



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



Процедура приведения в соответствие с одновременным внесением изменений. Типичные ошибки. Опыт экспертов

Матвеева Оксана Анатольевна
Начальник Управления № 3 по качеству ЛС Центра
экспертизы и контроля лекарственных средств

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПРАВИЛА регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

(утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии
от 03.11.2016 № 78)

Приложение № 19

Правила внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного
лекарственного препарата для медицинского применения

Дополнение VI

Перечень изменений, которые, в соответствии с пунктом 172 Правил, могут
вноситься заявителем одновременно с процедурой приведения регистрационного
досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза

- несоответствие информации, приведенной в Заявлении о внесении изменений, сопроводительном письме (пояснительной записке) и фактически вносимыми изменениями в регистрационное досье ЛП

Регистрационное досье

Изменение адреса производителя ЛП,
ответственного за выпускающий контроль
качества

Включение производителей, ответственных за
контроль качества серий ЛП

Сопроводительное письмо

Изменение адреса производителя
ЛП, ответственного за
выпускающий контроль качества

Заявление

Изменения не заявлены

- отсутствие внесения изменений в сопряженные документы регистрационного досье
- некорректная классификация вносимых изменений, неверная классификация изменений или её отсутствие (не указан код и тип изменения), либо приведение неполного кода изменений



Сопроводительное письмо
подробное описание каждого вносимого изменения с указанием обоснований отнесения изменения к определённому коду или невозможности классификации изменения, указание полного кода изменения и его типа

Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата

(Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151, Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 N 137 "О внесении изменений в Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата")

- переоформлен Титульный лист;
- в разделе «Состав» для действующего вещества исключена информация о наименовании производителя активной фармацевтической субстанции и приведены ссылки на стандарты качества;
- из Спецификации исключены разделы «Упаковка», «Маркировка», «Хранение» и «Срок годности»;
- исключена информация о действующем веществе (химическое наименование, структурная формула и т.д.), если она была указана в нормативной документации, действующей в РФ;
- переименованы показатели качества, например «Идентификация» вместо «Подлинность» и т.д.;
- в разделе «Упаковка» исключены ссылки на стандарты качества, если они были указаны в нормативной документации, действующей в РФ;
- в разделе «Маркировка» приведена ссылка на раздел 1.3.2 Модуля 1.

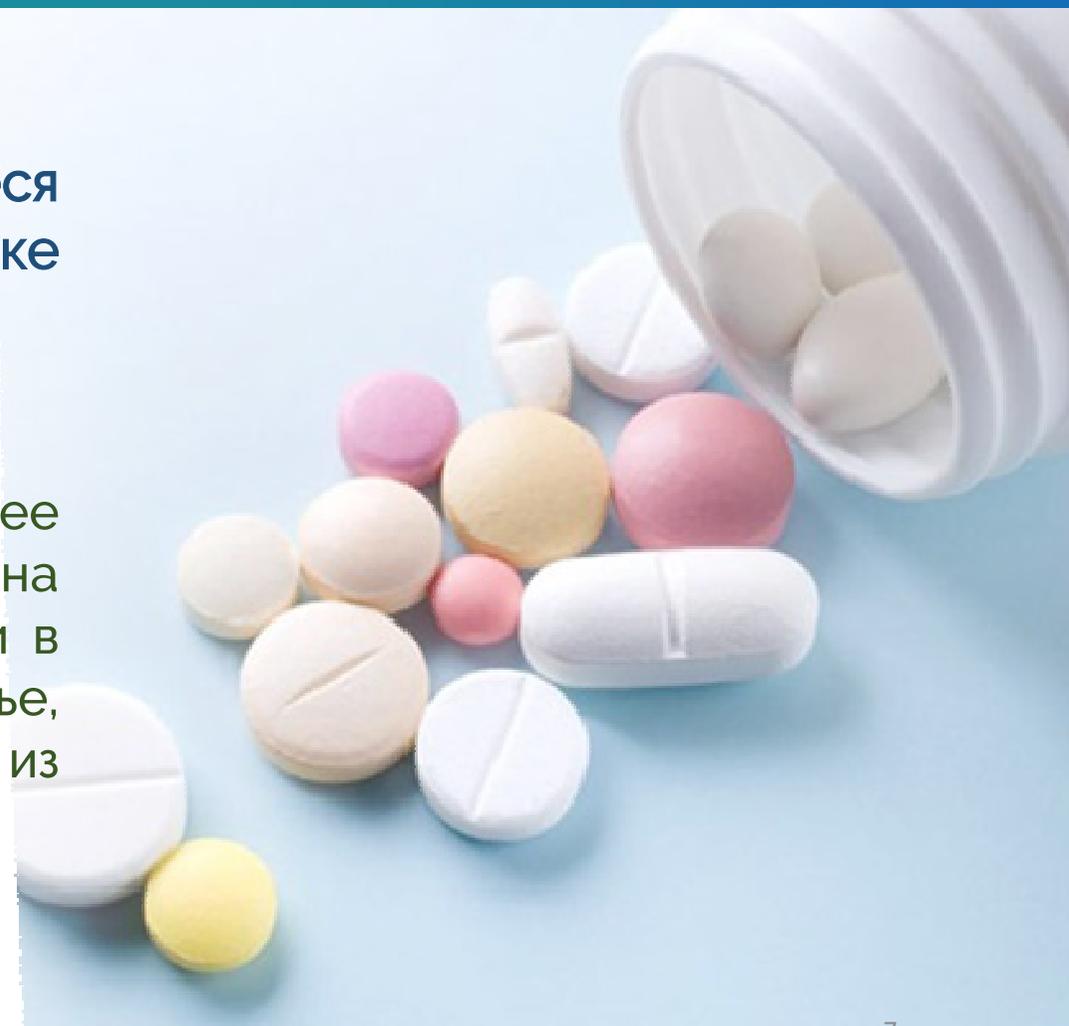
Приведение макетов упаковки
лекарственного препарата в соответствие с
**Требования к маркировке лекарственных
средств для медицинского применения и
ветеринарных лекарственных средств**
(Решение Совета Евразийской экономической
комиссии от 03.11.2016 N° 76)



Б.П.а.7. Изменения, являющиеся расширением регистрации по дозировке лекарственного препарата

Условия:

- Добавляемые или вводимые взамен ранее зарегистрированных дозировки должны, на момент подачи заявления о приведении в соответствие регистрационного досье, быть зарегистрированы хотя бы в одном из других государств-членов.



А.4. Изменение наименования и (или) адреса: производителя (включая, если применимо, площадки по контролю качества), или держателя МФАФС, или поставщика активной фармацевтической субстанции, исходных материалов, реактивов или промежуточных продуктов, используемых в производстве активной фармацевтической субстанции (если указано в техническом досье), если в регистрационном досье отсутствуют сертификаты соответствия Ph. Eur., или производителя нового вспомогательного вещества (если указано в техническом досье) **Тип IA**

Условие:

- Производственная площадка и ни одна из производственных операций не изменяются.

А.5. Изменение наименования и (или) адреса производителя лекарственного препарата, включая выпускающие площадки и площадки по контролю качества

Условие:

- Производственная площадка, название и (или) адрес которой изменяются, и ни один из процессов производства не изменяется.

Б.1.а.1. Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства АФС или изменение производителя АФС (включая, если применимо, площадки по контролю качества), если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее.

а) предлагаемый производитель принадлежит к той же фармацевтической группе, что и одобренный производитель (дочернее предприятие, производственный цех и т.д.)

Тип IA_{ну}

Условия:

- Спецификации исходных материалов и реактивов (включая внутрипроизводственные контроли, методы анализа всех материалов) идентичны ранее одобренным. Спецификации (включая внутрипроизводственный контроль, методы анализа всех материалов), способы приготовления (включая размер серии) и подробный способ синтеза промежуточных продуктов и АФС идентичны ранее одобренным.

з) включение альтернативной площадки по стерилизации активной фармацевтической субстанции с использованием метода Фармакопеи Союза **Тип IB**

Документация:

- Подтверждение того, что предлагаемая площадка должным образом лицензирована в отношении рассматриваемой лекарственной формы, лекарственного препарата или производственной операции.

и) внесение новой площадки по микронизации **Тип IA**

Условия:

- Спецификация на размер АФС и соответствующий аналитический метод не изменяются

Б.III.1 Подача нового или обновлённого сертификата соответствия Европейской Фармакопее или исключение сертификата соответствия Европейской Фармакопее

а) Сертификат соответствия Европейской Фармакопее соответствующей статье Европейской Фармакопеи

1. Новый сертификат от ранее одобренного производителя **Тип IA_{ну}**
2. Обновлённый сертификат от ранее одобренного производителя **Тип IA**
3. Новый сертификат от нового производителя (замена или добавление)
Тип IA_{ну}

Б.1.а.2. Изменения процесса производства АФС

а) несущественное изменение процесса производства АФС **Тип IA**

Условия:

- Нежелательное изменение качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствует.
- Способ синтеза остаётся тем же, т.е. промежуточные продукты не изменяются и в процесс не вводятся новые реактивы, катализаторы или растворители.
- Спецификации АФС и промежуточных продуктов не изменяются.



Б.И.б.1. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства ЛП

а) площадка по вторичной упаковке (для всех ЛП) **Тип IA_{ну}**

б) площадка по первичной упаковке (для нестерильных ЛП) **Тип IA_{ну}**

д) площадка, на которой осуществляются любые производственные операции для нестерильных ЛП, за исключением выпуска серий, контроля серий, первичной и вторичной упаковки **Тип IB**

Б.И.б.2. Изменение импортера, соглашений о выпуске серий и испытаний по контролю качества лекарственного препарата (для всех ЛП)

Пример:

Введения производителя, ответственного за все стадии производства ЛП, включая выпускающий контроль качества, в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой»

- ✓ Б.И.б.1.д – площадка, на которой осуществляются любые производственные операции для нестерильных ЛП, за исключением выпуска серий, контроля серий, первичной и вторичной упаковки
- ✓ Б.И.б.1.а – площадка по вторичной упаковке;
- ✓ Б.И.б.1.б – площадка по первичной упаковке;
- ✓ Б.И.б.2.в.2 – замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий, включая контроль качества (испытание) серий

Б.И.б.3 Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве ЛП

а) незначимые изменения процесса производства Тип IA

Условия:

- Изменения качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствуют.
- Изменение касается твёрдой лекарственной формы для приёма внутрь (раствора для приёма внутрь) с немедленным высвобождением, и рассматриваемый ЛП не является биологическим (иммунологическим) или растительным.
- Принцип производства, включая отдельные его этапы, не изменяется, например, обработка промежуточных продуктов, отсутствуют изменения каких-либо растворителей, используемых в процессе производства
- Спецификации ЛП или промежуточных продуктов не изменяются.
- По результатам нового процесса должен образовываться идентичный с точки зрения всех аспектов качества, безопасности и эффективности ЛП.

Включение ссылок на ГФ РФ XIV изд. или актуализация ссылок на ГФ РФ XIV изд. (вместо ГФ РФ XI, XII и XIII)

Незначимое изменение IV типа (включение)
Б.И.г.2.д. (обновление)

Нормативный документ по качеству, Спецификация на ЛП и ее обоснование, аналитические методики и т.д.

Ссылка на ГФ РФ

При обращении ЛП только на территории РФ в соответствии с «Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза», заключенного в Москве 23.12.2014, для целей регистрации и контроля качества лекарственных средств, предназначенных для обращения только на территории отдельного государства-члена, применяются требования государственной фармакопеи этого государства-члена

Включение ссылок на Фармакопею
Союза (ФЕАЭС)

**Б.И.г.1.з. или Б.И.г.2.д. или
Незначимое изменение IV типа**

Нормативный документ по качеству,
Спецификация на ЛП и ее обоснование,
аналитические методики и т.д.

При обращении ЛП только на территории РФ

Дополнительная ссылка к национальной
фармакопее (ГФ РФ)

**При обращении ЛП на территории
нескольких государств-членов**

Ссылка на ФЕАЭС и исключение ссылок на
национальные фармакопеи

При отсутствии ОФС или ФС в ФЕАЭС –
приводится полное описание применяемых
метода и (или) методики с указанием ссылки
на используемую фармакопею (при наличии)

Б.П.г.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости лекарственного препарата

в) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытания
Тип IA

Условия:

- Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
- Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
- Изменение не затрагивает оценку примесей (включая генотоксичные) или растворение.

г) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)

Тип IA

Документация :

- Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
- Обоснование (оценка рисков), подтверждающее, что параметр является незначимым.



Б.И.г.2. Изменение аналитической методики лекарственного препарата
а) незначительные изменения утвержденной аналитической методики
Тип IA

Условия :

- Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).



Б.И.д.1. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата

а) качественный и количественный состав

1. Твердые лекарственные формы **Тип IA**

Условия:

- Изменение затрагивает только один и тот же вид упаковки (контейнера) (например, блистер на блистер).
- По значимым свойствам предлагаемый упаковочный материал должен быть по меньшей мере эквивалентным одобренному.

2. Мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы **Тип IB**

б) изменение вида контейнера или добавление нового контейнера

1. Твёрдые, мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы **Тип IB**

Б.П.д.7 Изменение поставщика
компонентов упаковки или устройства
(если указано в регистрационном досье)

б) Замена или добавление поставщика
Тип IA

Условия :

- Качественный и количественный состав компонентов упаковки (изделия) и спецификации эскиза не изменяются.
- Спецификации и методы контроля качества по меньшей мере эквивалентны.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения