

ПРИЛОЖЕНИЕ № 8

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

ФОРМА **экспертного отчета по критической оценке** **аспектов качества лекарственного препарата**

Указания по заполнению: при использовании готовых шаблонов текста они выделены в настоящей форме знаками < > и курсивом; фрагменты шаблонов текста, заполнение которых производится путем ввода определенных вариантов текста по указанному свойству (параметру), приведены в фигурных скобках { } с указанием свойства (параметра) который необходимо внести курсивом.

(форма)

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ **по критической оценке аспектов качества** **лекарственного препарата**

(название лекарственного препарата, его лекарственная форма, дозировки)

Эксперт:	
Начало процедуры:	
Дата настоящего отчета:	
Окончательный срок для комментариев:	

I. КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА

1. Запрос на проведение инспекции фармацевтического производства до выдачи регистрационного удостоверения

2. Введение

Наименование:	
Лекарственная форма и дозировка (концентрация):	
Процедура регистрации:	
Терапевтический класс или показание:	
Предлагаемый диапазон доз:	

3. Активная фармацевтическая субстанция (АФС, модуль 3.2.S)

- Примечания: 1. Следует отметить, представлены ли Сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи (далее – СЕР), или Досье на активную фармацевтическую субстанцию (далее – ДАФС), или полная информация об активной фармацевтической субстанции.
2. При использовании мастер-файла активной фармацевтической субстанции (далее – МФАФС) следует указать, что его оценка представляется в отдельном отчете по критической оценке МФАФС с

конфиденциальным приложением в отношении закрытой части документа.

3. При наличии в досье сведений по нескольким МФАФС по каждому МФАФС представляется отдельный отчет.

4. В отношении рассматриваемого лекарственного препарата необходимо привести сведения о разрешении на доступ к конфиденциальной информации.

5. При использовании СЕР и МФАФС необходимо заполнить только разделы отчета 3.4 «Контроль качества активной фармацевтической субстанции» и 3.5 «Стандартные образцы или материалы», связанные с производством лекарственного препарата, если заявитель не предоставил дополнительные данные, а именно в соответствии с разделом 3.2.S.7 данные о стабильности для подтверждения более длительного периода переконтроля.

6. Вопросы по закрытой части отчетов МФАФС направляются не заявителю, а исключительно соответствующему производителю активной фармацевтической субстанции (владельцу МФАФС).

7. При использовании СЕР и МФАФС следует уточнить источник (заявитель, владелец МФАФС или держатель СЕР) и уровень детализации сведений для составления отчета о критической оценке.

8. Оценка качества активной фармацевтической субстанции в настоящем отчете должна также

отражать дополнительную информацию, представленную заявителем, которая не включена в открытую часть документа, представляемого держателем МФАФС. Если заявителем представляется полная информация об активной фармацевтической субстанции, в отчет должна быть включена оценка этой информации.

3.1. Общая информация об исходных материалах и сырье (модуль 3.2.S.1).

Информация о наименовании АФС (модуль S.1.1)

Международное непатентованное наименование (МНН):	
Химическое название:	
Иное название (если применимо):	
Название по номенклатуре IUPAC:	
CAS-номер:	
Лабораторный код:	
Молекулярная формула:	
Относительная молекулярная масса:	

Структура АФС (модуль S.1.2)

Общие свойства АФС (модуль S.1.3)

Физические характеристики:	
Растворимость:	
Значение рКа (если возможно):	

Значение pH раствора (если возможно)	
Температура плавления (для твердых веществ)	
Коэффициент распределения:	
Гигроскопичность:	
Стереохимия:	
Полиморфизм:	
Степень кристалличности (для твердых веществ)	

Комментарий эксперта _____ _____

3.2. Процесс производства АФС (модуль 3.2.S.2)

3.2.1. Производители (раздел S.2.1).

3.2.2. Соответствие правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия) (GMP).

3.2.3. Описание производственного процесса и его контроля (раздел S.2.2).

3.2.4. Контроль качества исходных материалов (раздел S.2.3).

3.2.5. Контроль критических стадий и промежуточной продукции (раздел S.2.4).

3.2.6. Валидация производственного процесса и (или) его оценка (раздел S.2.5).

3.2.7. Разработка производственного процесса (раздел S.2.6).

Комментарий эксперта _____

3.3. Описание характеристик АФС (модуль 3.2.S.3)

3.3.1. Подтверждение структуры и других характеристик (раздел S.3.1).

3.3.2. Примеси (раздел S.3.2).

Комментарий эксперта _____

3.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции
(модуль 3.2.S.4)

3.4.1. Спецификация (раздел S.4.1).

Таблица S.4-1

Спецификация

Показатели качества	Метод испытания	Допустимые нормы

3.4.2. Аналитические методики (раздел S.4.2).

3.4.3. Валидация аналитических методик (раздел S.4.3).

**Краткий обзор параметров валидации
аналитических методик**

	Аналитическая методика			
Правильность				
Воспроизводимость: повторяемость (сходимость) межлабораторная воспроизводимость (при наличии)				
Специфичность				
Предел обнаружения				
Нижний предел количественного определения				
Линейность				
Диапазон определяемых содержаний				
Устойчивость (робастность)				
Стабильность раствора				

Примечание. Знак «+» показывает, что определение параметра проведено в соответствии с требованиями, знак «минус» – определение параметра не проведено, знак «?» – наличие вопросов до оценки приемлемости параметра.

3.4.4. Анализы серий (результаты анализа серий) (раздел S.4.4).

3.4.5. Обоснование спецификации (раздел S.4.5).

Комментарий эксперта _____

3.5. Стандартные образцы или материалы (модуль 3.2.S.5)

Комментарий эксперта _____

3.6. Система упаковки (укупорки) (модуль 3.2.S.6)

Комментарий эксперта _____

3.7. Стабильность (модуль 3.2.S.7)

3.7.1. Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности (раздел: S.7.1).

Таблица S. 7-1

Испытания стабильности

Температура, °С; относительная влажность (ОВ), %	<i>n</i> серий <i>x</i> месяцев	Размер серии	Упаковка
25°С / ОВ 60 %		промышленный масштаб или опытно-промышленный масштаб	предназначена для реализации или нет
40°С / ОВ 75 %			

3.7.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно стабильности (раздел S.7.2).

3.7.3. Данные испытаний о стабильности (раздел S.7.3).

Данные испытания стабильности, на которых основывается краткий обзор и заключение в разделе S.7.1, включаются в досье.

Комментарий эксперта _____

4. Лекарственный препарат (модуль 3.2.P)

4.1. Описание и состав лекарственного препарата (модуль 3.2.P.1)

Состав <название лекарственного препарата> представлен в таблице P.1-1.

Полный состав
<название лекарственного препарата>

Компонент	Ссылка на НД	<Название> Количество (<название>)	<Название> Количество (<название>)	Функция
				активное вещество

Примечание. При регистрации линейки дозировок количество столбцов «<Название> Количество (<название>)» соответствует числу заявляемых на регистрацию дозировок.

Комментарий эксперта _____

4.2. Фармацевтическая разработка (модуль 3.2.Р.2)

4.2.1. Компоненты лекарственного препарата (раздел Р.2.1).

4.2.2. Активная фармацевтическая субстанция (раздел Р.2.1.1).

4.2.3. Вспомогательные вещества (раздел Р.2.1.2).

4.2.4. Лекарственный препарат (раздел Р.2.2).

4.2.5. Разработка лекарственной формы (раздел Р.2.2.1).

Исследование биоэквивалентности и референтный препарат или
клиническая разработка лекарственной формы

4.2.6. Производственные избытки (раздел Р.2.2.2).

4.2.7. Физико-химические и биологические свойства
(раздел Р.2.2.3).

4.2.8. Разработка производственного процесса (раздел Р.2.3).

4.2.9. Система упаковки (укупорки) (раздел Р.2.4).

4.2.10. Микробиологические характеристики (раздел Р.2.5).

4.2.11. Совместимость (раздел Р.2.6).

Комментарий эксперта _____

4.3. Процесс производства лекарственного
препарата (модуль 3.2.Р.3)

4.3.1. Производители (раздел Р.3.1).

4.3.2. Состав на серию (производственная рецептура)
(раздел Р.3.2).

4.3.3. Описание производственного процесса и его контроля
(раздел Р.3.3).

4.3.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции
(раздел Р.3.4).

4.3.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка
(раздел Р.3.5).

Комментарий эксперта _____

4.4. Контроль качества вспомогательных веществ (модуль 3.2.Р.4)

4.4.1. Спецификация (раздел Р.4.1).

4.4.2. Аналитические методики (раздел Р.4.2).

4.4.3. Валидация аналитических методик (раздел Р.4.3).

4.4.4. Обоснование спецификаций (раздел Р.4.4).

4.4.5. Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения (раздел Р.4.5).

4.4.6. Новые вспомогательные вещества (раздел Р.4.6).

Комментарий эксперта _____

4.5. Контроль качества лекарственного препарата (модуль 3.2.Р.5)

4.5.1. Спецификации (раздел Р.5.1).

Таблица Р. 5-1

Спецификации на выпуск и окончание срока хранения

Показатель качества	Метод испытания	Допустимые нормы

4.5.2. Аналитические методики (раздел Р.5.2).

4.5.3. Валидация аналитических методик (раздел Р.5.3).

Таблица Р. 5-2

Краткий обзор параметров валидации аналитических методик

	Аналитическая методика			
Правильность				
Воспроизводимость: повторяемость (сходимость) межлабораторная воспроизводимость				
Специфичность				

	Аналитическая методика			
Предел обнаружения				
Нижняя граница количественного определения				
Линейность				
Диапазон определяемых содержаний				
Устойчивость (робастность)				
Стабильность раствора				

Примечание. Знак «+» показывает, что определение параметра проведено в соответствии с требованиями, знак «минус» – определение параметра не проведено, знак «?» – наличие вопросов до оценки приемлемости параметра.

4.5.4. Результаты анализа серий (раздел Р.5.4).

4.5.5. Характеристика примесей (раздел Р.5.5).

4.5.6. Обоснование спецификаций (раздел Р.5.6).

Комментарий эксперта _____

4.6. Стандартные образцы и материалы (модуль 3.2.P.6)

Комментарий эксперта _____

4.7. Система упаковки (укупорки) (модуль 3.2.P.7)

Комментарий эксперта _____

4.8. Стабильность (модуль 3.2.P.8)

4.8.1. Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности (раздел Р.8.1).

Таблица Р. 8-1

Основные испытания стабильности

Температура, °С; относительная влажность (ОВ), %	<i>n</i> серий <i>x</i> месяцев	Размер серии	Упаковка
25°С / ОВ 60 %		промышленный масштаб или опытно-промышленный масштаб	предназначена для реализации или нет
40°С / ОВ 75 %			

4.8.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности (раздел Р.8.2).

4.8.3. Данные испытаний стабильности (раздел Р.8.3).

Данные испытаний стабильности, на которых основываются краткий обзор и заключение в Р.8.1, включаются в досье.

4.8.4. Резюме о подтверждении заявленного срока годности и условий хранения лекарственного препарата.

Комментарий эксперта _____ _____

5. Дополнения (модуль 3.2.А)

5.1. Производственные помещения и оборудование

5.2. Оценка безопасности относительно посторонних агентов

5.3. Новые вспомогательные вещества

6. Региональная информация

6.1. Схема валидации процесса
производства лекарственного продукта

6.2. Вопросы, затрагивающие медицинские изделия

6.3. Вопросы риска передачи ТГЭ

7. Замечания эксперта в отношении общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и дизайна упаковки лекарственного препарата

8. Общие выводы эксперта по качеству

9. Перечень замечаний, выдвигаемых экспертом в рамках проведенной экспертизы

9.1. Аспекты качества

9.2. Критические замечания

9.2.1. Активная фармацевтическая субстанция (относится к дополнительным данным, предоставляемым только заявителем).

9.2.2. Активная фармацевтическая субстанция (часть заявления, предоставляемая держателем МФАФС).

Примечание. При использовании МФАФС в случае потенциального серьезного риска для здоровья населения, отражаемого в его закрытой части, следует указать: *<по вопросу потенциального серьезного риска для здоровья населения в закрытой части МФАФС следует обратиться к отдельному экспертному отчету по критической оценке МФАФС>*.

9.2.3. Лекарственный препарат.

9.3. Прочие замечания

9.3.1. Активная фармацевтическая субстанция (относится к дополнительным данным, предоставляемым только заявителем).

10. Дополнение 1 (при необходимости)

(форма)

ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
по критической оценке мастер-файла
на активную фармацевтическую субстанцию

{Активная фармацевтическая субстанция}

{Производитель активной фармацевтической субстанции}

{Регистрационный номер} (при наличии)

{(Номер версии части заявителя, дата, номер версии служебной части) дата}

10.1. Административная информация

Идентификационный номер:	
Международное непатентованное наименование (МНН) (общепринятое наименование) активной фармацевтической субстанции (активных фармацевтических субстанций):	
Внутренний код производителя активной фармацевтической субстанции (если применяется):	
Наименования и адреса производственных площадок производителя активной фармацевтической субстанции	наименование: адрес: контактное лицо: номер телефона: номер факса: адрес электронной почты:
Дата экспертного отчета по оценке мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию	регистрационная процедура (регистрация, внесение изменений):

Максимальная суточная доза	(например, < 1 г, < 10 г, др.)
Пути введения	
Целевые группы	<новорожденные, младенцы, дети, взрослые>

Примечания: 1. Структура отчета должна отражать соответствующие части Модуля 3.2.S.

2. Для каждого мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) составляется отдельный экспертный отчет.

3. Данный отчет не направляется держателю регистрационного удостоверения, а только соответствующему производителю АФС/держателю МФАФС.

4. Разрешения на доступ в отношении конкретных лекарственных препаратов, описываются в экспертном отчете по критической оценке аспектов качества рассматриваемого лекарственного препарата.

10.2. Экспертный отчет и вопросы по части МФАФС, открытой для заявителя

Настоящий отчет касается исключительно МФАФС. Тем не менее, его необходимо всегда рассматривать неразрывно с экспертным отчетом (экспертными отчетами) по критической оценке регистрационного досье лекарственного препарата, к которому он (они) относится (относятся).

МФАФС в формате общего технического документа был предоставлен (держателем МФАФС) для (АФС):

{Номер версии части заявителя}

{Номер версии закрытой части}

S.1 Общая информация.

S.2 Производство.

S.2.1. Производитель (наименование и адрес производителя АФС).

S.2.2. Описание производственного процесса и его контроля (краткий обзор).

S.3. Описание характеристик.

S.3.1. Подтверждение структуры и других характеристик.

S.3.2. Примеси.

S.4. Контроль качества.

S.4.1. Спецификация.

S.4.2. Аналитические методики.

S.4.3. Валидация аналитических методик.

S.4.4. Анализы серий.

S.4.5. Обоснование спецификации.

S.5. Стандартные образцы или материалы.

S.6. Система упаковки (укупорки).

S.7. Стабильность.

S.7.1. Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности.

S.7.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно стабильности.

S.7.3. Данные испытаний о стабильности.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по части МФАФС заявителя

ПЕРЕЧЕНЬ ЗАМЕЧАНИЙ
к части МФАФС заявителя

Критические замечания:

Прочие замечания:

ОЦЕНКА ОТВЕТОВ
на перечень замечаний к части МФАФС заявителя

Критические замечания:

Вопрос _____

Резюме ответа заявителя _____

10.3. Экспертный отчет и вопросы
по части МФАФС, закрытой для заявителя

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

НАСТОЯЩИЙ РАЗДЕЛ ЗАКЛЮЧЕНИЯ
НЕ ДОПУСКАЕТСЯ ПЕРЕДАВАТЬ ЗАЯВИТЕЛЮ

{Регистрационный номер} (при наличии)

*{(Номер версии части заявителя, дата,
номер версии служебной части) дата}*

10.4. Административная информация

Идентификационный номер:	
Международное непатентованное наименование (МНН) (общепринятое наименование) активной фармацевтической субстанции (активных фармацевтических субстанций):	
Внутренний код производителя активной фармацевтической субстанции (если применяется):	
Наименования и адреса производственных площадок производителя активной фармацевтической субстанции	наименование: адрес: контактное лицо: номер телефона: номер факса: адрес электронной почты:
Дата экспертного отчета по оценке мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию	Регистрационная процедура (регистрация, внесение изменений):

Примечание. Структура отчета должна отражать соответствующие части модуля 3.2.S.

S.2. Производство

S.2.1. Производитель АФС (наименование, адрес и ответственность каждой стороны, включая подрядные организации, вовлеченных в цепь производства).

S.2.2. Описание производственного процесса и его контроля (подробная информация).

S.2.3. Контроль качества исходных материалов.

S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.

S.2.5. Валидация производственного процесса и (или) его оценка.

S.2.6. Разработка производственного процесса.

S.3. Описание характеристик

S.3.2. Примеси (в соответствии с приложением № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (если применимо)).

S.4. Контроль АФИ

S.4.5. Обоснование спецификации (в соответствии с приложением № 10 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией (если применимо)).

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по закрытой части МФАФС

ПЕРЕЧЕНЬ ЗАМЕЧАНИЙ
к закрытой части МФАФС

Критические замечания:

Прочие замечания:

ОЦЕНКА ОТВЕТОВ
на перечень замечаний к закрытой части МФАФС

Критические замечания:

Вопрос _____

Резюме ответа держателя МФАФС _____

Оценка ответа держателя МФАФС _____

Общее резюме и заключение _____

Прочие замечания:

Вопрос _____

Резюме ответа держателя МФАФС _____

Оценка ответа держателя МФАФС _____

Общее резюме и заключение _____

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по закрытой части МФАФС

11. Дополнение 2.

Сфера дизайна и протоколы управления изменениями (если применимо)

В данном разделе отчета следует кратко обобщить все аспекты разработки и проектирования лекарственной формы данного лекарственного препарата, его качества, безопасности и эффективности, согласованные в регистрационном досье и необходимые для обеспечения гибкого управления ими на пострегистрационном этапе. Дополнение в последующем может использоваться экспертами и фармацевтическими инспекторами в качестве основы для оценки пострегистрационных заявлений на внесение изменений.

1. Активная фармацевтическая субстанция

1.1. Сфера дизайна для АФС.

Следует представить сферу дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменений) в табличном формате.

1.2. Протоколы управления изменениями для АФС.

Следует описать изменения, включенные в согласованный протокол, а также категории согласованных пределов отклонений для отчетности по внедрению изменений.

2. Лекарственный препарат

2.1. Сфера дизайна для лекарственного препарата.

Представление сферы дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменений) в табличном формате.

2.2. Протоколы управления изменениями в отношении лекарственного препарата.

Описание изменений, включенных в согласованный протокол, а также категории согласованных вариаций для отчетности по внедрению изменений.
