

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения»  
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)**

СОГЛАСОВАНО  
Генеральный директор ФГБУ  
«НЦЭСМП» Минздрава России  
А.Н. Миронов

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2012

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
(ПРОЕКТ)**

**ПО ФОРМИРОВАНИЮ КОМПЛЕКТА ДОКУМЕНТОВ В ЦЕЛЯХ  
ВНЕСЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В ДОКУМЕНТЫ, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В  
РЕГИСТРАЦИОННОМ ДОСЬЕ НА ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

## СОДЕРЖАНИЕ

Содержание .....	2
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Общие положения .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Общие правила оформления представляемых документов	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Структура комплекта документов в целях внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированное лекарственное средство .....	8
Блок 1. Административная часть .....	8
Раздел 1.1 .....	8
Раздел 1.2 .....	8
Раздел 1.3 .....	9
Раздел 1.4 .....	9
Раздел 1.5 .....	9
Блок 2. Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества .....	10
Раздел 2.1 .....	10
Раздел 2.2 .....	11
Раздел 2.3 .....	11
Блок 3. Производственная часть .....	12
Раздел 3.1 .....	12
Раздел 3.2 .....	12
Блок 4. Контроль качества .....	13
Раздел 4.1 .....	13
Раздел 4.2 .....	13
Раздел 4.3 .....	13
Раздел 4.4 .....	13
Раздел 4.5 .....	13
Раздел 4.6 .....	14
Раздел 4.7 .....	14
Раздел 4.8 .....	14
Блок 5. Доклиническая часть .....	14
Раздел 5.1 .....	14
Раздел 5.2 .....	17
Блок 6. Клиническая часть .....	18
Раздел 6.1 .....	18
Раздел 6.2 .....	21
Раздел 6.3 .....	24
Раздел 6.4 .....	24
Раздел 6.5 .....	24
Раздел 6.6 .....	25

Порядок формирования комплекта документов в целях внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированное лекарственное средство, в рамках заявленного вида экспертизы.....	26
Изменение срока годности, материала первичной упаковки или условий хранения .....	26
Изменение методик испытаний, норм или введение нового показателя качества .....	26
Изменение производителя активной субстанции.....	26
Изменение состава вспомогательных веществ.....	27
Изменение участников процесса производства (новая производственная площадка, фасовщик, упаковщик).....	27
Изменения в инструкцию по применению, затрагивающие профиль эффективности и безопасности.....	27
Незначительные изменения.....	28

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CCDI	– спецификация по безопасности ЛП
СРР	– сертификат фармацевтического продукта
EDQM	– европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению
GMP	– надлежащая производственная практика
ICH	– Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации ЛП для медицинского применения
USP	– Фармакопея США
ГОСТ	– Государственный отраслевой стандарт
ГРЛС	– Государственный реестр лекарственных средств
ГФ	– Государственная Фармакопея
ЛП	– лекарственный препарат для медицинского применения
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛС	– лекарственное средство
ЛФ	– лекарственная форма
МНН	– международное непатентованное название
НД	– нормативная документация
РУ	– регистрационное удостоверение
ФЗ	– Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
ФС	– фармакопейная статья

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Заявитель – разработчик лекарственного средства или уполномоченное им другое юридическое лицо.

Разработчик лекарственного средства – организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований лекарственного средства, клинических исследований лекарственного препарата, а также на технологию производства лекарственного средства.

Комплект документов для внесения изменений в регистрационное досье (далее – изменения регистрационного досье) – необходимые документы, предоставляемые заявителем в Министерство здравоохранения Российской Федерации в целях внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения.

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящие методические рекомендации разработаны в развитие норм Федерального закона от 12 апреля 2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815, № 31, ст. 4161), приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 759н «Об утверждении порядка предоставления необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации» (Зарегистрирован Минюстом России 2 сентября 2010 г. № 18331), приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов» (зарегистрирован Минюстом России 31 августа 2010 г. № 18315), приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.11.2011 № 1413н «Об утверждении Методических рекомендаций по содержанию и оформлению необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации».

Целью методических рекомендаций является обеспечение единого подхода к формированию комплекта документов для внесения изменений в регистрационное досье в объеме, необходимом для проведения экспертиз лекарственного средства.

Положения, изложенные в настоящем документе, рекомендуются к применению организациями-разработчиками лекарственного препарата или

уполномоченными ими другими юридическими лицами при представлении необходимых документов в следующих заявляемых целях:

1. Изменение срока годности, материала первичной упаковки или условий хранения.
2. Изменение методик испытаний, норм или введение нового показателя качества.
3. Изменение производителя фармацевтической субстанции.
4. Изменение состава вспомогательных веществ.
5. Изменение участников процесса производства (новая производственная площадка, фасовщик, упаковщик).
6. Изменения в инструкцию по применению лекарственного препарата, затрагивающие:
  - 6.1. профиль эффективности;
  - 6.2. профиль безопасности.
7. Незначительные изменения.

Несоответствие структуры комплекта документов для внесения изменений в регистрационное досье на зарегистрированный лекарственный препарат настоящим методическим рекомендациям не является основанием для вынесения отрицательного заключения о возможности или невозможности внесения таких изменений.

## ОБЩИЕ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ ДОКУМЕНТОВ

Изменения регистрационного досье комплектуются исходя из заявленного вида экспертизы с соблюдением общих рекомендаций для всех видов экспертизы.

Комплект документов и данных представляется в папках типа «Корона» с указанием на корешке и обложке следующей информации:

- торговое название лекарственного препарата;
- МНН;
- лекарственная форма;
- дозировка;
- название организации заявителя.

В случае если комплект документов и данных состоит из нескольких папок, то папки представляются одного цвета, при этом на каждой папке указывается номер текущей папки и общее количество папок по представленному делу, например: «1 из 3; 2 из 3; 3 из 3».

Все документы представляются на белой бумаге формата А4. Документы не скрепляются и не сшиваются (за исключением нотариально заверенных документов). Не допускается вложение документов в файлы (прозрачные файлы-вкладыши, папки-вкладыши и пр.).

Все документы должны представляться на русском языке, либо иметь перевод на русский язык, заверенный в установленном порядке.

Все страницы изменения регистрационного досье подписываются уполномоченным лицом и заверяются печатью заявителя.

Идентификация каждого раздела и пункта производится посредством вложения цветного листа бумаги формата А4 такой же плотности, как и остальные листы комплекта документов и данных с нанесением названия раздела/пункта (далее — разделитель) перед разделом.

Расположение разделителя «книжное», поля по 3 см с каждой стороны. В верхнем правом углу указывается номер раздела (гарнитура Times New Roman, 14 кегль, полужирное начертание). Ниже указывается название раздела (гарнитура Times New Roman, 14 кегль). Никаких иных надписей или пометок на данном листе не допускается.

Названия разделов и их номера приводятся в точном соответствии с настоящими методическими рекомендациями.

**СТРУКТУРА КОМПЛЕКТА ДОКУМЕНТОВ В ЦЕЛЯХ ВНЕСЕНИЯ  
ИЗМЕНЕНИЙ В ДОКУМЕНТЫ, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В  
РЕГИСТРАЦИОННОМ ДОСЬЕ НА ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ  
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ**

**Блок 1. Административная часть**

**Раздел 1.1**

**Заявление о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный ЛП**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Требования к оформлению размещены по электронному адресу:  
<http://grls.rosminzdrav.ru>.

**Раздел 1.2**

**Доверенность на представление документов**

*Рекомендации по формированию раздела:*

От имени Заявителя перед третьими лицами при внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированное лекарственное средство, без доверенности вправе представлять интересы единоличный исполнительный орган или внешний или конкурсный управляющий, иные лица вправе представлять интересы Заявителя на основании доверенности.

Доверенность от имени юридического лица выдается за подписью его руководителя или иного лица, уполномоченного на это его учредительными документами, и заверенная печатью этой организации. В соответствии с ст. 2 Конвенции, отменяющей требования легализации иностранных официальных документов от 5 октября 1961 г. (далее, Конвенция), отменяется дипломатическая и консульская легализация официальных документов (к которым относится и нотариально заверенная доверенность) для стран, присоединившихся к данной Конвенции. В соответствии с п. 1 ст. 3 Конвенции единственной формальностью, которая может быть потребована для удостоверения подлинности подписи, печати, является проставление апостиля.

В соответствии с п. 2 ст. 3 Конвенции процедура проставления апостиля также может быть отменена или упрощена, в случае договоренности между государствами.

Таким образом, доверенность, выданная иностранными юридическими лицами на представителя, должна быть апостилирована (если государство, на территории которого зарегистрирована организация, является участником Конвенции), либо легализована консульским или дипломатическим учреждением (если государство, на территории которого зарегистрирована организация, не является участником Конвенции), либо иным образом удостоверена, если законы, правила или обычаи, действующие в государстве, в котором представлен документ, либо договоренность между двумя или

несколькими договаривающимися государствами, отменяют или упрощают данную процедуру или освобождают документ от легализации.

### **Раздел 1.3**

#### **Документ, подтверждающий оплату государственной пошлины за заявленный вид работ**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Информация размещена в ч. 2 Налогового кодекса Российской Федерации.

Реквизиты для оплаты государственной пошлины размещены по электронному адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

### **Раздел 1.4**

#### **Письмо-обоснование необходимости внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье.**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Содержит информацию о вносимых изменениях с обоснованием причин.

### **Раздел 1.5**

#### **Документ, подтверждающий регистрацию ЛП в случае его регистрации на территории и/или вне пределов Российской Федерации**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Копия действующего регистрационного удостоверения и/или переведенная на русский язык и заверенная в установленном порядке копия документа согласно п. 17 ч. 3 ст. 18 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Представляется в случае, если страна, в которой зарегистрирован ЛП, выдает РУ.

## **Блок 2. Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества**

### **Раздел 2.1**

#### **Документы, содержащие сведения о фармацевтической субстанции**

*Рекомендации по формированию раздела:*

##### **2.1.1. Документы, содержащие сведения о показателях качества фармацевтической субстанции, в случае если субстанция включена в ГРЛС:**

2.1.1.1. Копия РУ либо документа, подтверждающего внесение в ГРЛС.

2.1.1.2. Сертификат качества/аналитический паспорт производителя субстанции или иной документ, содержащий сведения о показателях качества фармацевтической субстанции, используемой при производстве лекарственных препаратов.

##### **2.1.2. Документы, содержащие сведения о показателях качества фармацевтической субстанции, в случае если субстанция не включена в ГРЛС:**

2.1.2.1. Описание технологического процесса производства, включая контроль исходного сырья (сертификат производителя), промежуточных продуктов и указание критических стадий производства и используемых органических растворителей, в том числе целесообразно представление химической схемы синтеза (для субстанций синтетического происхождения) с указанием названий исходного сырья, промежуточных продуктов, органических растворителей, катализаторов и прочее;

2.1.2.2. Сертификат Европейской Фармакопеи, выданный EDQM, или сертификат, выданный USP (при наличии);

2.1.2.3. Копия лицензии на производство фармацевтической субстанции или копия сертификата GMP или иного документа, подтверждающий соответствие производителя фармацевтической субстанции требованиям правил организации производства и контроля качества лекарственных средств;

2.1.2.4. Обоснование вводимых показателей и норм (в виде пояснительной записки);

2.1.2.5. Валидация аналитических методик (не требуется, если качество субстанции регламентируется монографиями ведущих зарубежных фармакопей или ФС ГФ XI (для ЛРС) или ФС ГФ XII), рисунки спектров, хроматограммы;

2.1.2.6. Перечень используемых стандартных образцов с указанием их квалификации, сертификаты качества;

2.1.2.7. Результаты исследования стабильности в заявленном виде первичной упаковки на образцах не менее 3-х серий, обосновывающие срок годности субстанции в заявленных условиях хранения;

2.1.2.8. Сертификат качества на материал первичной упаковки;

2.1.2.9. Для субстанций человеческого и животного происхождения информация в отношении их безопасности (источник получения, проводимые

испытания, контроль), сертификаты безопасности сырья (или ветеринарное свидетельство).

## **Раздел 2.2**

### **Нормативная документация на субстанцию**

*Рекомендации по формированию раздела:*

2.2.1. Копия действующей нормативной документации (если субстанция включена ГРЛС) или ссылка на ФС.

## **Раздел 2.3**

### **Документы, содержащие сведения о методах, предложенных заявителем для контроля за вспомогательными веществами, используемыми при производстве лекарственных средств**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Сведения, содержащиеся в разделе:

2.3.1. Сертификаты на вспомогательные вещества, подтверждающие квалификацию;

2.3.2. Для вспомогательных веществ человеческого и животного происхождения информация в отношении их безопасности (источник получения вещества, проводимые испытания, контроль), сертификаты безопасности сырья (или ветеринарные свидетельства);

2.3.3. Для веществ, не описанных в фармакопеях (ГОСТ, ТУ), описание процесса производства (при необходимости).

## **Блок 3. Производственная часть**

### **Раздел 3.1**

#### **Место производства лекарственного препарата**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Документ, подтверждающий соответствие производителя лекарственного препарата требованиям правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, выданный компетентным органом страны производителя лекарственного препарата (Представляется копия лицензии на производство или копия сертификата GMP или иные разрешительные документы, позволяющие осуществлять производство лекарственных средств, например, сертификат фармацевтического продукта (СРР) .

### **Раздел 3.2**

#### **Схема технологического процесса производства**

*Рекомендации по формированию раздела:*

3.2.1. Описание схемы технологического процесса должно позволять оценить фармацевтические аспекты разработки лекарственного препарата (обоснование выбора фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, лекарственной формы, технологии производства лекарственного препарата, первичной и вторичной упаковки лекарственного препарата).

3.2.2. Схему технологического процесса производства лекарственного препарата рекомендуется изображать графически в виде блок-схемы, отображающей последовательность выполнения всех этапов и стадий (операций) технологического процесса, с указанием основных материальных потоков (сырье, материалы, получение промежуточных продуктов, выход готового лекарственного препарата). Стадии (операции) технологического процесса целесообразно отобразить на блок-схеме с указанием принадлежности к определенному этапу производства и внутрипроизводственному контролю. Каждой технологической стадии (операции) необходимо присвоить наименование и (или) порядковый номер. Нумерация стадий (операций) оформляется в порядке их выполнения по ходу технологического процесса производства лекарственного препарата. В описании технологического процесса рекомендуется изложить значимые (критические) параметры и показатели, имеющие отношение к качеству лекарственного препарата.

## **Блок 4. Контроль качества**

### **Раздел 4.1**

#### **Проект изменения к нормативной документации**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Проект изменения к нормативной документации, должен быть оформлен в программе MS Word, гарнитура основного текста — Times New Roman, кегль — № 14; междустрочный интервал — полуторный, верхнее, нижнее и левое поля документа должны составлять — 3 см, правое — 1,5 см; номера страниц указываются вверху справа. Проект изменений нормативной документации на ЛП представляется в 2-х экземплярах.

### **Раздел 4.2**

#### **Копия утвержденной нормативной документации**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Раздел содержит копии действующих нормативной документации и всех внесенных ранее изменений.

### **Раздел 4.3**

#### **Аналитические данные, подтверждающие показатели качества ЛС**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Сертификаты (паспорта) анализа не менее 3-х серий.

### **Раздел 4.4**

#### **Методы контроля ЛП**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Сведения, содержащиеся в разделе:

4.4.1. Сведения о фармацевтических аспектах разработки (обоснование выбора фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, лекарственной формы, технологии производства, первичной и вторичной упаковки ЛП);

4.4.2. Обоснование спецификации (вводимых показателей качества и норм);

4.4.3. Валидация аналитических методик, рисунки спектров и хроматограмм;

4.4.4. Перечень используемых стандартных образцов с указанием квалификации, сертификаты.

### **Раздел 4.5**

#### **Информация об упаковке**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Сведения, содержащиеся в разделе:

4.5.1. Сертификаты качества на материал первичной упаковки;

4.5.2. Информация по обеспечению защиты от влаги, света (при необходимости), совместимость материалов с ЛФ (возможность сорбции на

стенках сосуда и/или экстракции токсичных и/или гемолитически действующих веществ из материала первичной упаковки (при необходимости).

#### **Раздел 4.6**

##### **Данные по стабильности**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Результаты исследования стабильности в заявленном виде первичной упаковки для всех дозировок, обосновывающие срок годности ЛП в заявленных условиях хранения. При производстве ЛП из субстанций разных производителей должны быть представлены данные изучения стабильности образцов ЛП, полученных из субстанций с различающимися спецификациями и технологиями производства.

#### **Раздел 4.7**

##### **Проект макетов упаковки**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Проект макетов упаковки должен оформляться на книжном листе формата А4. Заголовки макетов в программе MS Word, гарнитура основного текста — Times New Roman, кегль — № 14; междустрочный интервал — полуторный, верхнее, нижнее и левое поля документа должны составлять — 3 см, правое — 1,5 см; номера страниц указываются вверху. Дизайн-макет упаковки выполняется в графической программе. Для идентификации цветов, используемых в дизайн-макете, указываются цифровые пантонные коды. Текст на упаковке должен легко читаться. Проект макетов упаковки представляется в 2-х экземплярах.

#### **Раздел 4.8**

##### **Копии действующих макетов упаковок**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Раздел содержит копии действующих макетов и всех внесенных ранее изменений в макеты.

### **Блок 5. Доклиническая часть**

#### **Раздел 5.1**

##### **Данные по доклинической разработке ЛП**

*Рекомендации по формированию раздела:*

##### **1. Обзор доклинических исследований**

Общие аспекты

Содержание и структура документа

##### **2. Резюме по доклиническим исследованиям (в табличном и текстовом формате)**

Резюме по доклиническим исследованиям в текстовом формате

## Введение

### Общий порядок представления информации

- 2.1. Введение
- 2.2. Резюме по фармакологическим исследованиям в текстовом формате
  - 2.2.1. Краткое резюме
  - 2.2.2. Первичные фармакодинамические эффекты [специфическая фармакологическая активность]
  - 2.2.3. Вторичные фармакодинамические эффекты
  - 2.2.4. Фармакологическая безопасность
  - 2.2.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия
  - 2.2.6. Обсуждение и заключение
  - 2.2.7. Таблицы и рисунки
- 2.3. Резюме по фармакологическим исследованиям в табличном формате
- 2.4. Резюме по фармакокинетическим исследованиям в текстовом формате
  - 2.4.1. Краткое резюме
  - 2.4.2. Методы анализа
  - 2.4.3. Абсорбция
  - 2.4.4. Распределение
  - 2.4.5. Метаболизм (межвидовое сравнение)
  - 2.4.6. Выведение
  - 2.4.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия
  - 2.4.8. Прочие фармакокинетические исследования
  - 2.4.9. Обсуждение и заключение
  - 2.4.10. Таблицы и рисунки
- 2.5. Резюме по фармакокинетическим исследованиям в табличном формате
- 2.6. Резюме по токсикологическим исследованиям в текстовом формате
  - 2.6.1. Краткое резюме
  - 2.6.2. Токсичность при однократном введении [острая токсичность]
  - 2.6.3. Токсичность при многократном введении [субхроническая и хроническая токсичность]
  - 2.6.4. Генотоксичность
  - 2.6.5. Канцерогенность
  - 2.6.6. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность
  - 2.6.7. Местная переносимость
  - 2.6.8. Аллергизирующее действие (антигенность)
  - 2.6.9. Иммунотоксичность
  - 2.6.10. Прочие виды токсичности (при наличии)
  - 2.6.11. Обсуждение и заключение
- 2.7. Резюме по токсикологическим исследованиям в табличном формате

### 3. Отчеты о доклинических исследованиях

#### 3.1. Содержание

#### **3.2. Отчеты об исследованиях\***

#### 3.3. Ссылки на литературу

##### \* Содержание отчета о доклиническом исследовании

#### 1. Фармакология

1.1. Первичные фармакодинамические эффекты [специфическая фармакологическая активность]

1.2. Вторичные фармакодинамические эффекты

1.3. Фармакологическая безопасность

1.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

#### 2. Фармакокинетика

2.1. Аналитические методы и отчет о валидации (если доступны отдельные отчеты)

2.2. Абсорбция

2.3. Распределение

2.4. Метаболизм

2.5. Выведение

2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия (доклинические)

2.7. Прочие фармакокинетические исследования

#### 3. Токсикология

3.1. Токсичность при однократном введении [острая токсичность] (по видам животных, путям введения)

3.2. Токсичность при многократном введении [субхроническая и хроническая токсичность]

3.3. Генотоксичность

3.3.1. In vitro

3.3.2. In vivo

3.4. Канцерогенность

3.4.1. Длительные исследования (по видам животных; включая результаты исследований по подбору доз, которые невозможно включить в исследования токсичности при многократном введении или фармакокинетики)

3.4.2. Кратко- и среднесрочные исследования (включая результаты исследований по подбору доз, которые невозможно включить в исследования токсичности при многократном введении или фармакокинетики)

3.4.3. Прочие исследования

3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность (включая исследования по подбору доз) (Если использовались модифицированные

дизайны исследования, последующие подзаголовки должны быть исправлены соответствующим образом)

3.5.1. Фертильность и раннее эмбриональное развитие

3.5.2. Эмбриофетальное развитие

3.5.3. Пренатальное и постнатальное развитие, включая материнские функции

3.5.4. Исследования, в которых препарат вводили неполовозрелым животным и/или они подвергались дальнейшему наблюдению

3.6. Местная переносимость

3.7. Аллергизирующее действие (антигенность)

3.8. Иммунотоксичность

3.9. Прочие виды токсичности (исследование токсикокинетики, механизма действия, возможности развития лекарственной зависимости, изучение метаболитов, примесей и др.)

**Для воспроизведенных ЛП** отчет о доклиническом исследовании препарата должен содержать следующий минимальный объем информации:

1. Токсичность при однократном введении (острая токсичность) в сравнении с зарегистрированным аналогом.
2. Токсичность при многократном введении (субхроническая токсичность) в сравнении с зарегистрированным аналогом.
3. Местная переносимость (местнораздражающее действие) в сравнении с зарегистрированным аналогом.

## **Раздел 5.2**

### **Тест растворения (сравнительный тест кинетики растворения)**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Отчет о скорости высвобождения фармацевтической субстанции (действующего вещества) из твердых лекарственных форм по сравнению с препаратом сравнения.

## Блок 6. Клиническая часть

### Раздел 6.1

#### Отчет о клинических исследованиях

*Рекомендации по формированию раздела:*

Объем информации содержащейся в отчете о клиническом исследовании:

1. Титульный лист.
2. Краткий обзор (синопсис).
3. Краткое содержание отчета о клиническом исследовании.
4. Список аббревиатур, условных сокращений и определений.
5. Этика.
  - 5.1. Совет по этике.
  - 5.2. Этическое проведение исследования.
  - 5.3. Информированное согласие.
6. Исследователи и административная структура исследования.
7. Введения.
8. Цели исследования.
9. План исследования.
  - 9.1. Описание общего дизайна и плана исследования.
  - 9.2. Обсуждение дизайна исследования, включая выбор группы сравнения
  - 9.3. Выбор популяции исследования.
    - 9.3.1. Критерии включения.
    - 9.3.2. Критерии невключения.
    - 9.3.3. Критерии исключения из клинической или аналитической части исследования.
  - 9.4. Лечение.
    - 9.4.1. Назначенное лечение.
    - 9.4.2. Описание исследуемых продуктов.
    - 9.4.3. Метод распределения пациентов по группам лечения.
    - 9.4.4. Выбор доз в исследовании.
    - 9.4.5. Выбор дозы и режима дозирования для каждого пациента.
    - 9.4.6. Ослепление.
    - 9.4.7. Предшествующая и сопутствующая терапия.
    - 9.4.8. Приверженность лечению.
  - 9.5. Переменные, определяющие эффективность и безопасность.
    - 9.5.1. Исследуемые параметры эффективности и безопасности, схема исследования.
    - 9.5.2. Обоснованность выбранных исследуемых параметров.
    - 9.5.3. Первичные параметры эффективности.
    - 9.5.4. Определение концентрации лекарственного средства.

- 9.6. Обеспечение качества представленной информации.
- 9.7. Статистические методы, указанные в протоколе, и определение размера выборки.
  - 9.7.1. Статистический план и план анализа.
  - 9.7.2. Определение размера выборки.
- 9.8. Изменения в проведении исследования или запланированном анализе.
- 10. Исследуемая популяция.
  - 10.1. Распределение пациентов.
  - 10.2. Отклонения от протокола.
- 11. Оценка эффективности.
  - 11.1. Проанализированный набор данных.
  - 11.2. Демографические и другие исходные характеристики.
  - 11.3. Измерение приверженности лечению.
  - 11.4. Результаты определения эффективности и сводные таблицы индивидуальных сведений о пациентах.
    - 11.4.1. Анализ эффективности.
    - 11.4.2. Статистические/аналитические результаты.
      - 11.4.2.1. Поправка на ковариаты.
      - 11.4.2.2. Обращение с выпадающими или отсутствующими данными.
      - 11.4.2.3. Промежуточный анализ и мониторинг данных.
      - 11.4.2.4. Многоцентровые исследования.
      - 11.4.2.5. Множественные сравнения/Множественность.
      - 11.4.2.6. Использование подгруппы пациентов, у которых показана эффективность.
      - 11.4.2.7. Исследования эквивалентности с активным контролем.
      - 11.4.2.8. Изучение подгрупп.
    - 11.4.3. Сводные таблицы данных индивидуальных ответов.
    - 11.4.4. Взаимосвязь между дозой ЛП, его концентрацией и ответом.
    - 11.4.5. Лекарственные взаимодействия и влияние сопутствующих заболеваний.
    - 11.4.6. Представление данных по каждому пациенту.
    - 11.4.7. Заключение об эффективности.
- 12. Оценка безопасности.
  - 12.1. Степень воздействия.
  - 12.2. Нежелательные явления.
    - 12.2.1. Краткое резюме по нежелательным явлениям.
    - 12.2.2. Представление данных о нежелательных явлениях.
    - 12.2.3. Анализ нежелательных явлений.
    - 12.2.4. Перечень нежелательных явлений по каждому пациенту.

12.3. Летальные исходы, прочие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления.

12.3.1. Перечень летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений.

12.3.1.1. Летальные исходы.

12.3.1.2. Прочие серьезные нежелательные явления.

12.3.1.3. Другие значимые нежелательные явления.

12.3.2. Описание летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и определенных значимых нежелательных явлений.

12.3.3. Анализ и обсуждение летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений.

12.4. Оценка лабораторных показателей.

12.4.1. Перечень индивидуальных лабораторных данных по каждому пациенту (16.2.8) и отклонений лабораторных данных от нормы (14.3.4).

12.4.2. Оценка каждого лабораторного показателя.

12.4.2.1. Динамика лабораторных показателей во времени.

12.4.2.2. Индивидуальные изменения.

12.4.2.3. Клинически значимые индивидуальные отклонения.

12.5. Жизненно важные показатели, инструментальные находки и другие наблюдения, относящиеся к безопасности.

12.6. Заключение о безопасности.

13. Обсуждение и общее заключение.

14. Таблицы, рисунки и графики, относящиеся к тексту, но не включенные в него.

14.1. Демографические данные.

14.2. Данные по эффективности.

14.3. Данные по безопасности.

14.3.1. Представление данных о нежелательных явлениях.

14.3.2. Перечень летальных исходов, прочих серьезных и значимых нежелательных явлений.

14.3.3. Описание летальных исходов, прочих серьезных нежелательных явлений и определенных значимых нежелательных явлений.

14.3.4. Перечень лабораторных показателей, отклоняющихся от нормы (по каждому пациенту).

15. Ссылки на литературу.

16. Приложения.

16.1. Информация об исследовании.

16.1.1. Протокол и поправки к нему.

16.1.2. Образец индивидуальной регистрационной карты.

16.1.3. Типовая информация, представляемая пациентам, и образец формы информированного согласия.

16.1.4. Перечень и характеристика исследователей и других важных участников исследования, включая краткое (на 1 стр.) резюме или его эквивалент, подтверждающий квалификацию и опыт в проведении данного клинического исследования.

16.1.5. Подписи главных или координирующих исследователей и представителя спонсора.

16.1.6. Схема рандомизации и коды (идентификация пациентов и распределение по группам лечения).

16.1.7. Свидетельство об аудите (если имеется).

16.1.8. Документация по статистическим методам.

16.1.9. Публикации, основанные на исследовании.

## **Раздел 6.2**

### **Обобщенный клинический отчет по разработке ЛП**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Представляются результаты обобщенного клинического отчета по разработке ЛП:

1. Клинический обзор.

Преамбула.

Содержание.

Содержание.

1.1. Обоснование разработки ЛП.

1.2. Обзор биофармацевтических исследований.

1.3. Обзор данных по клинической фармакологии.

1.4. Обзор данных по эффективности.

1.5. Обзор данных по безопасности.

1.6. Заключение о соотношении пользы и риска.

1.7. Ссылки на литературу.

2. Резюме по клиническим исследованиям.

2.1. Резюме по биофармацевтическим исследованиям и связанным с ними аналитическим методам.

2.1.1. Предпосылки и обзор.

2.1.2. Резюме результатов отдельных исследований.

2.1.3. Сравнение и анализ результатов исследований.

2.1.4. Приложение.

2.2. Резюме по исследованиям клинической фармакологии.

2.2.1. Предпосылки и обзор.

2.2.2. Резюме результатов отдельных исследований.

- 2.2.3. Сравнение и анализ результатов исследований.
- 2.2.4. Специальные исследования.
- 2.2.5. Приложение.
- 2.3. Резюме по клинической эффективности.
  - 2.3.1. Предпосылки и обзор клинической эффективности.
  - 2.3.2. Резюме результатов отдельных исследований.
  - 2.3.3. Сравнение и анализ результатов исследований.
    - 2.3.3.1. Исследуемые популяции.
    - 2.3.3.2. Сравнение результатов эффективности между всеми исследованиями.
    - 2.3.3.3. Сравнение результатов в субпопуляциях.
  - 2.3.4. Анализ клинической информации, относящейся к рекомендациям по дозированию.
  - 2.3.5. Устойчивость эффективности и/или возникновение устойчивости (к лечению).
  - 2.3.6. Приложение.
- 2.4. Резюме по клинической безопасности.
  - 2.4.1. Воздействие ЛП.
    - 2.4.1.1. Общий план оценки безопасности и описание исследований безопасности.
    - 2.4.1.2. Общая степень воздействия.
    - 2.4.1.3. Демографические и другие характеристики исследуемой популяции.
  - 2.4.2. Нежелательные явления.
    - 2.4.2.1. Анализ нежелательных явлений.
      - 2.4.2.1.1. Частые нежелательные явления.
      - 2.4.2.1.2. Летальные исходы.
      - 2.4.2.1.3. Прочие серьезные нежелательные явления.
      - 2.4.2.1.4. Другие значимые нежелательные явления.
      - 2.4.2.1.5. Анализ нежелательных явлений по системам органов и синдромам.
    - 2.4.2.2. Описания.
  - 2.4.3. Оценка лабораторных показателей.
  - 2.4.4. Жизненно важные показатели, инструментальные находки и другие наблюдения, относящиеся к безопасности.
  - 2.4.5. Безопасность в особых группах и особых ситуациях.
    - 2.4.5.1. Внутренние факторы.
    - 2.4.5.2. Внешние факторы.
    - 2.4.5.3. Лекарственные взаимодействия.

- 2.4.5.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания.
- 2.4.5.5. Передозировка.
- 2.4.5.6. Лекарственная зависимость.
- 2.4.5.7. Синдром «отмены» и синдром «рикошета».
- 2.4.5.8. Влияние на способность управлять транспортными средствами, работать с оборудованием или умственные способности.
- 2.4.6. Пострегистрационный опыт.
- 2.4.7. Приложение.
- 2.5. Ссылки на литературу.
- 2.6. Краткий обзор отдельных исследований.
- 3. Отчеты о клинических исследованиях.
  - 3.1. Содержание.
  - 3.2. Сводная таблица всех клинических исследований.
  - 3.3. Отчеты о клинических исследованиях.
    - 3.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях.
      - 3.3.1.1. Отчеты об исследовании биодоступности.
      - 3.3.1.2. Отчеты об исследовании сравнительной биодоступности и биоэквивалентности.
      - 3.3.1.3. Отчеты об исследовании зависимости между данными, полученными *in vitro* и *in vivo*.
      - 3.3.1.4. Отчеты о биоаналитических и аналитических методах для исследований у человека.
    - 3.3.2. Отчеты об исследованиях, относящиеся к фармакокинетике с использованием человеческих биоматериалов.
      - 3.3.2.1. Отчеты об исследовании связи с белками плазмы.
      - 3.3.2.2. Отчеты об исследовании печеночного метаболизма и лекарственного взаимодействия.
      - 3.3.2.3. Отчеты об исследованиях с использованием других человеческих биоматериалов.
    - 3.3.3. Отчеты об исследовании фармакокинетики у человека.
      - 3.3.3.1. Отчеты об исследовании фармакокинетики и исходной переносимости у здоровых субъектов.
      - 3.3.3.2. Отчеты об исследовании фармакокинетики и исходной переносимости у пациентов.
      - 3.3.3.3. Отчеты об исследовании внутренних факторов, влияющих на фармакокинетику.
      - 3.3.3.4. Отчеты об исследовании внешних факторов, влияющих на фармакокинетику.

- 3.3.3.5. Отчеты об исследовании популяционной фармакокинетики.
- 3.3.4. Отчеты об исследовании фармакодинамики у человека.
- 3.3.4.1. Отчеты об исследовании фармакодинамики и фармакокинетики/фармакодинамики у здоровых субъектов.
- 3.3.4.2. Отчеты об исследовании фармакодинамики и фармакокинетики/фармакодинамики у пациентов.
- 3.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности.
- 3.3.5.1. Отчеты об контролируемых клинических исследованиях, относящиеся к заявленным показаниям.
- 3.3.5.2. Отчеты о неконтролируемых исследованиях.
- 3.3.5.3. Отчеты об анализе данных более чем одного исследования.
- 3.3.5.4. Отчеты о прочих исследованиях.
- 3.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения.
- 3.3.7. Индивидуальные регистрационные карты и перечни отдельных пациентов.
- 3.4. Ссылки на литературу.

### **Раздел 6.3**

#### **Результаты мониторинга безопасности**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Представляются результаты мониторинга безопасности ЛП в форме, утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России № 749н от 16.08.2010, с момента последнего подтверждения государственной регистрации.

Представляется целесообразным также представлять периодически обновляемый отчет по безопасности, составленный согласно требованиям ИСН.

### **Раздел 6.4**

#### **Проект изменения к инструкции по применению ЛП для медицинского применения**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Проект изменения к инструкции по применению должен быть оформлен в программе MS Word, гарнитура основного текста — Times New Roman, кегль — № 14; междустрочный интервал — полуторный, верхнее, нижнее и левое поля документа должны составлять — 3 см, правое — 1,5 см; номера страниц указываются вверху справа. Проект изменения к инструкции по применению ЛП для медицинского применения представляется в 2-х экземплярах.

### **Раздел 6.5**

#### **Копия действующей инструкции по медицинскому применению**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Раздел содержит копии действующих инструкции и всех внесенных ранее изменений в инструкцию.

## **Раздел 6.6**

### **Спецификация по безопасности ЛП (CCDI)**

*Рекомендации по формированию раздела:*

Все, относящиеся к ЛП, сведения по безопасности, подготавливаемые владельцем регистрационного удостоверения, которые должны содержаться в инструкциях по применению в странах, в которых реализуется ЛП, за исключением случаев, когда местные регуляторы требуют модифицировать такие сведения.

## ПОРЯДОК ФОРМИРОВАНИЯ КОМПЛЕКТА ДОКУМЕНТОВ В ЦЕЛЯХ ВНЕСЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В ДОКУМЕНТЫ, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В РЕГИСТРАЦИОННОМ ДОСЬЕ НА ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, В РАМКАХ ЗАЯВЛЕННОГО ВИДА ЭКСПЕРТИЗЫ

Комплект документов в целях внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированное лекарственное средство, на заявленный вид работ формируется из блоков, обозначенных выше, в порядке, обуславливающим единый подход к формированию пакета документов.

### **Изменение срока годности, материала первичной упаковки или условий хранения**

Комплект документов формируется в следующем порядке:

1. **Блок 1**, разделы:

1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5

*Комментарии к разделу 1.3: представляется только в случае внесения изменений в срок годности*

2. **Блок 4**, разделы:

4.1, 4.2, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8

*Комментарии к разделу 4.7: представляется в случае изменений.*

3. **Блок 6**, разделы:

6.4, 6.5

*Комментарии: представляется в случае изменений*

### **Изменение методик испытаний, норм или введение нового показателя качества**

Комплект документов формируется в следующем порядке:

1. **Блок 1**, разделы:

1.1, 1.2, 1.4, 1.5

2. **Блок 4**, разделы:

4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6

### **Изменение производителя активной субстанции**

Комплект документов формируется в следующем порядке:

1. **Блок 1**, разделы:

1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5

2. **Блок 2**, разделы:

2.1, 2.2

3. **Блок 4**, разделы:

4.1, 4.2, 4.3, 4.6

4. **Блок 5**, раздел 5.2

*Комментарии: если применимо*

### **Изменение состава вспомогательных веществ**

Комплект документов формируется в следующем порядке:

1. **Блок 1**, разделы:  
1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5
2. **Блок 2**, разделы:  
2.3
3. **Блок 3**, разделы:  
3.2
4. **Блок 4**, разделы:  
4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8
5. **Блок 5**, раздел 5.2

*Комментарии: если применимо*

6. **Блок 6**, разделы:  
6.4, 6.5

7. Дополнительно представляется сравнительная таблица действующего и вновь вводимого состава с указанием количественного содержания и назначения вспомогательных веществ.

### **Изменение участников процесса производства (новая производственная площадка, фасовщик, упаковщик)**

Комплект документов формируется в следующем порядке:

1. **Блок 1**, разделы:  
1.1, 1.2, 1.4, 1.5
2. **Блок 3**, разделы:  
3.1, 3.2

*Комментарии к разделу 3.2: представляется в случае изменения схемы технологического процесса производства*

3. **Блок 4**, разделы:  
4.1, 4.2, 4.3, 4.6, 4.7, 4.8
4. **Блок 5**, раздел 5.2

*Комментарии: если применимо*

5. **Блок 6**, разделы:  
6.4, 6.5

### **Изменения в инструкцию по применению, затрагивающие профиль эффективности и безопасности**

#### **1. Изменения, затрагивающие профиль эффективности<sup>1</sup>:**

Комплект документов формируется в следующем порядке:

1. **Блок 1**, разделы:  
1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5
2. **Блок 5**, раздел 5.1

*Комментарии к разделу 5.1: если применимо*

---

<sup>1</sup> Включая разделы «Фармакодинамика», «Фармакокинетика» и «Код АТХ»

3. **Блок 6**, разделы:  
6.4, 6.5, 6.1 и/или 6.2

**2. Изменения, затрагивающие профиль безопасности:**

Комплект документов формируется в следующем порядке:

1. **Блок 1**, разделы:

1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5

2. **Блок 5**, раздел 5.1

*Комментарии к разделу 5.1: если применимо*

4. **Блок 6**, разделы:

6.4, 6.5, 6.1 и/или 6.3 и/или 6.6.

**Незначительные изменения**

*К незначительным изменениям относятся: смена владельца регистрационного удостоверения, организации, осуществляющей выпускающий контроль качества; изменение дизайна и маркировки упаковки; изменения в инструкцию по применению в пунктах согласно ч. 2 ст. 30 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», не требующих проведения экспертизы лекарственного средства; изменения, связанные с исправлением технических, орфографических, пунктуационных, грамматических, речевых и стилистических ошибок.*

Комплект документов формируется в следующем порядке:

1. **Блок 1**, разделы:

1.1, 1.2, 1.4, 1.5

*Комментарии к разделу 1.5: раздел 1.5 представляет собой информацию о вносимых изменениях, а также содержит материалы, подтверждающие обоснованность заявленных изменений.*

2. **Блок 4**, разделы:

4.1, 4.2, 4.7, 4.8

*Комментарии к разделам 4.7, 4.8: представляются в случае изменений*

3. **Блок 6**, разделы:

6.4, 6.5

*Комментарии к разделам 6.4, 6.5: представляются в случае изменений*