

О требованиях к документам, составляющим регистрационное досье

Изменения и дополнения:

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 апреля 2022 г. № 37 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/38138 от 25.05.2022 г.) <W22238138>;

Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 октября 2023 г. № 163 (зарегистрировано в Национальном реестре - № 8/40832 от 19.12.2023 г.) <W22340832>

На основании части восьмой статьи 10 Закона Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-З «Об обращении лекарственных средств» Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить Инструкцию о требованиях к документам, составляющим регистрационное досье (прилагается).

2. Признать утратившими силу:

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 мая 2009 г. № 52 «О требованиях к документам, представляемым для государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации) лекарственных средств и фармацевтических субстанций»;

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 ноября 2009 г. № 129 «О внесении изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 мая 2009 г. № 52»;

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13 сентября 2010 г. № 124 «О внесении изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 мая 2009 г. № 52»;

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 апреля 2015 г. № 52 «О внесении изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 мая 2009 г. № 52»;

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11 февраля 2016 г. № 24 «О внесении изменений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 мая 2009 г. № 52»;

постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 26 августа 2019 г. № 91 «Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 мая 2009 г. № 52».

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Исполняющий обязанности Министра

Д.Л.Пиневич

СОГЛАСОВАНО

Министерство иностранных дел
Республики Беларусь

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
18.11.2020 № 100

ИНСТРУКЦИЯ

о требованиях к документам, составляющим регистрационное досье

1. Настоящая Инструкция устанавливает требования к документам, составляющим регистрационное досье.

2. Документы, составляющие регистрационное досье, для государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации), условной государственной регистрации (подтверждения условной государственной регистрации) лекарственного препарата должны соответствовать следующим требованиям:

2.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.1 «Государственная регистрация и получение регистрационного удостоверения на лекарственный препарат или фармацевтическую субстанцию», или приложению к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.2 «Подтверждение государственной регистрации лекарственного препарата и получение регистрационного удостоверения», или приложению к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.5 «Условная государственная регистрация и получение регистрационного удостоверения на лекарственный препарат», или приложению к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.6 «Подтверждение условной государственной регистрации и получение регистрационного удостоверения на лекарственный препарат», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 мая 2022 г. № 42;

2.2. исключен;

2.3. исключен;

2.4. исключен;

2.5. оригинал или копия документа, подтверждающего, что юридическое лицо Республики Беларусь, индивидуальный предприниматель, зарегистрированный в Республике Беларусь, иностранное юридическое лицо, иностранная организация, созданные в соответствии с законодательством иностранных государств, являются официальным представителем держателя регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, представляется с переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем). Копия документа должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем);

2.6. оригинал или копия документа, подтверждающего, что заявитель входит в состав объединения, в которое также входит производитель лекарственного средства, в случае, если заявитель и производитель лекарственного средства входят в состав одного объединения. Копия документа должна быть засвидетельствована нотариально. Документ, составленный на иностранном языке, должен сопровождаться переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь;

2.7. оригинал или копия документа, подтверждающего регистрацию лекарственного препарата в стране держателя регистрационного удостоверения (стране производителя) (регистрационное удостоверение либо сертификат фармацевтического продукта согласно формату, рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения), выданного уполномоченным органом страны держателя регистрационного удостоверения (страны производителя). Копия документа должна быть засвидетельствована нотариально. При отсутствии регистрации лекарственного препарата в стране держателя регистрационного удостоверения (стране производителя) представляются нотариально засвидетельствованная копия сертификата фармацевтического продукта с указанием причин отсутствия регистрации и пояснительная записка держателя регистрационного удостоверения с обоснованием отсутствия данных о регистрации либо нотариально засвидетельствованная копия иного документа, выданного уполномоченным органом

страны держателя регистрационного удостоверения (страны производителя), объясняющего отсутствие регистрации, – при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата. Документы, выданные уполномоченным органом страны держателя регистрационного удостоверения (страны производителя), должны быть представлены в виде оригинала или нотариально засвидетельствованной копии оригинала с переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь (для лекарственных препаратов зарубежного производства);

2.8. исключен;

2.9. копия лицензии, выданной уполномоченным органом страны производства и предоставляющей право на производство лекарственного средства. Документ представляется для лекарственных препаратов зарубежного производства и должен быть засвидетельствован нотариально и переведен на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь;

2.10. копия действующего документа, удостоверяющего производство лекарственного препарата в условиях Надлежащей производственной практики, выданного уполномоченным органом страны производства лекарственного средства (для каждого участника производства лекарственного препарата), должна быть нотариально засвидетельствована. При отсутствии в данном документе информации о дате проведения последнего инспектирования указанного производства срок его действия считается не более 3 лет с даты его выдачи. Документ представляется для лекарственных препаратов зарубежного производства и должен быть засвидетельствован нотариально и переведен на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь.

При отсутствии копии действующего документа, удостоверяющего производство лекарственного препарата в условиях Надлежащей производственной практики, выданного уполномоченным органом страны производства лекарственного средства (для каждого участника производства лекарственного препарата), представляется распечатка графического изображения экрана (скриншот) интернет-страницы официального сайта регуляторного органа в глобальной компьютерной сети Интернет, содержащая информацию о действующем документе, удостоверяющем производство лекарственного препарата в условиях Надлежащей производственной практики, выданном уполномоченным органом страны производства лекарственного средства (для каждого участника производства лекарственного препарата). Распечатка графического изображения экрана (скриншот) интернет-страницы официального сайта регуляторного органа страны производства препарата в глобальной компьютерной сети Интернет должна сопровождаться переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). Срок изготовления распечатки не должен быть более 3 месяцев со дня представления документов;

2.11. информация о регистрации лекарственного препарата в других странах представляется при государственной регистрации, условной государственной регистрации (для лекарственных препаратов зарубежного производства).

Должна быть представлена информация, включающая перечень стран, в которых лекарственный препарат зарегистрирован (с указанием наименования лекарственного препарата, номера и даты регистрационного удостоверения, срока его действия), или поданы документы на регистрацию, а также информация об отказе в регистрации или приостановлении действия регистрационного удостоверения (с указанием даты принятия решений об отказе в регистрации, приостановлении действия регистрационного удостоверения). Представляемая информация на иностранном языке должна

сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем);

2.12. проект общей характеристики лекарственного препарата (далее – ОХЛП) представляется в двух экземплярах на белорусском или русском языке и должен соответствовать Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88.

Проект ОХЛП должен содержать указание о порядке розничной реализации лекарственного препарата: «по рецепту врача» или «без рецепта врача».

Проект ОХЛП представляется на бумажном носителе формата А4 с полем листа по периметру не менее 1,5 см и размером шрифта не менее 12 пт.

Информация, содержащаяся в проекте ОХЛП лекарственного препарата, должна соответствовать информации в ОХЛП, утвержденной уполномоченным органом страны держателя регистрационного удостоверения (производителя), – для лекарственных препаратов зарубежного производства.

Проект ОХЛП воспроизведенного лекарственного препарата должен быть разработан на основании общей характеристики оригинального (референтного) лекарственного препарата, зарегистрированного в Республике Беларусь. Если в Республике Беларусь оригинальный (референтный) лекарственный препарат не зарегистрирован, проект ОХЛП воспроизведенного лекарственного препарата разрабатывается на основании общей характеристики оригинального (референтного) лекарственного препарата, утвержденной уполномоченным органом страны держателя регистрационного удостоверения (производителя);

2.13. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) представляется в двух экземплярах на белорусском или русском языке и должен соответствовать Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88.

Проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) должен содержать указание о порядке розничной реализации лекарственного препарата: «по рецепту врача» или «без рецепта врача».

Проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) представляется на бумажном носителе формата А4 с полем листа по периметру не менее 1,5 см и размером шрифта не менее 12 пт.

Проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) лекарственного препарата разрабатывается на основании информации, содержащейся в ОХЛП.

Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) лекарственного препарата должна излагаться доступным для пациентов (потребителей) языком;

2.14. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке представляются в цветном виде в 3-х экземплярах для разных фасовок и дозировок лекарственного препарата с указанием цветовых пантонов и масштабов первичной, вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии). Информация на первичной и вторичной упаковках (промежуточной упаковке – при ее наличии) может быть указана на нескольких языках при условии, что надписи содержат идентичные сведения, что подтверждается заверенным заявителем переводом на белорусский или русский язык.

Информация макетов первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) должна соответствовать Требованиям к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76, а также:

указание наименований лекарственных форм, видов первичной упаковки и комплектующих средств должно осуществляться в соответствии с Номенклатурой лекарственных форм, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 г. № 172;

указание дозировки на макетах упаковки должно согласовываться с приложением 9 Требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88;

указание дозировки, наименований лекарственных форм, видов первичной упаковки и комплектующих средств должно соответствовать другим документам, составляющим регистрационное досье.

На первичную или вторичную упаковку лекарственного препарата, реализуемого без рецепта врача, допускается нанесение полного текста инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша). Не допускается наносить на упаковку информацию, носящую рекламный характер, или информацию, не соответствующую инструкции по медицинскому применению (листка-вкладышу).

Макеты упаковки, содержащие сведения о маркировке товарным номером в виде штрихового идентификационного кода, должны сопровождаться его расшифровкой;

2.15. копии документов производителя, включающих описание процесса производства фармацевтической субстанции, краткую схему производства, информацию о размере промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию о валидации процесса производства или СЕР-сертификат (при наличии), отчеты по валидации методик контроля качества представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата в случае отсутствия регистрации фармацевтической субстанции. Документы должны быть заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и соответствовать следующим требованиям:

2.15.1. документ производителя, включающий описание процесса производства фармацевтической субстанции, должен включать информацию об исходном сырье (структурообразующие части, реагенты, катализаторы, растворители и т.д.) и материалах (упаковочные материалы, фильтры и т.д.), используемых для производства фармацевтической субстанции с указанием стадий производства, на которых они используются, а также информацию о контроле в процессе производства и критических стадиях процесса производства. Для исходного сырья и материалов, критичных в отношении качества фармацевтической субстанции, описание методов получения должно сопровождаться представлением сведений об их качестве (в т.ч. данные об отсутствии риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных и вирусной безопасности), а также сведений, подтверждающих соответствие требованиям (стандартам) для предполагаемого применения;

2.15.2. краткая схема производства (синтеза) должна представлять собой краткое схематичное изложение описания процесса производства фармацевтической субстанции;

2.15.3. информация о размере промышленной серии должна представляться в подходящем для данной фармацевтической субстанции виде (например, кг, т, л или др.);

2.15.4. документ, содержащий методы подтверждения структуры и обоснование примесей, должен включать данные по установлению структуры и других характеристик фармацевтической субстанции с учетом возможностей современных физико-химических, иммунохимических, биологических методов (в зависимости от того, что применимо), а также информацию о примесях;

2.15.5. декларация о валидации процесса производства фармацевтической субстанции должна подтверждать, что в отношении процесса производства заявленных промышленных серий фармацевтической субстанции производителем проведена валидация с положительным результатом. Дополнительно должна представляться информация

об успешном проведении валидации асептических стадий и стадий стерилизации процесса производства фармацевтической субстанции;

2.15.6. копия СЕР-сертификата (сертификата соответствия монографии Европейской фармакопеи) должна быть представлена в виде актуальной версии. В случае предоставления СЕР-сертификата, представления описания методов получения фармацевтической субстанции, документа, содержащего методы подтверждения структуры и обоснование примесей, декларации о валидации процесса производства не требуется;

2.15.7. отчеты по валидации методик контроля качества фармацевтической субстанции представляются в случае, если в Государственной фармакопее Республики Беларусь, Европейской фармакопее, Фармакопее Евразийского экономического союза, Фармакопее США, Британской фармакопее отсутствует частная фармакопейная статья (монография) на данную фармацевтическую субстанцию или методики контроля качества отличаются от фармакопейных. Отчеты по валидации методик контроля качества должны соответствовать критериям раздела Государственной фармакопеи Республики Беларусь II #5.3.2 «Валидация аналитических методик и испытаний» и (или) Руководству по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденному Решением Коллегии Евразийской экономической Комиссии от 17 июля 2018 г. № 113, и (или) применимому руководству Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств (ICH) (далее – Международной конференции по гармонизации (ICH));

2.16. копия документа по контролю качества фармацевтической субстанции должна соответствовать требованиям к проекту нормативного документа по качеству фармацевтической субстанции согласно подпункту 3.6 пункта 3 настоящей Инструкции, за исключением требований к его оформлению. Документ должен содержать сведения, предусмотренные разделом 3.2.S.4 модуля 3 перечня документов в модулях регистрационного досье лекарственного препарата приложения № 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств);

Документ должен быть заверен держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем);

2.17. копии документов по контролю качества материалов первичной упаковки фармацевтической субстанции (компонентов первичной упаковки) и копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) пригодны к использованию для упаковки фармацевтических субстанций, представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата в случае отсутствия регистрации фармацевтической субстанции. Документы должны быть заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и соответствовать следующим требованиям:

2.17.1. содержать описание системы упаковки и (или) укупорки (компонентов первичной упаковки), в том числе описание материалов, из которых изготовлен каждый компонент первичной упаковки, а также включать сведения, подтверждающие, что первичная упаковка, используемая для хранения фармацевтической субстанции, соответствует использованной при изучении стабильности данной фармацевтической субстанции;

2.17.2. включать спецификации на материалы первичной упаковки, содержащие описание, требования к размерам, чертежи, данные и характеристики, определяемые свойствами фармацевтической субстанции (если применимо). При указании в спецификации нефармакопейных методов (методик) контроля качества предоставляется описание их выполнения (при необходимости);

2.17.3. в качестве документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) пригодны к использованию для упаковки

фармацевтических субстанций, представляются сертификаты соответствия, регистрационные удостоверения, протоколы санитарно-гигиенических испытаний, протоколы испытаний в соответствии с фармакопейными требованиями и др. (в зависимости от того, что применимо). Для фармацевтических субстанций, используемых для производства лекарственных препаратов, предназначенных для приема внутрь и наружного применения, допускается представление документов, подтверждающих возможность использования этих материалов первичной упаковки в пищевой промышленности. Для фармацевтических субстанций, предназначенных для производства лекарственных препаратов для наружного применения, также допускается представление документов, подтверждающих возможность использования материалов первичной упаковки в производстве косметических средств;

2.18. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности фармацевтической субстанции (план, отчет, таблицы с результатами исследований), представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата в случае отсутствия регистрации фармацевтической субстанции, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны содержать:

2.18.1. сведения о масштабе серий, на которых проводились исследования стабильности фармацевтической субстанции (опытно-промышленные, промышленные или иные), размере этих серий, видах проведенных испытаний (долгосрочные, ускоренные, промежуточные);

сведения о производственных площадках, условиях, при которых проводились исследования (температура, относительная влажность и др.);

сведения о системе упаковки фармацевтической субстанции и об использованных при изучении стабильности методиках;

заключение об установлении срока годности и (или) периода до повторного исследования фармацевтической субстанции.

Указанные сведения должны соответствовать другим разделам регистрационного досье;

2.18.2. таблицы с результатами исследований стабильности фармацевтической субстанции должны быть представлены для всех заявленных видов систем упаковки с указанием:

показателей качества, которые контролировались в процессе изучения стабильности, и установленных норм;

периодичности контроля;

результатов исследований стабильности.

Результаты исследований стабильности должны представляться в информативной форме, включая таблицы, позволяющей оценить тенденции изменений показателей качества (в случаях, когда это возможно). Таблицы с результатами должны быть подписаны исполнителями и руководителем, а также заверены печатью организации, где они проводились.

Результаты исследований стабильности фотостабильности и стресс-испытаний представляются в зависимости от физико-химических свойств фармацевтической субстанции (при необходимости).

В случае использования матричного метода (матричного планирования) и метода выбора крайних вариантов (брекетинга) при исследовании стабильности должно быть представлено обоснование их использования.

Система упаковки фармацевтической субстанции при исследовании стабильности должна совпадать с системой упаковки, предложенной для ее хранения. Методики испытаний, использованные при исследовании стабильности фармацевтической субстанции, должны быть валидированными, позволять оценить ее стабильность и соответствовать методикам, приведенным в нормативном документе по качеству фармацевтической субстанции (документе по контролю качества фармацевтической субстанции).

План по исследованию стабильности фармацевтической субстанции, в случае, если имеющиеся данные не охватывают весь предлагаемый срок годности, должен сопровождаться обязательствами по продолжению исследований стабильности после получения регистрационного удостоверения.

Документы производителя, содержащие результаты исследования стабильности фармацевтической субстанции, должны подтверждать, что исследования проводились в соответствии с:

Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденными Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69;

главой 8 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89, или руководствами Международной конференции по гармонизации (ICH);

2.19. документ производителя, включающий сведения о составе лекарственного препарата с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов), со ссылкой на документы по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, должен содержать:

- торговое наименование лекарственного препарата;
- название производителя, осуществляющего выпуск лекарственного препарата;
- вид лекарственной формы;
- дозировку лекарственного препарата (если лекарственный препарат содержит одну или две фармацевтические субстанции);
- наименование ингредиентов;
- количество каждого ингредиента;
- информацию о предназначении ингредиентов;
- ссылку на документ по контролю качества каждого ингредиента.

Сведения, указанные в абзацах пятом–восьмом части первой настоящего подпункта, представляются в виде таблицы.

Если фармацевтическая субстанция является солью или гидратом, ее количество выражается в единицах массы (единицах биологической активности) активной части молекулы действующего вещества (основания, кислоты или безводной соли), например, «торимефена (в виде торимефена цитрата) – 60 мг». В отношении часто используемых фармацевтических субстанций в составе лекарственного препарата, дозировка которых традиционно выражается в солевой или гидратной форме, количество допускается указывать в виде соли или гидрата (например, «дилтиазема гидрохлорида – 60 мг»). Для фармацевтической субстанции, которая является эфиром или пролекарством, ее количество должно указываться в виде количества эфира или пролекарства. В случае порошков для приготовления раствора или суспензии для приема внутрь количество фармацевтической субстанции выражается на дозированную единицу – для однократного лекарственного препарата или на единицу объемной дозы после восстановления – для многократного лекарственного препарата. Для дозированных ингаляционных препаратов количество фармацевтической субстанции указывается на доставляемую дозу и (или) отмеренную дозу. Для парентеральных лекарственных препаратов, за исключением восстанавливаемых порошков, в случае «полного использования содержимого первичной упаковки» – количество фармацевтической субстанции указывается на массу (объем) первичной упаковки (ампулу, флакон и т.д.) или общий заявленный объем, в случае «частичного использования содержимого первичной упаковки» – указывается количество фармацевтической субстанции на миллилитр и общий заявленный объем.

Информация о закладываемых избытках количества ингредиентов, входящих в состав лекарственного препарата, указывается, если применимо.

В составе лекарственного препарата не указываются ингредиенты, которые удаляются во время процесса производства (например, гранулирующие жидкости,

растворители и др.), но указывается информация об ингредиентах, которые используются по мере необходимости (например, кислоты или щелочи для корректировки величины pH).

Используемые в составе лекарственных препаратов ароматизаторы должны отвечать требованиям Технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012), принятого решением Совета Евразийской экономической комиссии от 20 июля 2012 г. № 58. При этом информация о составе ароматизаторов должна быть как можно более полной, допускается не указывать конфиденциальные сведения об ароматической композиции.

В случае нанесения на таблетки, капсулы и другие лекарственные формы лекарственных препаратов надписей с помощью печати должна быть приведена информация о составе используемых чернил.

Для лекарственных препаратов в форме таблеток, покрытых оболочкой, отдельно указывается состав ядра и состав оболочки, а для лекарственных препаратов в форме капсул – состав оболочки капсулы и ее содержимого.

Вспомогательные вещества указываются таким способом, чтобы ошибочно не принять их за вспомогательные вещества близкого химического строения (например, крахмал, натрия крахмалгликолят, крахмал прежелатинизированный).

Для фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ должны быть приведены ссылки на документы по контролю качества (например, фармакопейные статьи (монографии) или спецификации производителей), для вспомогательных веществ дополнительно должно быть указано их функциональное назначение. Для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, капсул и им подобных лекарственных форм приводится ссылка на документ по контролю качества как для готовой смеси для нанесения пленочного покрытия, оболочки капсулы, так и для ингредиентов, из которых они состоят;

Документ должен быть оформлен на белорусском или русском языке и заверен держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем);

2.20. копия документа о фармацевтической разработке представляется при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должна содержать сведения об исследованиях по разработке, проведенных с целью доказательства того, что лекарственная форма, состав, процесс производства, выбранная система упаковки (укупорки), микробиологические характеристики, указания по подготовке лекарственного препарата к применению соответствуют планируемому применению, указанному заявителем в регистрационном досье.

Документ о фармацевтической разработке лекарственного препарата должен включать такие разделы, как компоненты лекарственного препарата (фармацевтическая субстанция, вспомогательные вещества), лекарственный препарат (разработка лекарственной формы, производственные избытки, физико-химические и биологические свойства), разработка производственного процесса, система упаковки (укупорки), микробиологические характеристики, совместимость.

В ходе фармацевтической разработки должны быть определены и описаны изученные составы лекарственного препарата и критические параметры процесса его производства, способные повлиять на воспроизводимость серий, фармакологическое действие и качество лекарственного препарата.

Сведения, содержащиеся в документе о фармацевтической разработке лекарственного препарата, должны подтверждать, что разработка проводилась в соответствии с руководствами Международной конференции по гармонизации (ICH) или международно-правовыми актами, составляющими право Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, в том числе:

Руководством по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17) – для лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов;

Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89, – для биологических лекарственных препаратов;

Руководством по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16 января 2018 г. № 2) – для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением;

2.21. копии отчетов о физико-химических и биологических исследованиях по подтверждению сопоставимости с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом представляются при государственной регистрации биоаналогичного лекарственного препарата, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны включать данные по установлению и сравнению физико-химических и биологических характеристик, а также интерпретацию любых различий между биоаналогичным и оригинальным (референтным) лекарственными препаратами.

Документы должны сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

Применимость подхода биоаналогичности к конкретному биологическому лекарственному препарату должна быть обоснована.

Отчеты о физико-химических и биологических исследованиях по подтверждению сопоставимости биоаналогичного лекарственного препарата с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом должны подтверждать:

что исследования проводились в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89;

способность применяемых методов обнаруживать незначительные различия между параметрами, влияющими на оценку качества биоаналогичного лекарственного препарата. При этом в целях квалификации и стандартизации методов исследования сопоставимости необходимо использовать стандартные образцы и материалы (фармакопейные стандартные образцы и материалы или Всемирной организации здравоохранения).

Сравнение физико-химических свойств должно включать не только оценку соответствующих параметров, но и установление структуры родственных соединений и родственных примесей. Должно быть предусмотрено определение состава, физических свойств, первичной структуры и структур более высокого порядка, аминокислотной последовательности. В соответствующих случаях должны быть сопоставлены N- и C-концевые аминокислотные последовательности, свободные SH-группы и дисульфидные мостики. Должны быть оценены все модификации и (или) укорочения, а также описана внутренне присущая (собственная) или обусловленная экспрессирующей системой вариабельность. Необходимо сравнить посттрансляционные модификации, углеводные структуры.

В целях определения биологической активности необходимо использовать соответствующие биологические методы количественного определения, основанные на различных взаимодополняющих принципах. Должно быть подтверждено, что количественные биологические методы чувствительны, специфичны и обладают достаточной дискриминационной (отличительной) способностью. По возможности результаты соответствующего биологического метода представляются в калиброванных (градуированных) по международным или национальным стандартным образцам (при наличии) единицах активности;

2.22. копии документов производителя, включающих описание процесса производства лекарственного препарата, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии, отчет по валидации процесса производства или план валидации процесса производства и гарантийное обязательство о предоставлении отчета по валидации процесса производства, а также отчет о выполнении обязательств по валидации процесса

производства (представляется по мере реализации обязательств, но не реже одного раза в год), представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата отечественного производства.

Копии документов производителя, включающих описание процесса производства лекарственного препарата, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии, отчет по валидации процесса производства, представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата зарубежного производства и в случае размещения заказа отечественным держателем регистрационного удостоверения (производителем) на выполнение одной или нескольких стадий технологического процесса производства лекарственного препарата за пределами Республики Беларусь.

Документы, перечисленные в части первой и второй настоящего подпункта, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны соответствовать следующим требованиям:

описание процесса производства (методов получения) лекарственного препарата должно излагаться таким образом, чтобы позволяло сформировать представление о характере выполняемых операций, быть всесторонним, последовательным и позволяло сделать вывод о том, какие параметры являются критическими для процесса производства, а какие имеют вспомогательный характер. В случае необходимости описание процесса производства (методов получения) лекарственного препарата должно включать характеристику отдельных деталей процесса, информацию о типе (размере) используемого оборудования. Описание процесса производства должно быть надлежащим образом обосновано данными по разработке (в частности, в отношении всех условий и диапазонов значений параметров этого процесса производства). Информация о производственных площадках, участвующих в процессе производства лекарственного препарата (наименование и адрес производства), должна соответствовать указанным в регистрационном досье;

контроль качества промежуточных продуктов должен согласовываться с установленными критическими стадиями процесса производства, включать все виды внутрипроизводственного контроля и сопровождаться представлением спецификаций на промежуточные продукты и сведениями о методиках контроля качества;

краткая схема производства должна представлять собой краткое схематичное изложение описания методов получения лекарственного препарата с указанием каждой стадии процесса производства, соответствующего внутрипроизводственного контроля и обозначением каждой стадии, на которой материалы вводятся в производство;

производственная формула должна отражать сведения о составе стандартной промышленной серии. При наличии серий разного размера указывается состав каждой. Производственная формула должна содержать указание наименований и количеств всех ингредиентов, используемых в процессе производства, включая информацию о заложенных избытках. Ингредиенты, которые удаляются из продукта во время процесса производства (например, гранулирующие жидкости, растворители, газы), также должны быть указаны, но их содержание может быть указано в виде диапазона значений, также указываются ингредиенты, которые используются по мере необходимости (например, кислоты или щелочи для корректировки величины pH). Если используемое количество фармацевтической субстанции рассчитывается из действительного количественного содержания данной фармацевтической субстанции (факторизация), то такие данные должны быть указаны и обоснованы;

объем промышленной серии должен содержать информацию о количестве дозированных единиц (таблеток, капсул, ампул и т.д.) или количестве первичных упаковок (туб, флаконов и т.д.);

отчет по валидации процесса производства лекарственного препарата должен включать описание, результаты валидации и соответствовать Руководству по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения

(приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19) или руководствам Международной конференции по гармонизации (ICH). Для биотехнологических (биологических) лекарственных препаратов валидация процесса производства лекарственного препарата должна сопровождаться представлением сведений о валидации процесса производства фармацевтической субстанции;

план валидации процесса производства лекарственного препарата должен определять объем и порядок проведения валидационных исследований и соответствовать требованиям к плану по валидации процесса, изложенным в приложении № 1 к Руководству по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19). В случае, если вместе с планом по валидации не представляется отчет по валидации процесса производства, необходимо представление гарантийного обязательства о проведении валидационных исследований и предоставлении отчета по валидации процесса производства для первых трех промышленных серий лекарственного препарата до выпуска его в реализацию. При этом гарантийные обязательства не могут быть представлены для нестандартных продуктов или процессов, изложенных в приложении № 2 к Руководству по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19). В таких случаях в регистрационном досье должны быть приведены данные о валидации серий промышленного масштаба.

Документы производителя, включающие описание процесса производства лекарственного препарата, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии, должны соответствовать международно-правовым актам, составляющим право Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, включая:

Руководство по производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29 января 2019 г. № 3);

Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89;

Руководство по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17);

Руководство по качеству лекарственных растительных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 6).

В случаях размещения заказа отечественным держателем регистрационного удостоверения (производителем) на выполнение одной или нескольких стадий технологического процесса производства лекарственного производства за пределами Республики Беларусь представляются документы, указанные в абзацах втором – восьмом части третьей настоящего подпункта, с учетом распределения функций между производителями, участвующими в процессе производства лекарственного препарата;

2.23. копии документов по контролю качества вспомогательных веществ представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны включать:

спецификацию, содержащую ссылки на методы испытаний и описание методик контроля качества. В случае, если контроль качества вспомогательного вещества осуществляется в соответствии с фармакопейной статьей (монографией) Государственной фармакопеи Республики Беларусь, Европейской Фармакопеи, Фармакопеи Евразийского экономического союза (далее – фармакопеи), вместо представления документа по контролю качества может быть указана ссылка на фармакопейную статью (монографию)

соответствующей фармакопеи. В случае, если вспомогательное вещество, включенное в фармакопею, получают способом, при котором могут возникать примеси, не контролируемые по фармакопейной статье (монографии) фармакопеи, то в спецификации необходимо указать эти примеси и установленные для них нормы (допустимые пределы), а также представляется методика их определения. В случае, если требования фармакопейной статьи (монографии) фармакопеи недостаточны для обеспечения качества вспомогательного вещества, необходима более подробная спецификация с учетом особенностей производства, требований к качеству, установленных производителем, и предполагаемого применения.

Документы по контролю качества вспомогательных веществ должны:

соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь 01/2013:2034 «Субстанции для фармацевтического использования»;

содержать описание процесса производства, информацию о химических, фармацевтических, биологических свойствах, описание методов и методик используемых при контроле качества, подтвержденные данные по безопасности – для вспомогательных веществ, которые используются впервые в лекарственном препарате или применяются при новом для этих вспомогательных веществ пути введения;

сопровождаться (если применимо) копиями или оцифрованными фотографиями, хроматограммами, спектрами, микрофотографиями, рисунками и т.д.;

2.24. проект нормативного документа по качеству должен быть оформлен на белорусском или русском языке и содержать сведения в соответствии с разделами 3.2.P.5.1 и 3.2.P.5.2 модуля 3 перечня документов в модулях регистрационного досье лекарственного препарата приложения № 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Проект нормативного документа по качеству должен содержать следующие разделы: титульный лист; спецификация; описание методик испытаний, упаковка; маркировка.

Титульный лист проекта нормативного документа по качеству оформляется по форме согласно приложению 2.

Спецификация должна соответствовать оригинальной спецификации производителя (например, соответствовать разделу 3.2.P.5.1 модуля 3 перечня документов в модулях регистрационного досье лекарственного препарата приложения № 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств). Спецификация представляется в виде таблицы, состоящей из 3 граф: показатели качества, нормы (допустимые пределы), ссылки на методы испытаний.

Наименования показателей качества указываются в соответствии с фармакопейными статьями Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Показатели качества и нормы (допустимые пределы) устанавливаются в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей Государственной фармакопеи Республики Беларусь, а при их отсутствии – в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Европейской фармакопеи и (или) Фармакопеи Евразийского экономического союза с учетом особенностей конкретной лекарственной формы лекарственного препарата в зависимости от физико-химических (биологических) свойств фармацевтической субстанции.

В нормативный документ по качеству должны быть включены описание универсальных испытаний, применимые ко всем лекарственным препаратам, а также описание специфических испытаний, характерных для определенных лекарственных форм.

К универсальным испытаниям относятся: описание, подлинность (идентификация); количественное определение; сопутствующие примеси. Случаи невключения какого-либо испытания в нормативный документ по качеству должны обосновываться.

Включение в нормативный документ по качеству тех или иных специфических испытаний определяется характеристиками данной конкретной лекарственной формы.

В спецификации производителем может быть предусмотрено установление более строгих критериев приемлемости при выпуске лекарственного препарата по сравнению с критериями приемлемости, применяемыми в течение срока годности (хранения).

В отношении отдельных тестов испытаний (например, «микробиологическая чистота») в спецификации может быть указана периодичность испытаний.

В спецификацию могут не включаться внутрипроизводственные испытания, которые используются для коррекции параметров технологического процесса в пределах диапазона эксплуатации, установленного для данного технологического процесса (например, твердость и хрупкость ядер таблеток, на которые должно быть нанесено покрытие, и масса отдельных таблеток).

При обосновании исключения испытания из спецификации необходимо руководствоваться данными о разработке и валидации процесса производства лекарственного препарата (если применимо).

Описание методик испытаний лекарственного препарата по всем показателям качества, указанным в спецификации, со ссылками на Государственную фармакопею Республики Беларусь приводится в соответствии с оригинальным описанием методик испытаний лекарственного препарата производителя (например, описание методик испытания должно соответствовать разделу 3.2.P.5.2 модуля 3 перечня документов в модулях регистрационного досье лекарственного препарата приложения № 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств).

При описании методик контроля качества после заголовка раздела указывают в следующем порядке: ссылку на раздел, фармакопейную статью или страницу Государственной фармакопеи Республики Беларусь в соответствии с применяемым методом; норму (допустимые пределы), оборудование (при необходимости), перечень стандартных образцов и их квалификацию, методику приготовления реактивов и (или) растворов, если они не описаны в Государственной фармакопее Республики Беларусь, и методику испытания.

При проведении испытаний методами, предусматривающими получение спектров, хроматограмм, электрофореграмм и т.п., их образцы должны быть включены в проект нормативного документа по качеству.

При наличии в Государственной фармакопее Республики Беларусь описания характеристик применяемых при испытаниях реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов их наименования выделяются курсивом и обозначаются символом «Р» после названия. При отсутствии в Государственной фармакопее Республики Беларусь описания характеристик применяемых реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов необходимо указать их обозначения, квалификацию и (или) регламентирующие их качество документы производителя с указанием его наименования. Курсивом выделяются также наименования титрованных растворов, описанных в Государственной фармакопее Республики Беларусь, без указания символа «Р». При использовании в испытаниях стандартных образцов указывается их квалификация и наименование производителя или ссылка на соответствующую фармакопею.

Формулы расчета должны быть представлены в развернутой и сокращенной формах и сопровождаться пояснением указанных в них физических величин. Обозначения физических величин должны быть приведены в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Перенос части формулы расчета на другую строку не допускается.

Для измерения физических величин, указанных в нормативном документе по качеству, применяются единицы измерения, предусмотренные Международной системой единиц (СИ), и единицы измерения, используемые наравне с ними.

Требования, предъявляемые для отдельных разделов нормативного документа по качеству:

в разделе «Описание» цвет характеризуется названиями: белый, синий, зеленый, желтый, оранжевый, красный и т.п. Допустимый диапазон цветности должен быть в пределах оттенков. При оттеночных цветах на первом месте указывают цвет, содержащийся в меньшей мере, преобладающий цвет указывают через дефис. Например, «таблетки зеленого с коричневатым оттенком цвета или коричнево-зеленого цвета». Для слабоокрашенных образцов название цвета характеризуют суффиксом «-оват» или указывают «светло-». Например, «желтоватый» или «светло-желтый». Запах характеризуется терминами: «без запаха», «с характерным запахом», «со слабым запахом»;

раздел «Остаточные количества органических растворителей» включается в нормативный документ по качеству в соответствии с подходами, приведенными в общей фармакопейной статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь «5.4. Остаточные количества органических растворителей»;

в разделе «Микробиологическая чистота» указывается наличие или отсутствие антимикробного действия, описание пробоподготовки образца с указанием количества образца и разбавителя (для каждого разведения); если используют метод мембранной фильтрации, то указывают количество промывочной жидкости; приводят краткое описание методики и условий посева на питательные среды;

в разделах «Аномальная токсичность», «Пирогенность», «Содержание веществ гистаминоподобного действия» указываются тест-дозы, способ введения, срок наблюдения;

в разделе «Бактериальные эндотоксины» указывается наличие (отсутствие) мешающих факторов, концентрация в исходном растворе (условия приготовления, если необходимо);

в разделе «Стерильность» приводится краткое описание методов (прямой посев или мембранная фильтрация).

Если метод и (или) методика испытания, указанные в нормативном документе по качеству, описаны в общей фармакопейной статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь, указывается ссылка на источник без описания метода и (или) методики испытания с указанием при необходимости пробоподготовки. При включении методик, описанных в фармакопеях других государств, в нормативный документ по качеству включается полное описание используемых методов и (или) методик испытания.

Термины, обозначения и определения должны соответствовать Государственной фармакопее Республики Беларусь. При использовании терминов и обозначений, которые не определены Государственной фармакопеей Республики Беларусь и не являются общепризнанными, в тексте приводятся их определения.

Текст нормативного документа по качеству должен быть кратким, без повторов и исключать возможность двоякого толкования. Сокращение слов в тексте, наименованиях рисунков и схем не допускается, исключение составляют сокращения, содержащиеся в спецификации и установленные Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

Требования к качеству лекарственного препарата излагаются в повелительной форме, а методики испытаний – в форме третьего лица множественного числа.

В тексте не допускается:

применение оборотов разговорной речи;

применение для одного и того же понятия различных терминов, близких по смыслу (синонимов), а также иностранных слов и терминов при наличии равнозначных слов и терминов в русском языке;

сокращение обозначений единиц измерения, если они употребляются без цифр;

замена слов буквенными обозначениями (за исключением таблиц и формул);

применение математических знаков без цифр.

Текст нормативного документа по качеству лекарственного препарата должен быть оформлен следующим образом:

односторонняя печать;

размеры полей: левое – 30 мм, правое – 15 мм, верхнее и нижнее – 20 мм;

абзацный отступ – 12,5 мм;

шрифт Times New Roman, размер 14 (для номера нормативного документа по качеству – 16);

заголовки и наименование лекарственного препарата начинаются с прописной буквы и выделяются полужирным шрифтом;

основной текст печатается через 1,5 междустрочного интервала, текст в спецификации и примечаниях – через 1 междустрочный интервал, текст в заголовках – через 1 междустрочный интервал;

страницы нормативного документа по качеству должны быть пронумерованы. При этом на первой странице номер не проставляется;

рисунки, схемы, диаграммы, графики, спектры и хроматограммы могут быть представлены на отдельных страницах или приведены в тексте нормативного документа по качеству.

Включение разделов «хранение», «срок годности» в проект нормативного документа по качеству не требуется.

Раздел «упаковка» проекта нормативного документа по качеству должен содержать фразу «В соответствии с пунктом 8 Заявления о государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации), условной государственной регистрации (подтверждении условной государственной регистрации) лекарственного препарата с учетом, вносимых по данному разделу изменений (при наличии)». Указание дополнительных сведений в данном разделе не требуется.

Раздел «маркировка» проекта нормативного документа по качеству должен содержать фразу «В соответствии с представленными макетами упаковки». Указание дополнительных сведений в данном разделе не требуется.

В отношении документа по контролю качества нерасфасованной или промежуточной продукции зарубежного производства, представляемого в случае размещения заказа на промышленное производство лекарственного препарата у зарубежного производителя, применимы требования, предъявляемые к проекту нормативного документа по качеству, за исключением требований к его оформлению. Кроме того, если применимо, документ по контролю качества зарубежного производителя должен соответствовать разделу 3.2.P.5 модуля 3 перечня документов в модулях регистрационного досье лекарственного препарата приложения № 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств;

2.25. копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного препарата, представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны быть разработаны в соответствии с требованиями раздела #5.3.2 «Валидация аналитических методик и испытаний» Государственной фармакопеи Республики Беларусь и (или) в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической Комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 и (или) руководством Международной конференции по гармонизации (ICH). Отчеты по валидации должны включать описание валидируемых методик или однозначные ссылки на них, а также включать (или к отчетам прилагаются) образцы графической информации (спектры, рисунки, хроматограммы, фотографии и др.). В случае более широкого спектра экспериментов и испытаний, чем предусмотрено методикой, включенной в нормативный документ по качеству, должно быть приведено полное описание соответствующих экспериментов, испытаний и полученных для них результатов. Не допускается представление отчета по валидации в виде краткого резюме проведенных испытаний. Значения параметров пригодности (число теоретических тарелок, разрешение и т.д.), полученные в ходе валидации методик, должны быть соизмеримы с критериями пригодности, приведенными в проекте нормативного документа по качеству.

Копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного препарата должны быть дополнены сведениями о трансфере (передаче) методик испытаний, включающими сравнительный анализ результатов, полученных в передающей и принимающей лабораториях, в случаях размещения заказа отечественным держателем регистрационного удостоверения (производителем) на выполнение одной или нескольких стадий технологического процесса производства лекарственного препарата за пределами Республики Беларусь;

2.26. копии документов, подтверждающих качество одной серии лекарственного препарата, фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), должны сопровождаться переводом на белорусский или русский язык.

Документ, подтверждающий качество одной серии лекарственного препарата должен включать название производителя лекарственного препарата, страны производителя,

товарный знак (при наличии), наименование лекарственного препарата, вид лекарственной формы, размер и тип упаковки, дозировку или активность (для одно- и двухкомпонентных лекарственных препаратов), номер серии, дату производства и дату окончания срока годности, показатели качества и установленные для них нормы, ссылки на аналитические методы, результаты испытаний, дату подписания и подпись уполномоченного лица, выдавшего разрешение на выпуск серии, должность, подтверждение того, что серия лекарственного препарата произведена в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики и регистрационным досье.

Показатели качества и установленные для них нормы, включенные в документ, подтверждающий качество одной серии лекарственного препарата, должны соответствовать указанным в спецификации на выпуск проекта нормативного документа по качеству.

Для иммунологических лекарственных препаратов (вакцин, анатоксинов, токсинов, сывороток, иммуноглобулинов) производителем представляется документ подтверждающий качество одной серии, включая сводный протокол на серию (партию) иммунологического лекарственного препарата в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения.

Документ, подтверждающий качество одной серии фармацевтической субстанции должен включать название производителя фармацевтической субстанции, страны производителя, товарный знак (при наличии), наименование фармацевтической субстанции, информацию о производственной площадке, номер серии, дату производства и дату окончания срока годности (дата повторных испытаний), показатели качества и установленные для них нормы, ссылки на аналитические методы, результаты испытаний, дату подписания и подпись уполномоченного лица, выдавшего разрешение на выпуск серии, должность.

Документы, подтверждающие качество одной серии фармацевтической субстанции оформляются производителем фармацевтической субстанции и производителем лекарственного препарата (результаты входного контроля). В случае представления сертификата качества фармацевтической субстанции, оформленного поставщиком, указываются сведения о производителе фармацевтической субстанции.

Документ, подтверждающий качество одной серии вспомогательного вещества должен включать название производителя вспомогательного вещества, страны производителя, товарный знак (при наличии), наименование вспомогательного вещества, информацию о производственной площадке, номер серии, дату производства и дату окончания срока годности или повторного испытания, показатели качества и установленные для них нормы, ссылки на аналитические методы, результаты испытаний. Допускается указание дополнительных сведений.

Документ, подтверждающий качество одной серии вспомогательного вещества оформляется производителем вспомогательного вещества и производителем лекарственного препарата (результаты входного контроля).

В случае представления сертификата качества вспомогательного вещества, оформленного поставщиком, указываются сведения о производителе вспомогательного вещества;

2.27. копии документов, подтверждающих качество стандартных образцов, используемых при контроле качества лекарственного средства, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны содержать наименование стандартного образца, наименование производителя стандартного образца, номер серии, общее описание, область применения, сертифицированные (аттестованные) значения свойств, каждое из которых сопровождается указанием неопределенности, метод, используемый для получения значений свойства, срок годности, условия хранения.

В документе, подтверждающем качество вторичного стандартного образца, должна быть отражена их прослеживаемость до первичного стандартного образца.

При использовании фармакопейных стандартных образцов для цели, отличной от предписанного применения, должен быть представлен документ, доказывающий его пригодность для иной цели.

2.28. копии документов по контролю качества материалов первичной упаковки (компонентов первичной упаковки) и копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) лекарственного препарата пригодны к использованию для упаковки лекарственного препарата, представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны включать:

2.28.1. описание системы упаковки или укупорки (компонентов первичной упаковки), в том числе описание материалов, из которых изготовлен каждый компонент первичной упаковки;

2.28.2. спецификации на материалы первичной упаковки. Спецификации упаковочных материалов должны включать, если применимо, описание, требования к размерам, чертежи, данные и характеристики, определяемые лекарственной формой. При указании в спецификации нефармакопейных методов (методик) приводится информация об их использовании;

2.28.3. копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) лекарственного препарата пригодны к использованию для упаковки лекарственных препаратов (сертификаты соответствия, регистрационные удостоверения, протоколы санитарно-гигиенических испытаний, протоколы испытаний в соответствии с фармакопейными требованиями и др., в зависимости от того, что применимо). Для лекарственных препаратов для приема внутрь и наружного применения допускается представление документов, подтверждающих возможность использования материалов первичной упаковки в пищевой промышленности. Для лекарственных препаратов для наружного применения допускается предоставление документов, подтверждающих возможность использования материалов первичной упаковки в производстве косметических средств;

2.29. копии документов, подтверждающих качество одной серии материалов первичной упаковки лекарственного препарата (компонентов первичной упаковки), представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата, оформленные производителем материала первичной упаковки (компонентов первичной упаковки) и производителем лекарственного препарата (результаты входного контроля), должны быть заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем);

2.30. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного препарата (план, отчет, таблицы с результатами исследований) представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны содержать:

2.30.1. сведения о масштабе серий, на которых проводились исследования (опытно-промышленные, промышленные или иные), размере этих серий, видах проведенных испытаний (долгосрочные, ускоренные, промежуточные), информацию о производственных площадках, условиях, при которых проводились исследования (температура, относительная влажность и др.), составе лекарственного препарата, производителе (производителях) фармацевтической (фармацевтических) субстанции (субстанций), обоснование спецификации для исследования стабильности, сведения о системе упаковки лекарственного препарата (первичной, вторичной, промежуточной – при наличии), о методиках, использованных при изучении стабильности, заключение

об установлении срока годности лекарственного препарата. Представленные данные должны соответствовать другим разделам регистрационного досье;

2.30.2. таблицы с результатами исследований стабильности лекарственного препарата должны содержать информацию о показателях качества, которые контролировались в процессе исследования стабильности и установленных нормах, указания о периодичности контроля, результаты исследований стабильности. Информация о результатах исследований должна позволять оценить тенденции стабильности лекарственного препарата. Таблицы с результатами должны быть подписаны исполнителями и руководителем, а также заверены печатью организации, где они проводились.

Данные исследований стабильности должны быть представлены для всех заявленных дозировок, фасовок лекарственного препарата и во всех заявленных системах упаковки. Результаты исследования фотостабильности и стресс-испытаний представляются в зависимости от физико-химических свойств ингредиентов, входящих в состав лекарственного препарата (если применимо). В случае использования матричного метода (матричного планирования) и метода выбора крайних вариантов (брекетинга) должна быть обоснована и подтверждена возможность их использования.

Описание системы упаковки лекарственного препарата в представленных документах по исследованию стабильности должна совпадать с предложенной для хранения, а методики испытаний лекарственного препарата, использованные при исследованиях стабильности, должны быть валидированными, позволяющими оценить стабильность лекарственного препарата и соответствовать методикам, приведенным в проекте нормативного документа по качеству.

Для лекарственных препаратов в многодозовых контейнерах, в случае необходимости, дополнительно должна быть оценена стабильность после первого вскрытия упаковки, а также представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных антимикробных консервантов. Для лекарственных препаратов, требующих приготовления перед применением (растворения, разведения и др.), должна быть оценена стабильность готового к применению лекарственного препарата (например, приготовленной суспензии, раствора после разведения и в ходе введения, совместимость с медицинскими изделиями, предназначенными для введения и т.д.).

Документы по исследованию стабильности лекарственного препарата должны подтверждать, что они проводились в соответствии с Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденными Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69, главой 8 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 или руководствами Международной конференции по гармонизации (ICH);

2.31. копии отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства (за исключением воспроизведенных лекарственных препаратов) должны быть заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата на электронном носителе на белорусском, русском или английском языках.

Отчет о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства включает разделы по перечню согласно приложению 3.

Краткое описание проведенных доклинических (неклинических) исследований лекарственного средства, прилагаемое к отчету о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства, составленное на иностранном языке, должно быть представлено на бумажном носителе, заверено держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

В случае отсутствия возможности заполнения в отчете о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства какого-либо раздела (подраздела)

представляется обоснование со ссылками на нормативные правовые акты или на публикации в рецензируемых научных медицинских изданиях.

Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственных средств должны содержать сведения, подтверждающие соответствие проведенных доклинических (неклинических) исследований требованиям Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81.

Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях оригинальных лекарственных препаратов представляются в соответствии с требованиями к документам регистрационного досье, приведенным в модуле 4, приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях безопасности лекарственных средств должны подтверждать, что доклинические (неклинические) исследования проведены в соответствии с Руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202.

Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях безопасности биотехнологических лекарственных средств должны подтверждать, что доклинические (неклинические) исследования проведены в соответствии с требованиями глав 5.3 и 5.4 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89;

2.32. копии отчетов о проведенных в соответствии с Надлежащей клинической практикой клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата (далее, если не установлено иное, – клинические исследования) I–III фаз (этапов) для оригинальных лекарственных препаратов – при государственной регистрации; I, II фаз (этапов) для оригинальных лекарственных препаратов – при условной государственной регистрации, заверенные держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), представляются на электронном носителе на белорусском, русском или английском языках.

Раздел отчета о проведенных клинических исследованиях, содержащий краткое описание клинического исследования (далее – синопсис), составленный на иностранном языке, должен быть представлен на бумажном носителе, заверен держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

Копии отчетов о проведенных клинических исследованиях должны быть представлены в соответствии с требованиями к документам регистрационного досье, приведенным в модуле 5, приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств, при этом виды и цели клинических исследований определяются в соответствии с Руководством по общим вопросам клинических исследований (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11).

Структура и содержание отчета о проведенных клинических исследованиях должны соответствовать требованиям, изложенным в приложении № 1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.

Копии отчетов о клинических исследованиях для биологического лекарственного препарата должны быть представлены в соответствии с пунктом 12 специальных требований к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств и содержать сведения, подтверждающие соответствие требованиям Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза,

утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

Копии отчетов о клинических исследованиях для радиофармацевтического лекарственного препарата должны быть представлены в соответствии с пунктом 13 специальных требований к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Копии отчетов о клинических исследованиях для оригинального комбинированного лекарственного препарата должны содержать сведения, подтверждающие, что указанные исследования проведены в соответствии с Руководством по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 2 сентября 2019 г. № 25).

Копии отчетов о клинических исследованиях для лекарственных растительных препаратов должны быть представлены в соответствии с пунктом 15 специальных требований к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Копии отчетов о клинических исследованиях для гомеопатического лекарственного препарата с заявленными показаниями к медицинскому применению должны быть представлены в соответствии с пунктом 14 специальных требований к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств;

2.33. копии отчетов об исследовании (испытании) биоэквивалентности (биодоступности) в соответствии с Надлежащей клинической практикой и отчетов о биофармацевтических исследованиях для воспроизведенных лекарственных препаратов, гибридных лекарственных препаратов представляются при государственной регистрации лекарственного препарата (не представляется для лекарственного препарата из лекарственного растительного сырья). Указанные копии отчетов заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и представляются на электронном носителе на белорусском, русском или английском языках.

Разделы отчета о проведенных клинических исследованиях, содержащие краткое описание исследования (испытания) биоэквивалентности (биодоступности) (синопсис) и краткое описание биофармацевтического исследования, составленные на иностранном языке, должны быть представлены на бумажном носителе, заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и сопровождаться переводами на белорусский или русский язык, заверенными держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

Копии отчетов о проведенных исследованиях (испытаниях) биоэквивалентности (биодоступности) и биофармацевтических исследованиях (исследованиях *in vitro* (включая тест сравнительной кинетики растворения), исследованиях, устанавливающих корреляцию результатов, полученных в условиях *in vitro* и *in vivo*) должны подтверждать, что указанные исследования проводились в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 (далее – Правила проведения исследований биоэквивалентности).

Копия отчета об исследовании (испытании) биоэквивалентности (биодоступности) должна соответствовать приложению № 7 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности.

Копия отчета об исследованиях (испытаниях) биоэквивалентности для воспроизведенных или гибридных лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением должна содержать сведения, подтверждающие соответствие Правилам проведения исследований биоэквивалентности.

Копия отчета об исследованиях (испытаниях) биоэквивалентности для воспроизведенного комбинированного лекарственного препарата должна содержать сведения, подтверждающие соответствие Руководству по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 2 сентября 2019 г. № 25);

2.34. копии отчетов о проведенных в соответствии с Надлежащей клинической практикой сравнительных фармакокинетических и (или) сравнительных фармакодинамических и (или) сравнительных клинических исследованиях (испытаниях) и отчетов о биофармацевтических исследованиях для воспроизведенных лекарственных препаратов, гибридных лекарственных препаратов представляются при государственной регистрации лекарственного препарата (если не применимо исследование (испытание) биоэквивалентности (биодоступности). Указанные копии отчетов должны быть заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и представляются на электронном носителе на белорусском, русском или английском языках.

Синописис и краткое описание биофармацевтического исследования (разделы указанных отчетов), составленные на иностранном языке, должны быть представлены на бумажном носителе, заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и сопровождаться переводами на белорусский или русский язык, заверенными держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

Копия отчета о проведенных фармакодинамических или клинических исследованиях должна содержать сведения, подтверждающие проведение исследований в соответствии с приложениями № 2 или № 3 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности. Указанный отчет оформляется в соответствии с приложением № 1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.

Для гибридных лекарственных препаратов представляются копии отчетов в соответствии с пунктом 7 специальных требований к модулям регистрационного досье лекарственного препарата приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Для липосомальных лекарственных препаратов для внутривенного введения представляются копии отчетов в соответствии с Руководством по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности липосомальных лекарственных препаратов для внутривенного введения, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 15 сентября 2020 г. № 111.

Для блок-сополимерных мицеллярных лекарственных препаратов представляются копии отчетов в соответствии с приложением № 1 к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 15 сентября 2020 г. № 15 «О руководствах по оценке качества и исследованию биоэквивалентности отдельных групп лекарственных препаратов».

Для лекарственных препаратов для парентерального введения, покрытых оболочкой из наночастиц, и лекарственных препаратов на основе коллоидного железа для внутривенного введения представляются копии отчетов в соответствии с приложением № 2 к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 15 сентября 2020 г. № 15 «О руководствах по оценке качества и исследованию биоэквивалентности отдельных групп лекарственных препаратов».

Для лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов представляются копии отчетов в соответствии с Руководством по подготовке клинической документации (проведению клинических исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 января 2020 г. № 1).

Для лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, действующее вещество которых зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения, представляются копии отчетов в соответствии с требованиями Правил проведения исследований биоэквивалентности.

Для кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения представляются копии отчетов в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности;

2.35. копии отчетов о сравнительных доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства и о проведенных в соответствии с Надлежащей клинической практикой сравнительных клинических исследованиях или испытаниях (фармакокинетических (фармакодинамических) исследованиях или испытаниях иммуногенности) по подтверждению сопоставимости с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом представляются при государственной регистрации биоаналогичного лекарственного препарата на электронном носителе на белорусском, русском или английском языках и заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем). Указанные отчеты должны содержать сведения, подтверждающие проведение исследований в соответствии с пунктом 10 специальных требований к модулям регистрационного досье лекарственного препарата приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств и Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.

Краткое описание доклинического (неклинического) исследования лекарственного средства и синопсис (разделы отчетов), составленные на иностранном языке, должны быть представлены на бумажном носителе, заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и сопровождаться переводами на белорусский или русский язык, заверенными держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем);

2.36. обзоры доклинических и клинических данных, информация об опыте применения лекарственного препарата (научные статьи, монографии, публикации, клинические протоколы, методические руководства) представляются при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата, при подтверждении государственной регистрации (не представляется для лекарственного препарата из лекарственного растительного сырья) на электронном носителе на белорусском, русском или английском языках. Обзоры доклинических и клинических данных, составленные на иностранном языке, должны сопровождаться переводами на белорусский или русский язык, заверенными держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

Для оригинальных лекарственных препаратов представляются обзоры доклинических и клинических данных с приложением резюме по доклиническим (неклиническим) исследованиям и резюме клинических данных в соответствии с пунктом 2 Требований к документам регистрационного досье, приведенным в модуле 2, приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Для лекарственного препарата, действующее вещество которого хорошо изучено в медицинской практике (признаны его эффективность и приемлемый уровень безопасности, подтвержденные опубликованными в рецензируемых научных медицинских изданиях материалами клинических и эпидемиологических испытаний, а первое применение его в Республике Беларусь было более чем 12 лет назад), представляются обзоры доклинических и клинических данных с подробной информацией из рецензируемой научной библиографии, в которой отражены опыт применения и результаты оценки эффективности, безопасности, соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. К лекарственным препаратам, действующее вещество которых хорошо изучено в медицинской практике, относятся лекарственные препараты из сырья природного происхождения, витамины и витаминно-минеральные комплексы, растворы антисептиков, вода для инъекций, адсорбенты, карминативные лекарственные препараты, лекарственные препараты из группы раздражающих и обволакивающих средств.

Для гомеопатического лекарственного препарата без заявленных показаний к медицинскому применению представляются обзоры доклинических и клинических данных, при этом должны соблюдаться условия, указанные в пункте 14 специальных требований к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств;

2.37. копия мастер-файла системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (или краткая характеристика системы фармаконадзора при наличии

у республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» действующей версии мастер-файла системы фармаконадзора) представляется при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата на электронном носителе на белорусском, русском или английском языках и должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

Копия мастер-файла системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявление о государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата.

Краткая характеристика системы фармаконадзора, составленная на иностранном языке, должна быть представлена на бумажном носителе, заверена держателем регистрационного удостоверения и сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения.

Указанные документы должны соответствовать требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 (далее – Правила надлежащей практики фармаконадзора);

2.38. план управления рисками лекарственного препарата представляется при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата, заверенный держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) на электронном носителе на белорусском, русском или английском языках.

Указанный документ должен соответствовать требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора.

Часть плана управления рисками лекарственного препарата, содержащая резюме, и материалы приложения по дополнительным мерам минимизации риска, составленные на иностранном языке, должны быть представлены на бумажном носителе, заверены держателем регистрационного удостоверения и сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения;

2.39. копия периодического обновляемого отчета о безопасности лекарственного препарата представляется при подтверждении государственной регистрации, подтверждении условной государственной регистрации лекарственного препарата (не представляется для лекарственного препарата из лекарственного растительного сырья) на электронном носителе на белорусском, русском или английском языках и заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем). Разделы периодического обновляемого отчета о безопасности лекарственного препарата, включающие краткое изложение (резюме) периодического обновляемого отчета о безопасности, интегрированный анализ соотношения «польза – риск» по одобренным показаниям к медицинскому применению и заключение периодического обновляемого отчета о безопасности, составленные на иностранном языке, должны быть представлены на бумажном носителе, заверены держателем регистрационного удостоверения и сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения.

Указанный документ должен соответствовать требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора;

2.40. обоснование держателя регистрационного удостоверения о соответствии лекарственного препарата требованиям к применению процедуры условной государственной регистрации представляется при условной государственной регистрации лекарственного препарата и должно содержать:

обзор методов оказания медицинской помощи для лечения, медицинской профилактики или диагностики заболевания, для которого предназначен лекарственный препарат, с количественной оценкой неудовлетворенной медицинской потребности;

результаты выполненных клинических исследований лекарственного препарата, информацию о проводимых клинических исследованиях с оценкой возможности их завершения и получения полных клинических данных о лекарственном препарате;

оценку пользы для пациентов в случае применения лекарственного препарата с указанием степени удовлетворения неудовлетворенной медицинской потребности;

оценку рисков для пациентов, связанных с отсутствием полных клинических данных о лекарственном препарате;

оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата, подтверждающую, что польза для пациента или здоровья населения вследствие условной государственной регистрации и доступности лекарственного препарата превышает риск, связанный с отсутствием полных клинических данных о лекарственном препарате;

2.41. копия отчета с представлением документального подтверждения о выполнении обязательств, установленных при условной государственной регистрации, представляется при подтверждении условной государственной регистрации, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и включает:

хронологический перечень обязательств, установленных при условной государственной регистрации, результаты их выполнения или имеющиеся данные о ходе их выполнения;

оценку соотношения «польза – риск» лекарственного препарата на основании данных, полученных при выполнении установленных обязательств, а также данных о безопасности и эффективности после условной государственной регистрации;

новые доклинические или фармацевтические данные (в случае их появления);

промежуточный отчет о клиническом исследовании лекарственного препарата;

заключительный отчет о клиническом исследовании необходимо представить в соответствии с приложением 1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79;

2.42. декларация производителя, содержащая данные по оценке риска для окружающей среды в отношении лекарственных препаратов, которые содержат генетически модифицированные составляющие, представляется при государственной регистрации, условной государственной регистрации лекарственного препарата и должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем). Документ, составленный на иностранном языке, должен сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

3. Документы, составляющие регистрационное досье, представляемые для государственной регистрации фармацевтической субстанции:

3.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.1 «Государственная регистрация и получение регистрационного удостоверения на лекарственный препарат или фармацевтическую субстанцию»;

3.2. сведения о разработке, представляемые при регистрации новой фармацевтической субстанции или фармацевтической субстанции для производства биологических лекарственных препаратов заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны содержать информацию о фармацевтической субстанции, по полноте и объему соответствующую информации о фармацевтической субстанции, представляемой в фармацевтической разработке лекарственного препарата, а также сведения о самом лекарственном препарате, планируемом для производства с использованием данной фармацевтической субстанции (сведения о составе, разработке лекарственной формы и процесса производства, физико-химических и биологических свойствах);

3.3. копии отчетов о физико-химических и биологических испытаниях по подтверждению сопоставимости с оригинальным (референтным) лекарственным средством представляются при государственной регистрации фармацевтической субстанции, используемой для производства биоаналогичного лекарственного препарата, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем

регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны соответствовать требованиям подпункта 2.21 пункта 2 настоящей Инструкции;

3.4. копии документов производителя, включающие описание процесса производства фармацевтической субстанции, краткую схему производства (синтеза), информацию о размере промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, план валидации процесса производства и гарантийное обязательство о предоставлении отчета по валидации процесса производства или отчет по валидации процесса производства, отчет по валидации методик контроля качества или СЕР-сертификат (при его наличии). Указанные копии документов представляются при государственной регистрации фармацевтических субстанций отечественного производства, должны быть заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и соответствовать требованиям подпункта 2.15 пункта 2 настоящей Инструкции.

Копии документов, включающие план валидации процесса производства и гарантийное обязательство о предоставлении отчета по валидации процесса производства должны содержать сведения, подтверждающие, что валидация процесса производства будет выполнена на первых трех промышленных сериях;

3.5. копии документов производителя, включающие описание процесса производства фармацевтической субстанции, краткую схему производства (синтеза), информацию о размере промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию о валидации процесса производства, отчет по валидации методик контроля качества или СЕР-сертификат (при его наличии), представляются при государственной регистрации фармацевтических субстанций зарубежного производства, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны соответствовать требованиям подпункта 2.15 пункта 2 настоящей Инструкции.

Копия документа, включающего декларацию о валидации процесса производства, в случае государственной регистрации фармацевтической субстанции зарубежного производства по заявлению юридического лица Республики Беларусь, имеющего специальное разрешение (лицензию) на осуществление фармацевтической деятельности, должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и соответствовать требованиям подпункта 2.15 пункта 2 настоящей Инструкции.

Копия документа, включающего декларацию о валидации процесса производства, в случае государственной регистрации фармацевтической субстанции по заявлению зарубежного производителя должна сопровождаться сведениями о валидации процесса производства;

3.6. проект нормативного документа по качеству должен быть оформлен на белорусском или русском языке и включать следующие разделы: титульный лист, вводная часть, определение, спецификация, описание методик испытаний.

Титульный лист оформляется по форме согласно приложению 5.

В разделе «Вводная часть» указываются: наименование фармацевтической субстанции на белорусском или русском, латинском и английском языках, структурная и эмпирическая формулы, молекулярная масса, а также информация о предназначении фармацевтической субстанции (для производства каких лекарственных препаратов она используется, например, для лекарственных препаратов для наружного применения, для парентеральных лекарственных препаратов и др.).

В разделе «Определение» указывается химическое название фармацевтической субстанции и при необходимости информация о наличии вспомогательных веществ (например, стабилизаторов). Для субстанций растительного происхождения (например, сухие экстракты, эфирные масла и др.) указываются название и используемую часть производящего растения.

Раздел «Спецификация» представляется в виде таблицы, состоящей из 3 граф: показатели качества, нормы (допустимые пределы), ссылки на методы испытаний.

Наименования показателей качества в спецификации, их последовательность указываются в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь. Показатели качества и нормы (допустимые пределы) указываются в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей Государственной фармакопеи Республики Беларусь, а при отсутствии в ней – в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) Европейской фармакопеи, Фармакопеи Евразийского экономического союза.

В разделе «Описание методик испытаний» методики испытаний показателей качества фармацевтической субстанции, указанных в спецификации (со ссылками на методы Государственной фармакопеи Республики Беларусь), приводятся в соответствии с принципами оформления общих и частных фармакопейных статей Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Раздел «Описание методик испытаний» включает подразделы: «описание (свойства)», «подлинность (идентификация)», «испытания», «количественное определение», «примеси».

При описании методик контроля качества после заголовка раздела указывают:

ссылку на раздел, общую или частную фармакопейную статью или страницу Государственной фармакопеи Республики Беларусь в соответствии с применяемым методом;

норму (допустимые пределы);
используемое оборудование (при необходимости);
перечень стандартных образцов и их квалификацию;
методики приготовления реактивов и (или) растворов, если они не описаны в Государственной фармакопее Республики Беларусь;
методику испытания.

При проведении испытаний методами, предусматривающими получение спектров, хроматограмм, электрофореграмм и т.п. их образцы прилагаются к проекту нормативного документа по качеству.

При наличии в Государственной фармакопее Республики Беларусь описания характеристик, применяемых при испытаниях реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов, их названия выделяются курсивом и обозначаются символом «Р». При отсутствии в Государственной фармакопее Республики Беларусь описания характеристик применяемых реактивов, стандартных растворов, буферных растворов и материалов необходимо указать их обозначения, квалификацию и (или) регламентирующие их качество документы производителя с указанием его наименования. Курсивом выделяются также наименования титрованных растворов, описанных в Государственной фармакопее Республики Беларусь, без указания символа «Р». При использовании в испытаниях стандартных образцов указывается их квалификация и наименование производителя или ссылка на соответствующую фармакопею.

Формулы расчета должны быть представлены в развернутой и сокращенной формах и сопровождаться пояснением указанных в них физических величин. Обозначения физических величин должны быть приведены в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Перенос части формулы расчета на другую строку не допускается.

Для измерения физических величин, указанных в нормативном документе по качеству, применяются единицы измерения, предусмотренные Международной системой единиц (СИ), и единицы измерения, используемые наравне с ними.

Требования предъявляемые для отдельных разделов нормативного документа по качеству:

в разделе «Описание (Свойства)» указывают следующие характеристики физического состояния фармацевтической субстанции: жидкость, микрокапсулы, гранулы, порошок (аморфный, мелкокристаллический, кристаллический) и цвет. Растворимость фармацевтической субстанции указывается в соответствии с терминами раздела 1.4 Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Для характеристики растворимости используют растворители, охватывающие широкую шкалу полярности, например: вода, спирт 96 %, ацетон, гексан.

Цвет описывается: белый, синий, зеленый, желтый, оранжевый, красный и т.п.. Допустимый диапазон цветности фармацевтических субстанций должен быть в пределах оттенков. При оттеночных цветах на первом месте указывают цвет, содержащийся в меньшей мере, преобладающий цвет указывают через дефис (например, «кристаллический порошок зеленого с коричневатым оттенком цвета или коричневатозеленого цвета»). Для слабоокрашенных образцов название цвета характеризуют суффиксом «-оват» или указывают «светло-». Например, «желтоватый» или «светложелтый».

Запах характеризуется терминами: «без запаха», «с характерным запахом», «со слабым запахом».

В необходимых случаях приводится информация о гигроскопичности, о возможных изменениях при хранении на воздухе, на свету (изменение цвета и т.п.);

раздел «Сопутствующие примеси» является обязательным для включения в нормативный документ по качеству, а случаи его невключения в нормативный документ по качеству должны обосновываться. Раздел «Сопутствующие примеси» включает определение содержания каждой специфицированной примеси, неспецифицированных примесей и суммы примесей. В разделе «Примеси» приводятся структурные формулы и химические названия специфицированных и других обнаруживаемых примесей. При использовании для этих целей хроматографических методов указывается вид сорбента, состав раствора подвижных фаз, количество испытуемого (вводимого или наносимого) вещества, количество стандартного образца, время хроматографирования, реактивы, применяемые для проявления, а также все другие условия, определяющие процесс хроматографирования. При использовании жидкостной или газовой хроматографий указываются относительные времена удерживания всех определяемых компонентов, пределы интегрирования. Приводится также методика проверки пригодности хроматографической системы;

раздел «Остаточные количества органических растворителей» включается в нормативный документ по качеству в соответствии с подходами, приведенными в общей фармакопейной статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь «5.4. Остаточные количества органических растворителей»;

в разделе «Микробиологическая чистота» указывается наличие (отсутствие) антимикробного действия, описание пробоподготовки образца с указанием количества образца и разбавителя (для каждого разведения). Если используют метод мембранной фильтрации, то указывается количество промывочной жидкости. Приводится краткое описание методики и условий посева на питательные среды;

в разделах «Аномальная токсичность», «Пирогенность». «Содержание веществ гистаминоподобного действия» указываются тест-дозы, способ введения, срок наблюдения;

в разделе «Бактериальные эндотоксины» указываются наличие (отсутствие) мешающих факторов, концентрация в исходном растворе (условия приготовления, если необходимо);

в разделе «Стерильность» приводится краткое описание методов (прямой посев или мембранная фильтрация);

в разделе «Количественное определение указываются: содержание в процентах в пересчете на безводное или сухое вещество или на вещество «как есть» или содержание в 1 миллиграмме субстанции, в микрограммах (мкг/мг) или активность 1 миллиграмма субстанции, в единицах действия (ЕД/мг) или в других единицах (АТЕ, МЕ, и другие) в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь; описание методики количественного определения субстанции.

Детальные требования и критерии, применимые к универсальным и специфическим испытаниям фармацевтических субстанций, излагаются в проекте нормативного документа по качеству в соответствии с приложением № 1 к Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, утвержденному Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151.

Текст нормативного документа по качеству должен быть кратким, без повторов и исключать возможность двоякого толкования. Сокращение слов в тексте, наименованиях

рисунков и схем не допускается, исключение составляют лишь сокращения, содержащиеся в спецификации и установленные Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

Требования к качеству фармацевтической субстанции излагаются в повелительной форме, а методики испытаний – в форме третьего лица множественного числа.

Если метод и (или) методика испытания, указанные в нормативном документе по качеству, описаны в общей фармакопейной статье Государственной фармакопеи Республики Беларусь или Фармакопеи Евразийского экономического союза указывается ссылка на источник без описания метода и (или) методики испытания с указанием пробоподготовки (при необходимости). При включении методик, описанных фармакопеями других государств, в нормативный документ по качеству включается полное описание используемых методик.

Термины, обозначения и определения должны соответствовать Государственной фармакопее Республики Беларусь. При использовании терминов и обозначений, которые установлены фармакопеями других государств и не являются общепризнанными, в тексте приводятся их определения.

В тексте не допускается:

- применение оборотов разговорной речи;
- применение для одного и того же понятия различных терминов, близких по смыслу (синонимов), иностранных слов и терминов при наличии равнозначных слов и терминов в русском языке;

- сокращение обозначений единиц измерения, если они употребляются без цифр;

- замена слов буквенными обозначениями (за исключением таблиц и формул);

- применение математических знаков без цифр.

Текст нормативного документа по качеству должен быть оформлен следующим образом:

- односторонняя печать;

- размеры полей: левое – 30 мм, правое – 15 мм, верхнее и нижнее – 20 мм;

- абзацный отступ – 12,5 мм;

- шрифт Times New Roman размера № 14 (для номера нормативного документа по качеству – 16);

- заголовки разделов и наименование фармацевтической субстанции начинаются с прописной буквы и выделяются полужирным шрифтом;

- основной текст печатается через 1,5 междустрочного интервала, текст в спецификации и примечаниях – через 1 междустрочный интервал, текст в заголовках – через 1 междустрочный интервал;

- страницы нормативного документа по качеству должны быть пронумерованы;

- рисунки, схемы, диаграммы, графики, спектры и хроматограммы выполняются на отдельных страницах или в тексте нормативного документа по качеству.

Включение разделов «хранение», «упаковка» и «срок годности или периода до повторного исследования», «маркировка» не требуется. Информация об условиях хранения, упаковке и сроке годности или периоде до повторного исследования фармацевтической субстанции приводится в заявлении о государственной регистрации;

3.7. копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии фармацевтической субстанции, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должна соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

3.8. копии документов, подтверждающих качество стандартных образцов, используемых при контроле качества фармацевтической субстанции, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны соответствовать требованиям подпункта 2.27 пункта 2 настоящей Инструкции;

3.9. копии документов по контролю качества материалов первичной упаковки (компонентов первичной упаковки) и документы, подтверждающие, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) пригодны к использованию для упаковки фармацевтических субстанций, заверяются держателем регистрационного

удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны соответствовать требованиям подпункта 2.17 пункта 2 настоящей Инструкции;

3.10. копии документов, подтверждающих качество одной серии материалов первичной упаковки (компонентов первичной упаковки) заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны соответствовать требованиям подпункта 2.29 пункта 2 настоящей Инструкции;

3.11. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности фармацевтической субстанции (план, отчет, таблицы с результатами исследований) заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), сопровождаются переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем), и должны соответствовать требованиям подпункта 2.18 пункта 2 настоящей Инструкции;

3.12. оригинал или копия документа, подтверждающего регистрацию фармацевтической субстанции в стране производителя в случае необходимости ее регистрации в соответствии с требованиями законодательства страны производства, представляется при государственной регистрации фармацевтических субстанций зарубежного производства с переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). Копия документа должна быть нотариально засвидетельствована. На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь;

3.13. копия лицензии, выданной уполномоченным органом страны производства и предоставляющей право на производство лекарственного средства, представляется при государственной регистрации фармацевтических субстанций зарубежного производства с переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). Копия лицензии должна быть нотариально засвидетельствована. На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь;

3.14. копия документа, удостоверяющего производство фармацевтической субстанции в условиях Надлежащей производственной практики, выданного уполномоченным органом страны производства фармацевтической субстанции (для каждого участника производства фармацевтической субстанции). При отсутствии в данном документе информации о дате проведения последнего инспектирования указанного производства срок его действия считается не более 3 лет с даты его выдачи. Представляется при государственной регистрации фармацевтических субстанций зарубежного производства. Документы должны сопровождаться переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). Копия документа должна быть нотариально засвидетельствована. На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь;

3.15. оригинал или копия документа, подтверждающего, что юридическое лицо Республики Беларусь, индивидуальный предприниматель, зарегистрированный в Республике Беларусь, иностранное юридическое лицо, иностранная организация, созданные в соответствии с законодательством иностранных государств, являются официальным представителем держателя регистрационного удостоверения на фармацевтическую субстанцию, представляется с переводом на белорусский или русский язык, заверенным держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем). Копия документа должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

4. Документы, составляющие регистрационное досье, для внесения изменений в регистрационное досье на лекарственное средство (за исключением лекарственных

препаратов, указанных в пункте 5 настоящей Инструкции) должны соответствовать следующим требованиям:

4.1. при внесении нового показания и (или) нового способа применения (введения) в ОХЛП, инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш):

4.1.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 мая 2022 г. № 42;

4.1.2. обоснование вносимого изменения с указанием разделов ОХЛП и инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), в которые вносятся изменения, представляется в виде таблицы «старая редакция и новая редакция»;

4.1.3. проект ОХЛП должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.1.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.1.5. копии отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства (при необходимости) и клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата по новому показанию к медицинскому применению или новому способу применения (введения) в соответствии с Надлежащей клинической практикой (за исключением воспроизведенного лекарственного препарата) заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.31 и 2.32 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.1.6. план управления рисками лекарственного препарата должен соответствовать требованиям подпункта 2.38 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.2. при исключении из ОХЛП, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), предусмотренного ранее показания к медицинскому применению и (или) способа применения (введения):

4.2.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.2.2. обоснование вносимого изменения с указанием разделов ОХЛП и инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), в которые вносятся изменения, представляется в виде таблицы «старая редакция и новая редакция»;

4.2.3. проект ОХЛП должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.2.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.2.5. документ производителя, подтверждающий необходимость исключения предусмотренного ранее показания к медицинскому применению и (или) способа применения (введения), должен содержать информацию о причинах внесения изменений: выявленные нежелательные реакции, результаты медицинского применения и (или) клинических исследований, решение уполномоченного органа страны производителя или страны держателя регистрационного удостоверения об исключении из ОХЛП или инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) каких-либо показаний к медицинскому применению, способа применения (введения), заявленных ранее, иные сведения о лекарственном препарате;

4.3. при внесении изменений в разделы ОХЛП, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), в том числе в фармакологические и клинические разделы:

4.3.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.3.2. обоснование вносимого изменения с указанием разделов ОХЛП и листка-вкладыша, в которые вносятся изменения, представляется в виде таблицы «старая редакция и новая редакция»;

4.3.3. проект ОХЛП должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.3.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4. при внесении изменений в состав лекарственного средства (замена или введение дополнительного производителя фармацевтической субстанции, введение, исключение или замена вспомогательных веществ):

4.4.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.4.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.4.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.6. копии документов производителя, включающих описание процесса производства фармацевтической субстанции, краткую схему производства (синтеза), информацию о размере промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию о валидации процесса производства или СЕР-сертификат (при наличии) и отчет по валидации методик контроля качества, в случае замены или введения дополнительного производителя фармацевтической субстанции, входящей в состав лекарственного средства, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.15 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.7. копии документов по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.16 и 2.23 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.8. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности фармацевтической субстанции (план, отчет, таблицы с результатами исследований), в случае замены или введения дополнительного производителя фармацевтической субстанции, входящей в состав лекарственного средства, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.18 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.9. документ производителя, включающий сведения о составе лекарственного средства с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов) со ссылкой на документы по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, должен соответствовать требованиям подпункта 2.19 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.10. копии документов производителя, включающих описание нового процесса производства лекарственного средства, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии, отчет о проведении валидации процесса производства, в случае, если изменение состава влечет за собой изменение производственного процесса, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.22 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.11. проект о внесении изменений в нормативный документ по качеству, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, оформляется по форме согласно приложению 7.

В случае, если изменения суммарно затрагивают более половины текста нормативного документа по качеству или при наличии более трех изменений представляется нормативный документ по качеству в новой редакции;

4.4.12. копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.25 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.13. копии документов производителя, подтверждающих качество одной серии лекарственного средства и (или) вспомогательных веществ, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.14. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства (план, отчет, таблицы с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.18 и 2.30 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.4.15. копии отчетов о результатах сравнительного изучения биодоступности лекарственного препарата с новым и ранее зарегистрированным составом заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.33 или 2.34 пункта 2 настоящей Инструкции. При изменении ранее зарегистрированного состава, которое может повлиять на биодоступность, проводятся исследования биоэквивалентности *in vivo*, если не представлено иных обоснований;

4.5. при внесении изменений в раздел «Состав» регистрационного досье на лекарственный препарат (если изменения не затрагивают фактического состава лекарственного препарата):

4.5.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.5.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.5.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.5.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.5.5. документ производителя, включающий сведения о составе лекарственного препарата с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов),

со ссылкой на актуальные документы по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, должен соответствовать требованиям подпункта 2.19 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.5.6. проект о внесении изменений в нормативный документ по качеству, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, оформляется по форме согласно приложению 7.

В случае, если изменения затрагивают более половины текста нормативного документа по качеству или при наличии более трех изменений представляется нормативный документ по качеству в новой редакции;

4.5.7. копии документов производителя, подтверждающих качество одной серии лекарственного препарата, и (или) фармацевтической субстанции, и (или) вспомогательных веществ, если внесенные изменения затрагивают эти разделы регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.6. при внесении изменений в нормативный документ по качеству (в том числе, в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция) в случае изменения показателей качества, методов контроля, методик проведения испытаний:

4.6.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.6.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.6.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.6.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.6.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.6.6. проект о внесении изменений в нормативный документ по качеству оформляется по форме согласно приложению 7.

В случае, если изменения затрагивают более половины текста нормативного документа по качеству или при наличии более трех изменений представляется нормативный документ по качеству в новой редакции.

При внесении изменений в документ по контролю качества фармацевтической субстанции (в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция) требования к оформлению не предъявляются;

4.6.7. копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.15.7 и 2.25 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.6.8. копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должна соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.6.9. копии документов, подтверждающих качество стандартных образцов, используемых при контроле качества лекарственного средства (если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье), заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.27 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.7. при изменении срока годности лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция):

4.7.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.7.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.7.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.7.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.7.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) представляются на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, они должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.7.6. копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должна соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.7.7. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства (план, отчет, таблицы с результатами исследований) заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.18 и 2.30 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.8. при изменении условий хранения лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция):

4.8.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.8.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому

применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.8.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.8.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.8.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) представляются на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке и должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.8.6. копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должна соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.8.7. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства в новых условиях хранения (план, отчет, таблицы с результатами исследований), заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.18 и 2.30 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.9. при представлении актуализированного проекта нормативного документа по качеству (в том числе – в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция) в случае изменения показателей качества, методов контроля, методик проведения испытаний:

4.9.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.9.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.9.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.9.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.9.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) представляются на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.9.6. проект актуализированного нормативного документа по качеству должен соответствовать требованиям подпункта 2.24 пункта 2 и подпункта 3.6 пункта 3 настоящей Инструкции.

Для фармацевтической субстанции при внесении изменений в нормативный документ по качеству (в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция) требования к его оформлению не предъявляются;

4.9.7. копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.15.7 и 2.25 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.9.8. копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должна соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.9.9. копии документов, подтверждающих качество стандартных образцов, используемых при контроле качества лекарственного средства (если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье), заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.27 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.10. при изменении материала, вида первичной упаковки, комплектующих средств упаковки лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция), изменении упаковки нерасфасованной продукции (bulk product):

4.10.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.10.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.10.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.10.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.10.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) представляются на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.10.6. копии документов по контролю качества новых упаковочных материалов (новых комплектующих средств упаковки, новых компонентов первичной упаковки) и документы, подтверждающие, что новые материалы первичной упаковки (новые комплектующие средства упаковки, новые компоненты первичной упаковки) лекарственного средства и (или) нерасфасованной продукции (bulk product) пригодны для упаковки, контакта с лекарственными средствами, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.17 и 2.28 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.10.7. копии документов, подтверждающих качество одной серии новых материалов первичной упаковки (новых комплектующих средств упаковки, новых компонентов первичной упаковки), заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.29 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.10.8. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства и (или) нерасфасованной продукции (bulk product) в упаковке из нового материала или новом виде первичной упаковки (план, отчет, таблицы

с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.18 и 2.30 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.11. при внесении изменений в процесс производства лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция):

4.11.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.11.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция»;

4.11.3. копии отчетов о физико-химических и биологических исследованиях по подтверждению сопоставимости лекарственного препарата, произведенного с использованием нового и ранее утвержденного процессов производства – для биотехнологического лекарственного препарата, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и представляются в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89;

4.11.4. копии документов производителя, включающих описание нового процесса производства фармацевтической субстанции с обоснованием вносимых изменений, краткую схему производства, размер промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, отчет по валидации процесса производства или СЕР-сертификат (при наличии), если внесенные изменения затрагивают эти разделы регистрационного досье, – при внесении изменений в процесс производства фармацевтической субстанции отечественного или зарубежного производства, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 3.4 и 3.5 пункта 3 настоящей Инструкции;

4.11.5 копии документов производителя, включающих описание нового процесса производства фармацевтической субстанции с обоснованием вносимых изменений, краткую схему производства, размер промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию о валидации процесса производства или СЕР-сертификат (при наличии), если внесенные изменения затрагивают эти разделы регистрационного досье, – при внесении изменений в процесс производства фармацевтической субстанции, и наличии документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция, или при внесении изменений в процесс производства фармацевтической субстанции зарубежного производства, зарегистрированной по заявке юридического лица Республики Беларусь, имеющего специальное разрешение (лицензию) на осуществление фармацевтической деятельности, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.15 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.11.6. копии документов производителя, включающих новое описание процесса производства лекарственного средства, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.22 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.11.7. копия отчета по валидации нового процесса производства лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должна соответствовать требованиям подпункта 2.22 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.11.8. копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должна соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.11.9. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства, произведенного с использованием нового процесса производства (план, отчет, таблицы с результатами исследований), заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.18 и 2.30 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.11.10. копии отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) по подтверждению сопоставимости лекарственного препарата, произведенного с использованием нового и ранее утвержденного процессов производства (в случае отсутствия убедительных доказательств сопоставимости на основании отчетов о физико-химических и биологических исследованиях), – для биотехнологического лекарственного препарата, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и представляются в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89;

4.11.11. копии отчетов о результатах сравнительного изучения биодоступности лекарственного препарата, произведенного с использованием нового и ранее утвержденного процессов производства (за исключением биотехнологического лекарственного препарата), заверяются держателем (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.33 или 2.34 пункта 2 настоящей Инструкции. При изменении ранее утвержденного процесса производства, которое может повлиять на биодоступность, проводятся исследования биоэквивалентности *in vivo*, если не представлено иных обоснований;

4.11.12. план управления рисками лекарственного препарата для биотехнологического лекарственного препарата должен соответствовать требованиям подпункта 2.38 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.12. при внесении изменений в оформление макетов первичной, и (или) вторичной, и (или) промежуточной упаковок лекарственного препарата (при их наличии) либо введении дополнительных макетов первичной, и (или) вторичной, и (или) промежуточной упаковки с другим оформлением (при их наличии):

4.12.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.12.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция»;

4.12.3. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) лекарственного средства с новой маркировкой на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.13. при изменении количества доз в первичной, промежуточной или вторичной упаковках лекарственного препарата, либо количества лекарственного препарата в упаковке нерасфасованной продукции (*bulk product*), либо количества фармацевтической субстанции в упаковке фармацевтической субстанции:

4.13.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.13.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому

применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.13.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.13.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.13.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.13.6. проект о внесении изменений в нормативный документ по качеству, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, оформляется по форме согласно приложению 7.

В случае, если изменения суммарно затрагивают более половины текста нормативного документа по качеству или при наличии более трех изменений представляется нормативный документ по качеству в новой редакции;

4.13.7. копия документа производителя, подтверждающего качество одной серии лекарственного средства, заверяется держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должна соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.13.8. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства и (или) нерасфасованной продукции (bulk product) (план, отчет, таблицы с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.18 и 2.30 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.14. при изменении наименования лекарственного средства, наименования лекарственной формы, способа указания дозировки (для лекарственного препарата):

4.14.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.14.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.14.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.14.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) (лекарственного препарата), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.14.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.14.6. иные документы регистрационного досье, затрагивающие изменение наименования лекарственного средства, наименования лекарственной формы, способа указания дозировки (для лекарственного препарата), должны включать, в том числе проект о внесении изменений в нормативный документ по качеству по форме согласно приложению 7;

4.15. при реорганизации и (или) изменении наименования и (или) адреса без изменения фактического местонахождения производителя лекарственного средства, заявителя и (или) держателя регистрационного удостоверения, в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат:

4.15.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.15.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция»;

4.15.3. нотариально засвидетельствованная копия документа, подтверждающего, реорганизацию и (или) изменение наименования и (или) адреса без изменения фактического местонахождения производителя лекарственного средства, заявителя и (или) держателя регистрационного удостоверения. Документ, составленный на иностранном языке, должен сопровождаться переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь;

В случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат копия документа, подтверждающего реорганизацию и (или) изменение наименования и (или) адреса без изменения фактического местонахождения производителя фармацевтической субстанции, должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения (заявителем). Документ, составленный на иностранном языке, должен сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, верность перевода должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения (заявителем);

4.15.4. документы регистрационного досье, затрагивающие реорганизацию и (или) изменение наименования и (или) адреса без изменения фактического местонахождения производителя лекарственного средства, заявителя и (или) держателя регистрационного удостоверения, в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, должны включать проект изменений в нормативный документ по качеству;

4.16. при изменении производителя, страны производителя (замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства – для лекарственных препаратов, замена или добавление новой производственной площадки для части процессов производства – для фармацевтических субстанций) лекарственного средства, в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат:

4.16.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.16.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция»;

4.16.3. оригинал или копия документа, подтверждающего регистрацию лекарственного препарата в стране держателя регистрационного удостоверения (стране производителя) (регистрационное удостоверение либо сертификат фармацевтического продукта согласно формату, рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения), выданного уполномоченным органом страны держателя регистрационного удостоверения (страны производителя). В документе должна быть указана информация о новом производителе (новой производственной площадке), документы, выданные уполномоченным органом страны держателя регистрационного удостоверения (страны производителя), должны быть представлены в виде оригинала или

нотариально засвидетельствованной копии оригинала с переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь (для лекарственных препаратов зарубежного производства);

4.16.4. исключен;

4.16.5. копия лицензии, выданной уполномоченным органом страны производства и предоставляющей право на производство лекарственного средства должна быть нотариально засвидетельствована. Документ должен сопровождаться переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь (при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат или фармацевтическую субстанцию зарубежного производства);

4.16.6. копия действующего документа, удостоверяющего производство лекарственного препарата в условиях Надлежащей производственной практики, выданного уполномоченным органом страны производства лекарственного средства (для каждого участника производства лекарственного препарата) должна быть нотариально засвидетельствована. При отсутствии в данном документе информации о дате проведения последнего инспектирования указанного производства срок его действия считается не более 3 лет с даты его выдачи. Документ должен сопровождаться переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). На документе обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь (при внесении изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат или фармацевтическую субстанцию зарубежного производства);

При отсутствии копии действующего документа, удостоверяющего производство лекарственного препарата в условиях Надлежащей производственной практики, выданного уполномоченным органом страны производства лекарственного средства (для каждого участника производства лекарственного препарата), представляется распечатка графического изображения экрана (скриншот) интернет-страницы официального сайта регуляторного органа в глобальной компьютерной сети Интернет, содержащая информацию о действующем документе, удостоверяющем производство лекарственного препарата в условиях Надлежащей производственной практики, выданном уполномоченным органом страны производства лекарственного средства (для каждого участника производства лекарственного препарата). Распечатка графического изображения экрана (скриншот) интернет-страницы официального сайта регуляторного органа страны производства препарата в глобальной компьютерной сети Интернет должна сопровождаться переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). Срок изготовления распечатки не должен быть более 3 месяцев со дня представления документов;

4.16.7. исключен;

4.16.8. исключен;

4.16.9. исключен;

4.16.10. копии документов нового производителя, включающих описание процесса производства фармацевтической субстанции, краткую схему производства, размер промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию или отчет по валидации процесса производства (в зависимости от того, какой из документов должен представляться при регистрации лекарственных средств), CEP-сертификат (при наличии), если внесенные изменения затрагивают эти разделы регистрационного досье, – для фармацевтической субстанции, должны быть заверены держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и соответствовать требованиям подпунктов 3.4 и 3.5 пункта 3 настоящей Инструкции;

4.16.11. документ производителя, включающий сведения о составе лекарственного средства с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов), со ссылкой на документ по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, должен соответствовать требованиям подпункта 2.19 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.16.12. копии документов нового производителя, включающих описание процесса производства лекарственного средства, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.22 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.16.13. копии отчетов по валидации процесса производства лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.22 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.16.14. копии документов производителя, подтверждающих качество одной серии лекарственного средства, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.26 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.16.15. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства (план, отчет, таблицы с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.18 и 2.30 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.16.16. копии отчетов о результатах сравнительного изучения биодоступности лекарственного препарата, произведенного на новой и ранее утвержденной производственных площадках, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.33 или 2.34 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.17. при изменении заявителя лекарственного средства и (или) держателя регистрационного удостоверения:

4.17.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

4.17.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» (в случае, если вносимое изменение затрагивает ОХЛП и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), оформление изменений в данные документы в виде таблицы «старая редакция и новая редакция» является обязательным);

4.17.3. документ (документы), подтверждающий право быть держателем регистрационного удостоверения или заявителем (если держатель регистрационного удостоверения не осуществляет производство лекарственного препарата), – договоры, лицензионные соглашения, подтверждающие такое право, иные документы. Копии договоров, лицензионных соглашений должны быть заверены одной из сторон этих договоров, лицензионных соглашений. Договоры, лицензионные соглашения, составленные на иностранном языке, должны сопровождаться переводом на белорусский или русский язык, заверенным одной из сторон этих договоров, лицензионных соглашений. Иные документы (в том числе выписка из Торгового реестра страны держателя регистрационного удостоверения или заявителя, документ, подтверждающий, что заявитель входит в состав объединения, в которое также входит производитель лекарственного средства, годовой финансовый отчет держателя регистрационного

удостоверения или заявителя) представляются в виде оригиналов или нотариально засвидетельствованных копий иных документов. Иные документы, составленные на иностранном языке, должны сопровождаться переводом на белорусский или русский язык (верность перевода или подлинность подписи переводчика должна быть засвидетельствована нотариально). На документах обязательно наличие легализации или проставления апостиля, если иное не предусмотрено международными договорами Республики Беларусь;

4.17.4. исключен;

4.17.5. исключен;

4.17.6. проект ОХЛП должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье;

4.17.7. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.17.8. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

4.17.9. иные документы регистрационного досье, затрагивающие изменение заявителя лекарственного средства и (или) держателя регистрационного удостоверения, должны включать, в том числе проект изменений в нормативный документ по качеству по форме согласно приложению 7.

5. Документы, составляющие регистрационное досье, для внесения изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат отечественного производства должны соответствовать следующим требованиям:

5.1. при внесении изменений в состав лекарственного средства (замена или введение дополнительного производителя фармацевтической субстанции, введение, исключение или замена вспомогательных веществ):

5.1.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

5.1.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция»;

5.1.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.1.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.1.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.1.6. копии документов производителя, включающих описание процесса производства фармацевтической субстанции, краткую схему производства (синтеза), информацию о размере промышленной серии, методы подтверждения структуры, обоснование примесей, декларацию о валидации процесса производства или СЕР-сертификат (при наличии) и отчет по валидации методик контроля качества, в случае замены или введения дополнительного производителя фармацевтической субстанции, входящей в состав лекарственного средства, заверяются держателем регистрационного

удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.15 пункта 2 настоящей Инструкции.

В случае отсутствия фармакопейной статьи (монографии) на фармацевтическую субстанцию в Государственной фармакопее Республики Беларусь, Фармакопее Евразийского экономического союза, Европейской фармакопее, Британской фармакопее или Фармакопее США в документ производителя фармацевтической субстанции включается следующая информация:

- о краткой схеме синтеза (стадий производства);
- о валидации процесса производства фармацевтической субстанции (в виде декларации);
- о методах подтверждения структуры фармацевтической субстанции;
- об обоснованиях примесей фармацевтической субстанции;
- о подтверждении качества одной серии и результатах входного контроля одной серии фармацевтической субстанции производителя лекарственного препарата.

В случае наличия и при представлении СЕР-сертификата в документ производителя фармацевтической субстанции включается информация, подтверждающая качество одной серии и результаты входного контроля одной серии фармацевтической субстанции производителя лекарственного препарата.

В случае подтверждения в документе производителя фармацевтической субстанции соответствия качества фармацевтической субстанции требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь, Фармакопеи Евразийского экономического союза, Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи или Фармакопеи США в документ производителя фармацевтической субстанции включается следующая информация:

- о подтверждении качества одной серии;
- о валидации процесса производства фармацевтической субстанции (в виде декларации);
- об обоснованиях примесей фармацевтической субстанции;
- о подтверждении качества одной серии и результатах входного контроля одной серии фармацевтической субстанции производителя лекарственного препарата;

5.1.7. копии документов по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.16 и 2.23 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.1.8. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности фармацевтической субстанции (план, отчет, таблицы с результатами исследований), в случае замены или введения дополнительного производителя фармацевтической субстанции, входящей в состав лекарственного средства, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.18 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.1.9. документ производителя, включающий сведения о составе лекарственного средства с указанием количества всех ингредиентов, в том числе всех вспомогательных веществ на одну дозированную единицу (для дозированных лекарственных препаратов) или единицу массы либо объема (для недозированных лекарственных препаратов) со ссылкой на документы по контролю качества фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, должен соответствовать требованиям подпункта 2.19 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.1.10. копии документов производителя, включающих описание нового процесса производства лекарственного средства, контроля качества промежуточных продуктов, краткую схему производства, производственную формулу, объем промышленной серии, отчет о проведении валидации процесса производства, в случае, если изменение состава влечет за собой изменение производственного процесса, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.22 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.1.11. проект о внесении изменений в нормативный документ по качеству, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, оформляется по форме согласно приложению 7.

В случае если изменения суммарно затрагивают более половины текста нормативного документа по качеству или при наличии более трех изменений нормативный документ по качеству оформляется в новой редакции;

5.1.12. копии отчетов по валидации методик контроля качества лекарственного средства, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпункта 2.25 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.1.13. копии документов производителя, подтверждающих качество одной серии лекарственного средства и (или) вспомогательных веществ, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем);

5.1.14. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства (план, отчет, таблицы с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.18 и 2.30 пункта 2 настоящей Инструкции.

Результаты исследований стабильности лекарственного препарата представляются минимум за 3 месяца в условиях долгосрочных и ускоренных исследований для не менее 2 серий, объем которых не менее объема опытно-промышленной серии, и включают информацию, содержащую обязательства по продолжению долгосрочных исследований в течение всего предлагаемого срока годности и ускоренных исследований в течение 6 месяцев и обязательство по исследованию стабильности в условиях долгосрочных исследований первой промышленной серии, произведенной в соответствии с одобренным изменением. Информация должна содержать сведения о том, что в случае обнаружения проблем, связанных с обеспечением стабильности лекарственного препарата, будет немедленно проинформировано Министерство здравоохранения;

5.1.15. копии отчетов о результатах сравнительного изучения биодоступности лекарственного препарата с новым и ранее зарегистрированным составом заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.33 или 2.34 пункта 2 настоящей Инструкции.

В случае замены производителя фармацевтической субстанции копии отчетов о результатах сравнительного изучения биодоступности (исследованиях *in vitro*) должны включать результаты теста сравнительной кинетики растворения;

5.2. при изменении материала, вида первичной упаковки, комплектующих средств упаковки лекарственного средства (в том числе в случае наличия документов производителя фармацевтической субстанции в регистрационном досье на лекарственный препарат, в состав которого входит эта фармацевтическая субстанция):

5.2.1. заявление должно быть оформлено по форме согласно приложению 1 или приложению 2 к Регламенту административной процедуры, осуществляемой в отношении субъектов хозяйствования, по подпункту 9.4.3 «Внесение изменения в регистрационное досье»;

5.2.2. обоснование вносимого изменения должно содержать информацию о сути и целесообразности вносимого изменения. По инициативе заявителя допускается оформление вносимого изменения в виде таблицы «старая редакция и новая редакция»;

5.2.3. проект ОХЛП, если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.12 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.2.4. проект инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, должен соответствовать требованиям подпункта 2.13 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.2.5. макеты первичной и вторичной упаковок (промежуточной упаковки – при ее наличии) на белорусском или русском языке либо на иностранном языке со стикером на белорусском или русском языке, если внесенные изменения затрагивают этот раздел

регистрационного досье, должны соответствовать требованиям подпункта 2.14 пункта 2 настоящей Инструкции;

5.2.6. копии документов по контролю качества новых упаковочных материалов (новых комплектующих средств упаковки, новых компонентов первичной упаковки) и документы, подтверждающие, что новые материалы первичной упаковки (новые комплектующие средства упаковки, новые компоненты первичной упаковки) лекарственного средства пригодны для упаковки, контакта с лекарственными средствами, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем).

Документы должны включать описание системы упаковки или укупорки (компонентов первичной упаковки), в том числе описание материалов, из которых изготовлен каждый компонент первичной упаковки; спецификации на материалы первичной упаковки; копии документов, подтверждающих, что материалы первичной упаковки (компоненты первичной упаковки) лекарственного препарата пригодны к использованию для упаковки лекарственных препаратов. Для лекарственных препаратов для приема внутрь и наружного применения в документы включается информация, подтверждающая возможность использования заявленных материалов первичной упаковки для пищевых продуктов. Для лекарственных препаратов для наружного применения в документы включается информация, подтверждающая возможность использования материалов первичной упаковки для косметических средств;

5.2.7. копии документов, подтверждающих качество одной серии новых материалов первичной упаковки (новых комплектующих средств упаковки, новых компонентов первичной упаковки), заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем);

5.2.8. копии документов производителя, содержащих результаты исследования стабильности лекарственного средства в упаковке из нового материала или новом виде первичной упаковки (план, отчет, таблицы с результатами исследований), если внесенные изменения затрагивают этот раздел регистрационного досье, заверяются держателем регистрационного удостоверения (заявителем, производителем) и должны соответствовать требованиям подпунктов 2.18 и 2.30 пункта 2 настоящей Инструкции.

Результаты исследований стабильности лекарственного препарата представляются минимум за 3 месяца в условиях долгосрочных и ускоренных исследований для не менее 2 серий, объем которых не менее объема опытно-промышленной серии, и включают информацию, содержащую обязательства по продолжению долгосрочных исследований в течение всего предлагаемого срока годности и ускоренных исследований в течение 6 месяцев и обязательство по исследованию стабильности в условиях долгосрочных исследований первой промышленной серии, произведенной в соответствии с одобренным изменением. Информация должна содержать сведения о том, что в случае обнаружения проблем, связанных с обеспечением стабильности лекарственного препарата, будет немедленно проинформировано Министерство здравоохранения.

Приложение 1

исключено

Приложение 2

к Инструкции о требованиях
к документам, составляющим
регистрационное досье

Форма

ГРИФ СОГЛАСОВАНИЯ

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КАЧЕСТВУ

Наименование лекарственного препарата, лекарственная форма, дозировка:

(международное непатентованное наименование (при его отсутствии – общепринятое (группировочное) наименование, латинское название производящего растения для лекарственных растительных препаратов, представляющих собой фасованное лекарственное растительное сырье*)

Держатель регистрационного удостоверения (заявитель): _____
(наименование и страна)

Производитель, осуществляющий производство готовой лекарственной формы:

(наименование и страна)

Производитель, осуществляющий фасовку и (или) упаковку:

(наименование и страна)

Производитель, осуществляющий контроль качества:

(наименование и страна)

Производитель, осуществляющий выдачу разрешения на выпуск:

(наименование и страна)

* Для лекарственного растительного препарата (измельченное или цельное расфасованное сырье, брикеты, сборы, фильтр-пакеты и др.) наименование лекарственного растительного сырья указывают на белорусском или русском и на латинском языках.

В наименовании лекарственного растительного сырья на первом месте указывают название производящего растения в родительном падеже, на втором – сырьевую часть растения, в именительном падеже множественного числа (за исключением «кора», «травы»), а в качестве дополнительного элемента признак его измельченности, фасовки.

Пример: Липы цветки, цельные (или измельченные), 50 г.

Липы цветки, порошок крупный 1,2 г. в фильтр-пакетах № 20.

В наименовании сборов на первом месте указывают торговое наименование в именительном падеже, далее указываются лекарственная форма (сбор) и фасовка (масса упаковки или количество доз в упаковке).

Пример: Желудочный сбор № 3, сбор 50 г.

Приложение 3

к Инструкции о требованиях
к документам, составляющим
регистрационное досье

ПЕРЕЧЕНЬ

разделов отчета о доклинических (неклинических) исследованиях лекарственного средства

1. Фармакология
 - 1.1. Первичная фармакодинамика
 - 1.2. Вторичная фармакодинамика
 - 1.3. Фармакологическая безопасность
 - 1.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия
2. Фармакокинетика
 - 2.1. Аналитические методики и отчеты по валидации
 - 2.2. Абсорбция
 - 2.3. Распределение
 - 2.4. Метаболизм
 - 2.5. Экскреция (выведение)
 - 2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия
 - 2.7. Прочие фармакокинетические исследования
3. Токсикология
 - 3.1. Токсичность при однократном введении
 - 3.2. Токсичность при многократном введении
 - 3.3. Генотоксичность
 - 3.4. Канцерогенность
 - 3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность: фертильность и раннее эмбриональное развитие, эмбрио-фетальное развитие, пренатальное и постнатальное развитие, исследования на неполовозрелом потомстве с последующим наблюдением
 - 3.6. Местная переносимость
 - 3.7. Прочие токсикологические исследования: антигенность, иммунотоксичность, исследования механизма действия, лекарственная зависимость, метаболиты, примеси и другие исследования
4. Копии использованных литературных источников.

Приложение 4
исключено

Приложение 5
к Инструкции о требованиях
к документам, составляющим
регистрационное досье

Форма

ГРИФ СОГЛАСОВАНИЯ

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КАЧЕСТВУ

Наименование фармацевтической субстанции*:

(международное непатентованное наименование (при наличии))

Держатель регистрационного удостоверения (заявитель):

(наименование и страна)

Производитель фармацевтической субстанции:

(наименование и страна)

* В случае, если фармацевтическая субстанция является стерильной при указании ее наименования дополнительно указывают: «стерильная» или «стерильный».

Приложение 6
исключено

Приложение 7
к Инструкции о требованиях
к документам, составляющим
регистрационное досье

Форма

ГРИФ СОГЛАСОВАНИЯ

ИЗМЕНЕНИЯ В НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ ПО КАЧЕСТВУ

ИЗМЕНЕНИЕ № _____
(очередной порядковый номер)

(наименование лекарственного препарата, лекарственная форма, дозировка
или наименование фармацевтической субстанции)

Старая редакция	Новая редакция
-----------------	----------------

(номер страницы)