



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Заявителям регистрации и
производителям лекарственных
препаратов

**ПЕРВЫЙ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994

тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

32 МАР 2016

№ 0-2/10/1-1040

На № _____ от _____

В соответствии с пунктом 3 Протокола совещания у Заместителя Председателя Правительства Российской Федерации О.Ю. Голодец от 12.01.2016 № ОГ-П12-2пр Минздравом России размещены разъяснения по результатам проведенного анализа обращений граждан и организаций по вопросам, связанным с применением законодательства Российской Федерации и ЕврАзЭС в части государственной регистрации лекарственных препаратов.

Приложение: на 8 л. в 2 экз.

И.Н. Каграмян



Приложение

	Вопрос	Ответ
1.	Каковы рекомендации по объему проведения доклинических исследований в целях государственной регистрации инновационного лекарственного препарата для медицинского применения?	Для планирования клинических исследований II фазы длительностью до 3 месяцев необходимая минимальная длительность доклинического исследования хронической токсичности на грызунах и не грызунах составляет 3 месяца. Это условие распространяется также на клинические исследования III фазы продолжительностью до 3-х месяцев. Увеличение длительности клинических исследований до 6 месяцев или более в соответствии с современными отечественными и зарубежными рекомендациями потребует проведения доклинических исследований токсичности в течение 6 месяцев на грызунах и 6 или 9 месяцев на не грызунах.
2.	Каковы рекомендации по объему проведения доклинических исследований для государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением?	Для разработки лекарственной формы воспроизведенного ЛП с пролонгированным высвобождением потребуется расширенная программа доклинических и клинических исследований, превышающая по объему исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности исследуемого ЛП с пролонгированным высвобождением зарегистрированному препарату сравнения ЛП с пролонгированным высвобождением. Одним из условий проведения доклинических исследований должно быть введение исследуемого ЛП животным без нарушения целостности лекарственной формы. Кроме того, должен быть предусмотрен восстановительный период, изучена местная переносимость (раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт). Целесообразно изучить фармакокинетику обоих ЛП в сравнении с препаратами немедленного высвобождения. В отношении новых ЛП с пролонгированным высвобождением, содержащих известные фармацевтические субстанции, зарегистрированные в качестве ЛП с немедленным высвобождением, в первую очередь, необходимо проведение фармакокинетических исследований при однократном (натощак и после приема пищи) и многократном приеме (в целях изучения экспозиции в равновесном состоянии). Может потребоваться изучение различных доз и дозировок ЛП. Объем дальнейших исследований зависит от линейности фармакокинетики фармацевтической субстанции в терапевтическом диапазоне доз, кумуляции фармацевтической субстанции в организме, пропорциональности состава дополнительных дозировок по отношению к основной дозировке, влиянии на лекарственную форму растворов этанола и др. Необходимо также учитывать функцию желудочно-кишечного тракта в особых группах пациентов, которые могут быть целевой популяцией.

3.	Каковы рекомендации по объему проведения клинических исследований для государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения из группы водорастворимых витаминов?	В связи с высокой вариацией эндогенной концентрации водорастворимых витаминов в популяции, связанных со значительной многофакторностью (особенности всасывания и метаболизма, а также алиментарные, сезонные, и др. факторы), проведение исследования биоэквивалентности препаратов из группы водорастворимых витаминов нецелесообразно.
4.	Каковы рекомендации по объему проведения доклинических исследований для государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения, содержащих одинаковое действующее вещество в одинаковой лекарственной форме, но различающихся дозировками, допускается использовать результаты доклинических исследований безопасности, проведенных с ЛП, введение которого привело к максимальной экспозиции, позволяющей оценить безопасность фармацевтической субстанции и ее метаболитов. Такая экспозиция, как правило, превышает экспозицию, достигаемую у человека, однако она позволяет оценить профиль безопасности. Изучение доклинических фармакодинамических свойств, как правило, проводят при меньших экспозициях, в этом случае основной целью исследований является проверка гипотезы о наличии терапевтических свойств. В дальнейшем, при выборе дозировки у человека, используются эквивалентные дозы, т.е. ведется перерасчет с учетом достигаемой у человека экспозиции. Изучение доклинических фармакокинетических свойств происходит параллельно с изучением токсикологических свойств и направлено на описание свойств фармацевтической субстанции и ее метаболитов в организме человека и также, как правило, проводится с применением доз, отличных от содержащихся в ЛП, представляемом на государственную регистрацию. Учитывая вышеизложенное, при регистрации нескольких дозировок ЛП допускается представить данные о доклинических исследованиях одной дозировки, если они позволяют составить мнение о профиле доклинической безопасности и эффективности остальных дозировок.	При разработке ЛП, содержащих одинаковое действующее вещество в одинаковой лекарственной форме, но различающихся дозировками, допускается использовать результаты доклинических исследований безопасности, проведенных с ЛП, введение которого привело к максимальной экспозиции, позволяющей оценить безопасность фармацевтической субстанции и ее метаболитов. Такая экспозиция, как правило, превышает экспозицию, достигаемую у человека, однако она позволяет оценить профиль безопасности. Изучение доклинических фармакодинамических свойств, как правило, проводят при меньших экспозициях, в этом случае основной целью исследований является проверка гипотезы о наличии терапевтических свойств. В дальнейшем, при выборе дозировки у человека, используются эквивалентные дозы, т.е. ведется перерасчет с учетом достигаемой у человека экспозиции. Изучение доклинических фармакокинетических свойств происходит параллельно с изучением токсикологических свойств и направлено на описание свойств фармацевтической субстанции и ее метаболитов в организме человека и также, как правило, проводится с применением доз, отличных от содержащихся в ЛП, представляемом на государственную регистрацию. Учитывая вышеизложенное, при регистрации нескольких дозировок ЛП допускается представить данные о доклинических исследованиях одной дозировки, если они позволяют составить мнение о профиле доклинической безопасности и эффективности остальных дозировок.
5.	Каковы рекомендации по объему проведения доклинических исследований	Объем доклинических исследований будет зависеть от состава ЛП, области медицинского применения ЛП, анализа опыта клинического применения отдельных компонентов в рамках принадлежности их к определенной фармакотерапевтической группе, данные по

	<p>для государственной регистрации новой комбинации лекарственных препарата для медицинского применения?</p>	<p>фармацевтическому, фармакодинамическому, фармакокинетическому взаимодействию отдельных компонентов, оценку потенциально возможных побочных эффектов при комбинированном применении отдельных компонентов.</p>
<p>6.</p>	<p>Каковы рекомендации по объему проведения и доклинических исследований для государственной регистрации биотехнологического лекарственного препарата для медицинского применения, произведенного на новой производственной площадке</p>	<p>При внесении изменений в процесс производства биотехнологических ЛП, к которым относятся в т.ч. и внесение дополнительной производственной площадки, необходимо проведение исследований сопоставимости по показателям качества, эффективности и безопасности, объем которых будет основываться на выявленных различиях физико-химических, иммунохимических и биологических свойств препарата, полученного по измененной технологии в сравнении с препаратом, полученным до внесения изменений в процесс производства. Принципы оценки сопоставимости биотехнологических ЛП (субстанции и готовой лекарственной формы), полученных до и после внесения изменений в процесс производства, подробно изложены в Главе 2 Руководства по экспертизе лекарственных средств том III, изданного ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в 2014 г., а также в двух статьях («Методические приемы и принципы оценки сопоставимости биотехнологических продуктов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства» и «Общие принципы проведения доклинических и клинических исследований безопасности и эффективности биотехнологических препаратов при внесении изменений в процесс производства») в рецензируемом научно-практическом журнале ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России «Биопрепараты» № 2 (46) 2013 г.</p>
<p>7.</p>	<p>Каковы рекомендации по объему проведения и доклинических исследований при внесении изменений в состав (добавление консерванта) биотехнологического лекарственного препарата для медицинского применения?</p>	<p>Необходимо представить научное обоснование сопоставимости препарата с/без консерванта, а также результаты исследований его качество, эффективность и безопасность при внесении изменений в состав ЛП.</p>

8.	Каковы рекомендации по представлению комплекта документов при сдаче образцов лекарственных средств?	<p>Образцы должны быть представлены в течение срока, предусмотренного соответствующей статьей Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в редакции Федерального закона N 429-ФЗ.</p> <p>При сдаче образцов Заявителю необходимо представить:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Аналитический паспорт (для отечественных ЛС) или сертификат анализа производителя, с переводом на русский язык, заверенный в установленном порядке (для зарубежных ЛС), на серию, от которой отобран представленный образец лекарственного препарата / фармацевтической субстанции. 2. Аналитический паспорт (для отечественных ЛС) или сертификат анализа производителя, с переводом на русский язык, заверенный в установленном порядке (для зарубежных ЛС), на фармацевтическую субстанцию, использованную в производстве серии лекарственного препарата, от которой отобран представленный образец, и аналитический паспорт с результатами входного контроля субстанции, подписанный уполномоченным по качеству предприятия. 3. Аналитические паспорта /сертификаты анализа на образцы веществ, применяемых для контроля качества лекарственного средства путём сравнения с ними исследуемого лекарственного средства. 4. Для иммунобиологического лекарственного препарата – сводные протоколы производства и контроля (при наличии), паспорта на производственные штаммы микроорганизмов, при их использовании. 5. Паспорта на тест-штаммы микроорганизмов (не фармакопейные), культуры клеток (при их представлении). 6. Дополнительно, по желанию заявителя, могут быть представлены: <ul style="list-style-type: none"> o рисунки УФ, ИК спектров и типичных хроматограмм (при использовании методов ВЭЖХ, ГЖХ); o колонки для ВЭЖХ и ГЖХ, адаптеры для ингаляторов, редко используемые в фармакопейном анализе реактивы (в том числе ферменты, используемые в анализе биотехнологических препаратов, и другие материалы).
9.	Каковы основные требования, предъявляемые к лекарственным препаратам	<ol style="list-style-type: none"> 1. Образцы фармацевтических субстанций должны представляться в герметично укупоренной таре (по возможности из тёмного стекла). Субстанции, чувствительные к воздействию света – в светозащитной таре. Образцы фармацевтических субстанций,

<p>для применения медицинского / фармацевтической субстанции, образцам веществ, применяемым для контроля качества лекарства путём сравнения с ними исследуемого лекарства средства? лекарственного средства?</p>	<p>подлежащих контролю по показателям «Стерильность», «Пирогенность» и «Бактериальные эндотоксины», должны отбираться в асептических условиях в отдельную герметически укупориваемую тару с последующим указанием на этикетке «Стерильно».</p> <p>2. На этикетке упаковки субстанции должно быть указано название субстанции, производитель, страна, масса, срок годности, условия хранения (при наличии особых условий хранения). Данные, приведённые на этикетке, должны соответствовать данным, приведённым в сертификате анализа/аналитическом паспорте.</p> <p>3. Упаковка и маркировка первичной и вторичной (потребительской) упаковок образца лекарственного средства должны соответствовать требованиям проекта НД. При наличии отклонений от указанных требований в направляющем письме должны быть описаны и аргументированы имеющиеся отклонения.</p> <p>4. Для зарубежных лекарственных средств при их первичной регистрации (или в связи с регистрацией дополнительной производственной площадки) допускается предоставление образцов с маркировкой на иностранном языке с соответствующим пояснением в направляющем письме (см. п.3).</p> <p>5. Не допускается предоставление образцов в повреждённых упаковках (помятые пачки, подтеки на пачках, смазанный текст маркировки и т.д.), а также образцов, у которых отсутствует маркировка первичной или вторичной упаковок или с рукописной маркировкой. При наличии на упаковке наклеенного стикера, должна быть представлена его копия, заверенная синей печатью Заявителя.</p> <p>6. Транспортировка образцов лекарственных средств и веществ, применяемых для контроля качества лекарственного средства путём сравнения с ними исследуемого лекарственного средства, должна осуществляться с соблюдением установленных для них условий хранения. Транспортировка образцов лекарственных средств, для которых предусмотрено хранение их при низких температурах (минус 20 °С — минус 70 °С), должна осуществляться с подтверждением соблюдения соответствующего температурного режима (наличие температурных датчиков).</p> <p>7. При предоставлении образцов веществ, применяемых для экспертизы качества лекарственного средства путём сравнения с ними исследуемого лекарственного средства, фармацевтические стандартные образцы должны представляться в оригинальной не вскрытой упаковке; на этикетке стандартных образцов предприятия должно быть указано название образца, производитель, страна, масса, срок годности, условия хранения (при наличии особых условий хранения), дата фасовки. Данные, приведённые на этикетке должны соответствовать</p>
--	--

		<p>данным, приведённым в сертификате анализа/аналитическом паспорте (рукописные этикетки для вторичных/рабочих стандартных образцов не допускаются). При наличии в разделе «Подлинность» проекта НД указания на сравнение со стандартным рисунком ИК-спектра (reference spectrum CRS) предоставляется оригинал ИК-спектра на бланке EDQM или его нотариально заверенная копия.</p>
10.	<p>Каковы основные рекомендации по объему представляемых результатов исследования стабильности при регистрации лекарственного препарата для медицинского применения или включении фармацевтической субстанции, произведенной для целей реализации, в государственный реестр лекарственных средств?</p>	<p>Регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения, поданный с целью его государственной регистрации, или на фармацевтическую субстанцию, произведенную для целей реализации, поданное для включения субстанции в государственный реестр лекарственных средств, должно содержать данные по исследованию стабильности на весь заявленный срок годности на образцах не менее чем 3-х серий. Испытания по показателям, которые не могут изменяться в процессе хранения или изменения по которым в процессе хранения не могут происходить в сторону ухудшения качества, допускаются не включать в протокол исследования.</p>
11.	<p>В каких случаях возможно применение метода «ускоренного старения» для определения срока годности лекарственного средства?</p>	<p>Метод «ускоренного старения» используется для определения сроков годности субстанций, представляющих собой вещества с установленным химическим строением, и готовых лекарственных форм, содержащих указанные вещества в качестве действующих. Метод не распространяется на растительное сырье, полипептиды, белковые, эндокринные и другие лекарственные средства биологического происхождения. Срок годности, установленный с помощью метода «ускоренного старения», не должен превышать трех лет, для антибиотиков, полученных микробиологическим или полусинтетическим путем, и их лекарственных форм – двух лет. Метод неприменим для увеличения ранее установленного срока годности свыше трех лет.</p>
12.	<p>Каковы основные рекомендации по объему информации, требуемой для подтверждения возможности хранения восстановленных и</p>	<p>В том случае, если лекарственный препарат не содержит антимикробных консервантов, то, как правило, он должен использоваться сразу после приготовления. Хранение таких препаратов в течение определенного периода возможно только в том случае, если в инструкции по применению имеется указание об асептическом способе восстановления (или разведения), а также, если представлены соответствующие данные по стабильности восстановленного (или</p>

	разведенных стерильных лекарственных препаратов?	разведенного) лекарственного препарата. Данные по стабильности должны быть представлены на двух или более сериях, одна из которых имеет истекающий срок годности, и должны подтверждать как физико-химическую, так и микробиологическую стабильность восстановленного (или разведенного) лекарственного препарата.
13.	Какой объем исследований по показателям качества необходим при внесении изменений с целью замены сезонного штамма вакцины против гриппа?	<p>Регистрация внесения изменения с целью замены сезонного штамма вакцины против гриппа проводится в соответствии с требованиями EMA, которые были пересмотрены после пандемии гриппа в 2009 – 2010 гг и проводятся по ускоренной процедуре (Guideline on influenza vaccines – submission and procedural requirements. Regulatory and procedural requirements module. May 2015 (EMA/56793/2014) и Guideline on Influenza Vaccines – Quality Module. 25 April 2014 (EMA/CHMP/WPR/310834/2012)).</p> <p>Выбор сезонного штамма для вакцины осуществляется на основании рекомендаций ВОЗ и Национального комитета по гриппу. При регистрации изменения с целью замены сезонного штамма вакцины против гриппа основные исследования по показателям качества касаются характеристики нового штамма; внесение других изменений, кроме замены штамма, не допускается. Если представленные материалы не позволяют сделать заключительные данные, в том числе могут потребоваться результаты доклинических и клинических исследований. Оценка стабильности при ускоренной процедуре регистрации не может быть проведена в полном объеме в условиях реального времени. Допускается представление результатов исследований стабильности в стрессовых условиях хранения. При этом заявитель представляет протокол исследования стабильности в условиях реального времени в пострегистрационном периоде.</p>
14.	При изучении иммуногенности биотехнологического препарата, по каким показателям должны быть охарактеризованы антитела,	<p>Длительность исследований при оценке иммуногенного потенциала биотехнологических препаратов зависит от свойств препарата и определяется индивидуально. Оценка иммуногенности биологических (биоаналоговых) препаратов в предрегистрационном периоде не может быть проведена в полном объеме, поэтому после регистрации препарата заявитель обязан провести исследование безопасности с оценкой иммуногенности в течение продолжительного</p>

	<p>которые вырабатываются в ответ на введение препарата?</p>	<p>срока (6 – 12 месяцев и более). При выявлении антител к препарату в первую очередь оценивается их функциональная активность – нейтрализующие или связывающие антитела. Затем определяется их класс и подкласс. В связи с тем, что антитела к препарату могут существенно влиять на его эффективность и элиминацию, при характеристике антител необходимо определить их влияние на фармакокинетику и эффективность препарата. Блокирование антителами эффективности препарата рассматривается как побочный эффект препарата.</p>
--	--	--