комбинации физико-химических и биологических испытаний, но также глубокого знания процесса производства и его контроля.

В связи с этим держатель РУ (заявитель) биологического лекарственного препарата может не удовлетворять требованию о «взятии на себя ответственности за лекарственный препарат» без наличия полного и прозрачного доступа к этим данным о качестве активной фармацевтической субстанции. Использование МФАФС будет мешать такому доступу, и поэтому оно не допускается в отношении биологических активных фармацевтических субстанций.

Кроме того, активные фармацевтические субстанции, входящие в состав определенных лекарственных препаратов, таких как вакцины или лекарственные препараты для клеточной терапии, не укладываются в концепцию «хорошо изученной» активной фармацевтической субстанции.

2. Неприменимость концепции МФАФС к открытой и закрытой частям мастер-файла активной вакцинного антигена (МФВА) и мастер-файла плазмы (МФП)

Законодательство не закрепляет использование открытой (закрытой) частей в мастер-файле вакцинного антигена (МФВА) и мастер-файле плазмы (МФП). Концепция открытой (не конфиденциальной) и закрытой (конфиденциальной) частей специфичная для мастер-файла активной фармацевтической субстанции.

Относительно МФВА в законодательстве указано, что держатель МФВА не может отличаться от держателя РУ (заявителя) рассматриваемого лекарственного препарата, поэтому отсутствуют основания использования «открытой (закрытой)» частей системы.

В отношении МФП в законодательстве указано, что если держатель РУ (заявитель) отличаются от держателя МФП, МФП необходимо передать держателю РУ (заявителю) для подачи его в уполномоченный орган государства-члена.

Определения

В целях настоящего приложения используются следующие понятия и их определения:

«производитель активной фармацевтической субстанции» – сторона, входящая в цепь производства активной фармацевтической субстанции, включая дистрибьюторов, переупаковщиков и перемаркировщиков;

«держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции» – компания, несущая единоличную ответственность за мастер-файл активной фармацевтической субстанции;

«цепь производства» – последовательность стадий производства, представленная в виде блок-схемы или повествовательного текста, объясняющий путь производства и дистрибуции активной фармацевтической субстанции с первых исходных материалов до готовой активной фармацевтической субстанции;

«новая фармацевтическая субстанция» – действующее вещество, которое ранее не было зарегистрировано в государстве-члене (также называемое новая молекулярная структура или новое химическое вещество), которое может представлять собой комплекс, простой эфир или соль ранее зарегистрированной активной фармацевтической субстанции, отличающееся от последней с точки зрения безопасности и эффективности.
