

Порядок государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения

Глава 1. Общие положения

1. Настоящий Порядок государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения (далее – Порядок) определяет процедуры государственной регистрации, внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, определения критериев конфиденциальности информации, содержащейся в регистрационном досье лекарственного препарата, проведения автоматической и ускоренной процедур регистрации лекарственных средств, формирования и ведения Государственного реестра лекарственных средств Кыргызской Республики (далее – Государственный реестр), выдачи регистрационного удостоверения о государственной регистрации лекарственного средства, а также приостановления действия или прекращения действия регистрационного удостоверения.

2. В настоящем Порядке используются следующие понятия:

1) безопасность лекарственного препарата (соотношение «польза – риск») – оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата, а также с его влиянием на здоровье пациента или населения);

2) биологическая доступность (биодоступность) – скорость и степень, с которыми действующее вещество или его активная часть молекулы из дозированной лекарственной формы всасываются и становятся доступными в месте действия;

3) биологическая эквивалентность (биоэквивалентность) – отсутствие значимых различий в скорости и степени, с которыми действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становятся доступными в месте своего действия при введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях исследования с надлежащим дизайном;

4) воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) – лекарственный препарат, имеющий такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную

форму, что и оригинальный лекарственный препарат, биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности. Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и эффективность существенно не отличаются. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой;

5) гибридный лекарственный препарат – лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом;

6) держатель регистрационного удостоверения – юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение о государственной регистрации лекарственного средства;

7) заявитель – юридическое или физическое лицо, уполномоченное подавать заявление на государственную регистрацию, внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата и осуществление иных процедур, связанных с государственной регистрацией лекарственных средств;

8) качество лекарственного средства – совокупность свойств и характеристик фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, обеспечивающая их соответствие целевому назначению согласно требованиям спецификации или нормативного документа по качеству;

9) лекарственное растительное сырье – свежие или высушенные растения, водоросли, грибы или лишайники либо их части, цельные или измельченные, используемые для производства и изготовления лекарственных средств;

10) лекарственный растительный препарат – лекарственный препарат, содержащий в качестве активных компонентов исключительно лекарственное растительное сырье и (или) препараты на его основе;

11) надлежащая практика экспертизы (GRevP) – документированные правила проведения экспертизы, устанавливающие требования к содержанию и организации экспертизы лекарственных препаратов;

12) общая характеристика лекарственного препарата – документ, содержащий информацию для медицинских работников о безопасном и эффективном применении лекарственного препарата;

13) общий технический документ – комплект документов и материалов, представляемых в виде пяти модулей, состоящих из разделов: документация административного характера, химическая, фармацевтическая и биологическая документация, фармакологическая, токсикологическая документация, клиническая документация, представляемых одновременно с заявлением о государственной регистрации лекарственного средства для медицинского применения;

14) оригинальный лекарственный препарат – лекарственный препарат с новым действующим веществом, который впервые был зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании регистрационного досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность;

15) представитель держателя регистрационного удостоверения – юридическое лицо, расположенное на территории Кыргызской Республики и уполномоченное держателем регистрационного удостоверения на выполнение действий, связанных с обращением лекарственных средств на территории Кыргызской Республики;

16) производитель лекарственных средств – организация, осуществляющая деятельность по производству лекарственных средств на основании лицензии на осуществление фармацевтической деятельности;

17) производственная площадка – территориально обособленный комплекс производителя лекарственных средств, предназначенный для выполнения всего процесса производства лекарственных средств или его определенной стадии;

18) регистрационное досье лекарственного препарата – комплект документов, представляемых для проведения процедуры государственной регистрации лекарственного средства;

19) референтный лекарственный препарат – лекарственный препарат, используемый в качестве препарата сравнения и являющийся эталоном, по которому определяются (нормируются) свойства лекарственного препарата;

20) риски, связанные с применением лекарственного средства, – любые риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного средства, влияющие на здоровье пациентов или населения, или риски, ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду;

21) стандартный образец – идентифицированное однородное вещество или смесь веществ, предназначенные для использования в химических, физических и биологических исследованиях, свойства

которых сравниваются со свойствами исследуемого лекарственного средства и которые обладают степенью чистоты, достаточной для их соответствующего применения;

22) торговое наименование лекарственного средства – наименование, под которым зарегистрировано лекарственное средство;

23) экспертиза – комплексная, всесторонняя, междисциплинарная оценка регистрационного досье лекарственного препарата, направленная на подтверждение соответствия его научным и доказательным стандартам безопасности, эффективности (фармакологическая экспертиза) и качества (фармацевтическая экспертиза и лабораторные испытания).

3. Процедуры, указанные в пункте 1 настоящего Порядка, осуществляются уполномоченным государственным органом в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий (далее – уполномоченный орган).

4. Уполномоченный орган гарантирует защиту конфиденциальной информации, содержащейся в регистрационном досье.

Критериями конфиденциальности информации, содержащейся в регистрационном досье, являются отнесение информации к сведениям о производственном процессе, персональным данным физических лиц или сведениям, охраняемым производителем лекарственного средства в качестве коммерческой тайны, а именно: сведения о персональных данных лиц, участвовавших в клинических исследованиях, технологиях производства, методах испытаний лекарственного средства и мастер-файле по производству активной фармацевтической субстанции, являющихся частной собственностью производителя или разработчика.

5. Хранение и уничтожение регистрационного досье и документов, представленных для государственной регистрации лекарственных средств и внесения изменений в регистрационное досье, осуществляются уполномоченным органом в соответствии с Законом Кыргызской Республики «О Национальном архивном фонде Кыргызской Республики».

Регистрационное досье хранится с соблюдением требований конфиденциальности независимо от результатов экспертизы.

6. Документы и сведения, включенные в регистрационное досье и представляемые заявителем для государственной регистрации лекарственного средства либо внесения изменений в регистрационное досье, должны содержать достоверную, полную и актуальную информацию. Заявитель несет ответственность за достоверность и полноту представленных документов и сведений.

7. Расходы, связанные с государственной регистрацией лекарственных средств, внесением изменений в регистрационное

досье, а также проведением инспекций на соответствие правилам надлежащих фармацевтических практик в рамках указанных процедур, осуществляются за счет средств заявителя.

Уполномоченный орган выставляет счет на оплату за проведение процедур государственной регистрации, внесения изменений в регистрационное досье и лабораторных испытаний в течение 5 рабочих дней с момента приема заявления. Заявитель производит оплату в течение 45 календарных дней со дня предъявления счета на оплату.

Время, необходимое для оплаты, не входит в срок проведения процедур государственной регистрации, внесения изменений в регистрационное досье и лабораторных испытаний. При невнесении заявителем оплаты в установленный срок заявление и приложенные к нему документы остаются без рассмотрения.

8. Заявителю не возвращаются расходы, указанные в пункте 7 настоящего Порядка.

Глава 2. Процедура государственной регистрации лекарственных средств

9. В целях прохождения государственной регистрации лекарственного средства заявитель представляет в уполномоченный орган следующие документы:

1) заявление на проведение экспертизы лекарственного средства по форме, утвержденной уполномоченным органом;

2) регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением 1 к настоящему Порядку в электронном формате посредством информационной системы «Электронная база данных лекарственных средств и медицинских изделий», при этом модуль 1 регистрационного досье дополнительно представляется в двух экземплярах на бумажном носителе. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) и нормативный документ по качеству представляются заявителем в соответствии с требованиями приложений 2 и 3 к настоящему Порядку.

10. На лекарственные средства, зарегистрированные регуляторным органом одного из следующих государств: Австралийский Союз, Австрийская Республика, Великое Герцогство Люксембург, Венгрия, Греческая Республика, Ирландия, Итальянская Республика, Канада, Королевство Бельгия, Королевство Дания, Королевство Испания, Королевство Нидерландов, Королевство Швеция, Латвийская Республика, Литовская Республика, Португальская Республика, Республика Болгария, Республика Кипр, Республика Мальта, Республика Польша, Республика Корея, Республика Словения, Республика Хорватия, Румыния, Словацкая

Республика, Федеративная Республика Германия, Финляндская Республика, Французская Республика, Чешская Республика, Эстонская Республика, заявитель дополнительно представляет документ (копию), подтверждающий факт регистрации лекарственного средства в одном из уполномоченных органов вышеперечисленных государств (нотариально заверенные копии с переводом на государственный и (или) официальный языки).

Допускается представление макетов упаковок на английском языке при условии одновременного представления:

- дизайн-макетов самоклеящейся этикетки (стикера), содержащей полную информацию о лекарственном препарате на государственном и (или) официальном языках;
- QR-кода, включающего макеты первичной и вторичной упаковки на государственном языке.

В соответствующих дизайн-макетах самоклеящейся этикетки (стикера) должна содержаться следующая информация:

- торговое наименование лекарственного препарата;
- международное непатентованное наименование (при наличии) или общепринятое (группировочное) наименование;
- наименование держателя регистрационного удостоверения и (или) производителя лекарственного препарата (допускается размещение логотипа производителя продукции);
- лекарственная форма;
- дозировка;
- путь введения.

11. Для орфанных препаратов, заявленных на государственную регистрацию, вместо документов регистрационного досье о проведении доклинических и клинических испытаний, заявитель представляет резюме доклинических и клинических данных орфанного препарата с обоснованием соотношения «польза – риск».

12. При подаче заявления на государственную регистрацию различных лекарственных форм одного и того же лекарственного препарата заявитель представляет в уполномоченный орган отдельные заявления и регистрационное досье на каждую лекарственную форму.

13. При подаче заявления на государственную регистрацию одной лекарственной формы с различной дозировкой, концентрацией, объемом заполнения заявитель представляет одно заявление и регистрационное досье с приложением макетов упаковок на каждую дозировку, концентрацию, объем заполнения и количество доз в упаковке, а также нормативный документ по качеству в случае различия в методиках контроля.

Государственная регистрация лекарственного препарата не осуществляется в случае, если заявленное торговое наименование

ранее было присвоено зарегистрированному лекарственному препарату с иным составом активных веществ.

14. При подаче заявления на государственную регистрацию орфанных лекарственных препаратов и лекарственных средств, поступающих в Кыргызскую Республику в качестве гуманитарной помощи в рамках программ в сфере здравоохранения, заявитель освобождается от оплаты расходов, связанных с государственной регистрацией и внесением изменений в регистрационное досье.

15. Освобождение от оплаты предоставляется на основании документа, выданного уполномоченным органом Кыргызской Республики в сфере здравоохранения, подтверждающего отнесение заявленного лекарственного препарата к орфанным лекарственным препаратам либо его поступление в качестве гуманитарной помощи в рамках программ в сфере здравоохранения.

16. Прием заявления с приложенным к нему регистрационным досье оформляется актом приема-передачи по форме, утвержденной уполномоченным органом.

17. Государственная регистрация лекарственных средств проводится уполномоченным органом в срок, не превышающий 180 календарных дней с даты подтверждения оплаты за регистрацию лекарственного средства.

Для лекарственных средств, предусмотренных пунктом 10 настоящего Порядка, государственная регистрация проводится в срок, не превышающий 90 календарных дней с даты подтверждения оплаты за регистрацию лекарственного средства.

18. В целях осуществления государственной регистрации уполномоченный орган проводит специализированную экспертизу качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, которая включает:

- 1) лабораторные испытания образцов лекарственного средства (если применимо);
- 2) фармацевтическую экспертизу регистрационного досье;
- 3) фармакологическую экспертизу регистрационного досье.

Специализированная экспертиза лекарственного средства осуществляется группой экспертов уполномоченного органа с привлечением (при необходимости) внештатных профильных экспертов.

При проведении фармацевтической и фармакологической экспертиз регистрационного досье объем материалов, подлежащих оценке, определяется в зависимости от вида лекарственного средства в соответствии с приложением 4 к настоящему Порядку.

19. Лабораторные испытания лекарственного средства осуществляются в срок, не превышающий 120 календарных дней, а для лекарственных средств по ускоренной процедуре регистрации –

60 календарных дней со дня поступления в уполномоченный орган или аккредитованную испытательную лабораторию, определенную уполномоченным органом, образцов лекарственного препарата, стандартных образцов, материалов, специфических реактивов и расходных материалов, необходимых для проведения испытаний качества лекарственного средства в целях подтверждения соответствия показателей его безопасности и качества, и включают:

- 1) проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству;
- 2) определение воспроизводимости аналитических методик контроля качества.

20. Образцы лекарственного препарата, стандартные образцы, специфические реактивы и расходные материалы, необходимые для проведения лабораторных испытаний качества в уполномоченном органе, представляются заявителем в течение 45 календарных дней со дня подтверждения оплаты за проведение государственной регистрации лекарственного средства. Передача указанных материалов осуществляется по акту приему-передачи.

Стандартные образцы и специфические реактивы должны сопровождаться сертификатами качества, подтверждающими их подлинность, качество и пригодность для использования при проведении лабораторных испытаний.

21. Для лекарственных средств, предусмотренных пунктом 10 настоящего Порядка, лабораторные испытания не проводятся.

22. По результатам проведения лабораторных испытаний лекарственного средства составляется протокол испытаний.

23. По решению уполномоченного органа допускается принятие протокола анализа (испытаний) по отдельным показателям качества лекарственного средства, выданного сторонней испытательной лабораторией, находящейся на территории государства – члена Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС) и аккредитованной по международному стандарту ISO/IEC 17025, при условии, что область аккредитации такой лаборатории предусматривает проведение соответствующих испытаний и (или) анализа заявляемых показателей качества.

Для принятия протокола анализа (испытаний) заявитель представляет заверенную копию протокола анализа (испытаний), копию документа об аккредитации лаборатории с приложением области аккредитации, а также документы, позволяющие идентифицировать лекарственный препарат, серию, дозировку, лекарственную форму, производителя, использованные аналитические методики и показатели качества.

24. В случае невозможности проведения лабораторных испытаний в полном объеме или частично вследствие

труднодоступности образцов лекарственных препаратов (в том числе при их отнесении к категории орфанных, наркотических, психотропных или предназначенных для лечения высокочувствительных нозологий вследствие их высокой стоимости), а также в связи с невозможностью соблюдения условий транспортировки и (или) хранения образцов лекарственных средств, отсутствием специального оборудования, расходных материалов для их испытания, проведение лабораторных испытаний как в полном объеме, так и частично, заменяется по решению уполномоченного органа одним из следующих способов:

- проведение испытаний в лаборатории контроля качества производителя лекарственного средства или в иной лаборатории, заключившей контракт с производителем, в присутствии специалистов уполномоченного органа;

- проведение испытаний лекарственных препаратов с использованием средств дистанционного взаимодействия в режиме реального времени посредством видеосвязи в присутствии специалистов уполномоченного органа, при этом материально-техническое обеспечение проведения испытаний лекарственных препаратов осуществляется производителем (заявителем).

По результатам проведенных испытаний оформляется отчет, который подписывается представителями производителя и специалистами уполномоченного органа. В случае проведения испытаний лекарственных препаратов с использованием средств дистанционного взаимодействия к отчету прилагаются видео- и (или) аудиозаписи.

25. Фармацевтическая экспертиза регистрационного досье представляет собой оценку документов и сведений, представленных в регистрационном досье лекарственного препарата на предмет соответствия требованиям безопасности и качества, включая:

- 1) анализ состава лекарственного средства и заключение о его рациональности (фармацевтическая разработка), совместимости лекарственных субстанций и вспомогательных веществ;

- 2) документальную оценку производства лекарственного средства (производственная рецептура, технология производства, контроль в процессе производства, валидация производственных процессов и т. д.);

- 3) анализ готового продукта (соответствие параметров, указанных в сертификате качества/протоколе испытаний на готовую продукцию, описанным методикам контроля качества в нормативном документе по качеству, анализ протокола аккредитованной испытательной лаборатории, оценка возможности воспроизводства и объективности методик контроля качества);

4) анализ данных стабильности лекарственного средства, обоснованности заявленных условий и срока хранения, периода применения после первого вскрытия упаковки или растворения;

5) определение соответствия маркировки и упаковки на предмет их достаточности для обеспечения сохранения качества лекарственного средства во время хранения и транспортировки;

6) установление отсутствия в наименовании лекарственного средства сведений рекламного характера, в том числе указывающих на его уникальность, особую эффективность, безопасность или отсутствие побочных действий;

7) оценку наименования лекарственной формы и макетов упаковок на соответствие сведениям об условиях хранения, сроке годности, периоде применения после первого вскрытия упаковки или растворения, а также наличия необходимых предупредительных надписей.

26. По результатам фармацевтической экспертизы уполномоченным органом составляется экспертное заключение о качестве лекарственного средства по форме, утвержденной уполномоченным органом.

27. Фармакологическая экспертиза регистрационного досье лекарственного средства представляет собой оценку документов и сведений, представленных в регистрационном досье лекарственного препарата, на предмет безопасности и эффективности, включая:

1) анализ состава комбинированного лекарственного средства и формирование экспертного вывода о рациональности и целесообразности сочетания, а также совместимости входящих в его состав лекарственных субстанций;

2) анализ проекта инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и содержания основных разделов – оценку достоверности, обоснованности и соответствия информации научно доказанным сведениям о лекарственном средстве;

3) оценку правильности определения фармакотерапевтической группы и присвоения кода анатомо-терапевтическо-химической классификации с учетом установленных фармакологических свойств и клинической эффективности лекарственного средства;

4) определение условий отпуска лекарственного средства (по рецепту, без рецепта, в условиях стационара);

5) анализ обзора и резюме доклинических, клинических и биофармацевтических исследований (для воспроизведенных лекарственных препаратов);

6) анализ отчетов доклинических исследований – оценку результатов исследований общетоксического действия и специфической токсичности, фармакодинамических и фармакокинетических свойств лекарственного препарата на

экспериментальных животных в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и соответствующих руководств по экспертизе доклинической документации отдельных видов лекарственных средств;

7) анализ отчетов клинических исследований – оценку результатов фармакокинетических, фармакодинамических, клинических исследований эффективности и безопасности лекарственного средства в соответствии с правилами надлежащей клинической практики и руководствами по экспертизе клинической документации отдельных видов лекарственных средств;

8) анализ отчетов об исследованиях эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата оригинальному (референтному) лекарственному препарату, включая сравнительные фармакокинетические, фармакодинамические и клинические исследования *in vivo*, а также сравнительные исследования *in vitro*, проведенные в соответствии с правилами надлежащей клинической практики и руководствами по оценке их эквивалентности;

9) анализ отчетов об опыте применения лекарственного средства, ранее зарегистрированного в других странах, а также оценку опубликованных и неопубликованных данных относительно опыта клинического применения лекарственного средства;

10) оценку системы фармаконадзора и плана управления рисками держателя регистрационного удостоверения в соответствии с правилами надлежащей практики фармаконадзора.

28. Информация в инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш) оригинального лекарственного препарата, предлагаемая для Кыргызской Республики, должна соответствовать информации, изложенной в общей характеристике лекарственного препарата, одобренной уполномоченными органами страны-производителя или страны держателя регистрационного удостоверения.

В общей характеристике лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) отражается информация о вспомогательных веществах, их номинальном содержании в лекарственных препаратах, а также об ограничениях по применению лекарственного препарата.

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) воспроизведенного, биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата должны соответствовать общей характеристике и инструкции по медицинскому применению оригинального лекарственного препарата. В случае отличий в инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш) воспроизведенного, биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата от оригинального препарата в показаниях к

применению в сторону расширения или режиме дозирования, или пути введения, представляются результаты соответствующих клинических исследований.

29. Держатель регистрационного удостоверения представляет декларацию о том, что в общей характеристике лекарственного препарата и проектах инструкции по медицинскому применению воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата отсутствуют отличия от действующей общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению оригинального (референтного) лекарственного препарата, за исключением отличий в информации о производителе, сроке годности, составе вспомогательных веществ и различий в биодоступности или фармакокинетике.

Держатель регистрационного удостоверения представляет построчное (расположенное параллельно на одном листе) сравнение действующих общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению оригинального (референтного) лекарственного препарата с проектом общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с выделением и обоснованием всех различий.

30. По результатам фармакологической экспертизы уполномоченным органом составляется экспертное заключение о безопасности и эффективности лекарственного средства по форме, утвержденной уполномоченным органом.

31. При проведении фармацевтической и фармакологической экспертизы в качестве руководящих стандартов используются надлежащая практика экспертизы, надлежащая лабораторная практика, надлежащая клиническая практика, надлежащая практика фармаконадзора, соответствующие руководства по экспертизе доклинической и клинической документации, а также соответствующие руководства по экспертизе качества отдельных видов лекарственных препаратов и другие руководства, принятые ЕАЭС или Всемирной организацией здравоохранения (далее – ВОЗ), или Европейским агентством по медицинским продуктам, или Международным советом по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения.

32. При проведении экспертизы качества, безопасности и эффективности лекарственных средств уполномоченный орган по каждому виду специализированной экспертизы (лабораторные испытания, фармакологическая и фармацевтическая экспертизы) имеет право направить заявителю в письменном и (или) электронном виде

запрос о представлении данных для восполнения и (или) уточнения ранее представленных заявителем документов и данных.

33. Срок предоставления заявителем ответа на запрос уполномоченного органа не должен превышать 90 календарных дней со дня получения заявителем такого запроса.

Срок предоставления ответа на запрос может быть продлен уполномоченным органом на основании обоснованного ходатайства заявителя, но не более чем на 60 календарных дней.

34. После первого запроса последующие запросы допускаются только в случае возникновения дополнительных вопросов, касающихся сведений, представленных заявителем в ответ на предшествующий запрос.

35. Время, необходимое заявителю для рассмотрения и подготовки ответа, не входит в срок проведения экспертизы.

36. В случае выявления в ходе проведения экспертизы фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений, представленных заявителем в регистрационном досье, уполномоченный орган инициирует проведение инспектирования на соответствие правилам надлежащих фармацевтических практик в отношении процессов, документов и данных, послуживших источником недостоверных сведений.

37. Срок, необходимый для организации и проведения инспектирования, не включается в общий срок проведения экспертизы регистрационного досье. При этом сроки проведения инспектирования определяются в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 78.

Расходы, связанные с проведением инспектирования, несет заявитель на основании договора, заключаемого с уполномоченным органом.

38. На основании заключения о качестве, эффективности и безопасности лекарственного средства уполномоченный орган в срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня его составления, принимает решение о государственной регистрации или об отказе в государственной регистрации лекарственного средства. Указанное решение оформляется приказом уполномоченного органа.

После завершения процедуры экспертизы уполномоченный орган формирует электронный архивный экземпляр регистрационного досье, содержащий документы и материалы по результатам экспертизы (дополнительные материалы, представленные заявителем по запросу уполномоченного органа, отчеты (заключения) фармацевтической и фармакологической экспертизы безопасности, качества и эффективности лекарственного средства, протоколы испытаний

лаборатории), общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш), нормативный документ по качеству лекарственного средства, зарегистрированные макеты упаковок, этикеток, стикеров, хранящиеся в электронном архиве.

В течение срока действия регистрационного удостоверения электронное архивное регистрационное досье дополняется регистрационным досье, поданным на внесение изменений, содержащим документы и материалы по результатам экспертизы.

Регистрационное досье хранится в электронном архиве на электронном носителе на протяжении всего периода действия государственной регистрации лекарственного препарата и не менее 5 лет по истечении срока действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

39. Регистрационное удостоверение о государственной регистрации лекарственного средства, впервые регистрируемого в Кыргызской Республике, выдается сроком на 5 лет, если иное не предусмотрено вступившими в силу в установленном законодательством порядке международными договорами, участницей которых является Кыргызская Республика.

40. В срок не позднее 5 рабочих дней со дня принятия уполномоченным органом решения о государственной регистрации лекарственного средства заявителю под подпись выдаются:

1) регистрационное удостоверение о государственной регистрации лекарственного средства на государственном и официальном языках по форме согласно приложению 5 к настоящему Порядку;

2) инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (листок-вкладыш) на государственном и официальном языках, утвержденная уполномоченным органом;

3) макеты упаковок, согласованные уполномоченным органом;

4) нормативный документ по качеству, согласованный уполномоченным органом.

41. Основаниями для отказа в государственной регистрации лекарственного средства являются:

1) представление заявителем недостоверных сведений;

2) наличие в составе заявленного лекарственного средства, веществ и материалов, запрещенных к применению в Кыргызской Республике;

3) неподтверждение в ходе проведения экспертизы эффективности, безопасности и качества лекарственного средства;

4) получение в ходе проведения экспертизы новых данных, свидетельствующих о том, что риск применения лекарственного средства превышает ожидаемую пользу;

5) установление по данным фармаконадзора фактов, указывающих на неблагоприятное соотношение «польза – риск» лекарственного средства, в том числе превышение частоты репортирования нежелательных реакций по сравнению с данными, указанными в утвержденной общей характеристике лекарственного средства;

6) отказ заявителя от прохождения инспектирования на соответствие правилам надлежащих фармацевтических практик, инициированного уполномоченным органом согласно пункту 36 настоящего Порядка, или непредоставление ответа на уведомление уполномоченного органа в установленные сроки;

7) неподтверждение соответствия требованиям надлежащих фармацевтических практик по результатам инспектирования, инициированного уполномоченным органом согласно пункту 36 настоящего Порядка, в период регистрации лекарственного препарата;

8) непредставление ответа на запрос специализированной экспертизы в сроки, установленные пунктом 33 настоящего Порядка;

9) непредставление образцов лекарственных препаратов, стандартных образцов, материалов, специфических реактивов, расходных материалов, необходимых для проведения лабораторных испытаний качества лекарственного средства;

10) выявление нерациональных комбинаций лекарственных средств;

11) отказ производителя от проведения испытаний в лаборатории контроля качества производителя или проведения испытаний лекарственных препаратов с использованием средств дистанционного взаимодействия.

42. Уполномоченный орган в срок не позднее 5 рабочих дней со дня принятия решения об отказе в государственной регистрации лекарственного средства письменно сообщает заявителю о принятом решении.

В случае отказа в государственной регистрации лекарственного средства возврат регистрационного досье с оформлением акта приема-передачи осуществляется по запросу заявителя.

43. Отказ уполномоченного органа в государственной регистрации может быть обжалован заявителем в соответствии с законодательством Кыргызской Республики в сфере административной деятельности и административных процедур.

Глава 3. Процедура внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата

44. Держатель регистрационного удостоверения лекарственного средства обязан сообщить в уполномоченный орган обо всех

изменениях относительно данных зарегистрированного лекарственного средства, заявленных при регистрации, с представлением исчерпывающей информации о причинах этих изменений и их возможном влиянии на эффективность, безопасность и качество лекарственного средства.

45. Вносимые изменения в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата не должны менять положительное соотношение «польза – риск» лекарственного препарата.

46. Заявление о внесении изменений в регистрационное досье лекарственного средства подается заявителем по форме, утвержденной уполномоченным органом.

47. К заявлению прилагаются документы, подтверждающие и (или) обосновывающие внесение изменений.

48. Все изменения, за исключением предусмотренных пунктом 49 настоящего Порядка, вносятся в регистрационное досье в соответствии с процедурой внесения изменений.

При внесении изменений в регистрационное досье в случае замены (переноса) или добавления производственной площадки для части или всех процессов производства лекарственного средства, уполномоченный орган вправе инициировать проведение инспектирования производственной площадки на соответствие правилам надлежащей производственной практики, если в ходе проведения экспертизы вносимых изменений выявляются факты, ставящие под сомнение достоверность сведений, представленных заявителем.

49. Изменения, которые требуют новой государственной регистрации лекарственного средства:

- 1) добавление одного или более активных веществ;
- 2) удаление одного или более активных веществ;
- 3) количественные изменения активных веществ;
- 4) замена активного вещества на его солевое или изомерное производное с тем же терапевтическим эффектом;
- 5) замена изомеров активных веществ и их смесей;
- 6) замена активного вещества, выделенного из природных источников или полученного биотехнологическим путем, веществом или продуктом, полученным другим путем;
- 7) изменение формы выпуска, дозировки, состава активного(ых) вещества(в) лекарственного средства;
- 8) замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства биологических (иммунологических) и стерильных лекарственных средств;
- 9) добавление показаний в другой терапевтической области (лечение, диагностика или профилактика – определяются в

соответствии с действующей анатомо-терапевтическо-химической классификацией);

10) изменение показаний в другой терапевтической области (лечение, диагностика или профилактика – определяются в соответствии с действующей анатомо-терапевтическо-химической классификацией);

11) изменение биодоступности;

12) изменение фармакокинетики;

13) изменение дозирования лекарственного средства;

14) изменение или добавление новой лекарственной формы;

15) изменение или добавление нового пути введения (для парентеральных форм в связи с отличиями в эффективности и безопасности препарата при внутриартериальном, внутривенном, внутримышечном и других путях введения);

16) изменение состава и количества вспомогательных веществ вакцин и биологических лекарственных препаратов в целях улучшения параметров качества лекарственного средства.

50. Прием заявления оформляется актом приема-передачи по форме, утвержденной уполномоченным органом.

51. Экспертиза изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов осуществляется уполномоченным органом в части регистрационного досье, которая подвергается изменению.

52. Проведение экспертизы документов и принятие решений уполномоченным органом по внесению изменений в регистрационное досье осуществляются в срок, не превышающий 50 календарных дней со дня подтверждения оплаты заявителем.

53. В случае обнаружения данных, требующих уточнения при внесении изменений в регистрационное досье, в период проведения экспертизы уполномоченный орган направляет однократный запрос держателю регистрационного удостоверения о представлении необходимой информации или данных в письменном и (или) электронном виде.

54. Срок представления заявителем ответа на запрос уполномоченного органа при экспертизе вносимых изменений в регистрационное досье не должен превышать 30 календарных дней. Время представления заявителем документов по запросу уполномоченного органа в процессе экспертизы вносимых изменений не входит в сроки проведения экспертизы и процедуры внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

55. По результатам экспертизы и заключения об отсутствии влияния вносимых изменений на качество, безопасность и эффективность лекарственного средства, уполномоченный орган в срок, не превышающий 5 рабочих дней, принимает решение о внесении изменений в регистрационное досье.

56. Уполномоченный орган в течение 5 рабочих дней со дня принятия решения вносит соответствующую запись в Государственный реестр и направляет уведомление заявителю о внесенных изменениях.

57. В случае если вносимые изменения затрагивают документы и (или) данные регистрационного удостоверения, то заявителю выдается новое регистрационное удостоверение под прежним номером на остаточный срок действия регистрации лекарственного средства.

58. В случае внесения незначительных изменений, не затрагивающих аспекты безопасности, качества и эффективности лекарственного средства, но затрагивающих изменение макетов упаковок лекарственного средства, инструкции по медицинскому применению, а также изменение штрих-кода и цветового дизайна упаковки:

1) разрешается производство и ввоз лекарственного средства в ранее утвержденных упаковках и с инструкцией по медицинскому применению в течение 180 календарных дней с даты внесения изменений;

2) допускается одновременная реализация лекарственного средства в ранее и вновь утвержденной упаковке с ранее и вновь утвержденной инструкцией по медицинскому применению до окончания срока годности лекарственного средства, если это не противоречит правилам надлежащей практики фармаконадзора.

Глава 4. Автоматическая процедура регистрации лекарственных средств

59. Лекарственные средства подлежат процедуре автоматической регистрации в случаях, если они:

1) включены в перечень преквалифицированных лекарственных средств ВОЗ;

2) зарегистрированы такими регуляторными органами, как Администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA), Европейское агентство по медицинским продуктам (EMA) (по централизованной процедуре), Агентство по лекарственным средствам и продуктам медицинского назначения Японии (PMDA), Агентство терапевтических продуктов Швейцарии (Swissmedic) и Агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов медицинского назначения Великобритании (MHRA);

3) относятся к орфанным лекарственным препаратам;

4) относятся к лекарственным средствам, приобретаемым через организации (представительства), учрежденные Организацией Объединенных Наций (ООН), заключившие договор (соглашение, меморандум) с Кабинетом Министров Кыргызской Республики.

60. В целях автоматической регистрации лекарственного средства заявитель представляет в уполномоченный орган:

1) заявление на проведение автоматической регистрации лекарственного средства по форме, утвержденной уполномоченным органом;

2) модули 1, 2 регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с приложением 1 к настоящему Порядку в электронном формате посредством информационной системы «Электронная база данных лекарственных средств и медицинских изделий», при этом модуль 1 регистрационного досье дополнительно представляется в двух экземплярах на бумажном носителе.

К регистрационному досье прилагаются копия документа, подтверждающего преквалификацию лекарственного препарата ВОЗ, и (или) копия документа, подтверждающего его регистрацию одним из регуляторных органов, указанных в подпункте 2 пункта 59 настоящего Порядка.

Вместо нормативного документа по качеству лекарственного средства допускается представление эквивалентного ему документа (спецификация и методика анализа лекарственного средства) на государственном и (или) официальном языках.

В составе регистрационного досье представляются общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) либо один из указанных документов на государственном и (или) официальном языках.

Допускается представление общей характеристики лекарственного препарата и (или) инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листка-вкладыша), а также макетов первичной и вторичной (потребительской) упаковок на английском языке при условии одновременного представления соответствующих дизайн-макетов самоклеящейся этикетки (стикера), содержащей информацию о лекарственном препарате на государственном и (или) официальном языках, и QR-кода, обеспечивающего доступ к макетам первичной и вторичной (потребительской) упаковок на государственном языке, общей характеристике лекарственного препарата и (или) инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листка-вкладышу) на государственном и (или) официальном языках.

Для лекарственных средств, указанных в подпункте 3 пункта 59 настоящего Порядка, дополнительно представляются:

– документ уполномоченного органа Кыргызской Республики в сфере здравоохранения, подтверждающий отнесение лекарственного препарата к орфанным лекарственным препаратам;

- обоснование причин невозможности представления полного объема данных;
- оценка соотношения «польза – риск» в составе доклинического и клинического обзоров.

Для лекарственных средств, указанных в подпункте 4 пункта 59 настоящего Порядка, дополнительно представляется документ уполномоченного органа Кыргызской Республики в сфере здравоохранения, подтверждающий, что лекарственное средство приобретается через организации (представительства), учрежденные ООН, заключившие договор (соглашение, меморандум) с Кабинетом Министров Кыргызской Республики.

61. При подаче заявления на автоматическую регистрацию различных лекарственных форм одного и того же лекарственного препарата заявитель представляет в уполномоченный орган отдельные заявление и регистрационное досье на каждую лекарственную форму.

62. При подаче заявления на автоматическую регистрацию одной лекарственной формы с различной дозировкой, концентрацией, объемом заполнения заявитель представляет одно заявление и регистрационное досье с приложением макетов упаковок на каждую дозировку, концентрацию, объем заполнения и количество доз в упаковке.

63. Прием заявления оформляется актом приема-передачи по форме, утвержденной уполномоченным органом.

64. Уполномоченный орган выставляет счет на оплату в течение 5 рабочих дней с момента приема заявления (за исключением лекарственных средств, указанных в подпунктах 3, 4 пункта 59 настоящего Порядка).

65. Экспертиза регистрационного досье по автоматической процедуре государственной регистрации лекарственных средств проводится уполномоченным органом в срок, не превышающий 10 календарных дней со дня подтверждения оплаты за автоматическую регистрацию.

В заявлении о проведении государственной регистрации заявитель делает отметку о проведении процедуры автоматической регистрации.

66. На зарегистрированное лекарственное средство по автоматической процедуре регистрации уполномоченный орган выдает заявителю в срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня принятия им решения, под подпись:

- 1) регистрационное удостоверение с указанием срока, в течение которого разрешается медицинское применение лекарственного средства на территории Кыргызской Республики;

2) общую характеристику лекарственного препарата и (или) инструкцию по медицинскому применению на государственном и официальном языках, утвержденные уполномоченным органом;

3) макеты упаковок, согласованные с уполномоченным органом;

4) нормативный документ по качеству или эквивалентный документ (спецификация и методика анализа лекарственного средства), согласованный с уполномоченным органом.

Глава 5. Ускоренная процедура регистрации лекарственных средств

67. Лекарственные средства подлежат процедуре ускоренной регистрации в случаях, если:

1) относятся к стратегически важным лекарственным средствам;

2) являются лекарственными средствами, произведенными на территории Кыргызской Республики.

68. В целях ускоренной регистрации лекарственного средства заявитель представляет в уполномоченный орган заявление по форме, утвержденной уполномоченным органом, с приложением документов:

1) на стратегически важные лекарственные средства – согласно пункту 9 настоящего Порядка;

2) на лекарственные средства, произведенные на территории Кыргызской Республики, – согласно приложению 6 настоящего Порядка.

69. При подаче заявления на ускоренную регистрацию различных лекарственных форм одного и того же лекарственного препарата заявитель представляет в уполномоченный орган отдельные заявления и регистрационное досье на каждую лекарственную форму.

70. Прием заявления оформляется актом приема-передачи по форме, утвержденной уполномоченным органом. В заявлении о проведении государственной регистрации заявитель делает отметку о проведении процедуры ускоренной регистрации.

71. Уполномоченный орган осуществляет процедуру ускоренной государственной регистрации лекарственного средства в срок, не превышающий 80 календарных дней со дня подтверждения оплаты, включая проведение экспертизы регистрационного досье в течение 75 календарных дней.

72. На зарегистрированное лекарственное средство по ускоренной процедуре регистрации уполномоченный орган выдает заявителю в срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня принятия решения, под подпись:

- 1) регистрационное удостоверение с указанием срока, в течение которого разрешается медицинское применение лекарственного средства на территории Кыргызской Республики;
- 2) инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства (листок-вкладыш) на государственном и официальном языках, утвержденную уполномоченным органом;
- 3) макеты упаковок, согласованные с уполномоченным органом;
- 4) нормативный документ по качеству, согласованный с уполномоченным органом.

Глава 6. Внесение лекарственного средства в Государственный реестр и выдача дубликата регистрационного удостоверения

73. Государственный реестр является официальным электронным документом учета зарегистрированных лекарственных средств в Кыргызской Республике, ведение которого осуществляется уполномоченным органом.

74. Информация о зарегистрированных лекарственных средствах в течение 5 рабочих дней со дня принятия решения уполномоченным органом вносится в Государственный реестр в виде реестровой записи с присвоением лекарственному средству регистрационного номера.

75. В Государственный реестр включаются утвержденные уполномоченным органом инструкции по медицинскому применению лекарственных средств на государственном и официальном языках.

76. Лекарственные средства, зарегистрированные и внесенные в Государственный реестр, разрешаются к медицинскому применению на территории Кыргызской Республики в течение всего периода действия регистрационного удостоверения.

77. Государственный реестр публикуется на официальном сайте уполномоченного органа и обновляется на постоянной основе в режиме онлайн.

78. При принятии уполномоченным органом решения о приостановлении или прекращении действия регистрационного удостоверения лекарственного средства для медицинского применения, внесение соответствующей реестровой записи в Государственный реестр осуществляется в срок, не превышающий 2 рабочих дней со дня принятия такого решения.

79. В случае утери (порчи) регистрационного удостоверения представитель держателя регистрационного удостоверения вправе обратиться в уполномоченный орган с заявлением о выдаче дубликата регистрационного удостоверения.

80. В случае порчи регистрационного удостоверения к заявлению о выдаче его дубликата прилагается испорченное регистрационное удостоверение, а в случае утери – сообщение об утере, опубликованное в средствах массовой информации.

81. В течение 7 календарных дней со дня получения заявления о выдаче дубликата регистрационного удостоверения и внесения оплаты заявителем для выдачи дубликата регистрационного удостоверения уполномоченный орган оформляет дубликат регистрационного удостоверения на бланке регистрационного удостоверения с отметкой «дубликат» и выдает его держателю регистрационного удостоверения или его представителю.

Глава 7. Основания для приостановления действия регистрационного удостоверения или прекращения действия регистрационного удостоверения

82. Ограничение действия регистрационного удостоверения применяется уполномоченным органом посредством:

- 1) приостановления действия регистрационного удостоверения;
- 2) прекращения действия регистрационного удостоверения.

83. Действие регистрационного удостоверения приостанавливается уполномоченным органом в случаях:

1) документально подтвержденных фактов несоответствия качественного и количественного состава выпущенных серий лекарственного средства заявленному составу;

2) неблагоприятного соотношения «польза – риск» или выявления документального подтверждения недостаточной терапевтической эффективности лекарственного препарата при соблюдении условий его применения, описанных в утвержденной инструкции по применению;

3) выявления критических несоответствий при проведении инспекции на соответствие правилам надлежащих фармацевтических практик до их устранения;

4) если лекарственный препарат является опасным (наносит серьезный или непоправимый вред здоровью человека), при этом обоснование серьезности или непоправимости вреда здоровью должно быть подкреплено экспертным заключением уполномоченного органа со ссылками на документальные свидетельства;

5) невыполнения держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору.

84. Действие регистрационного удостоверения приостанавливается на основании решения уполномоченного органа с указанием срока приостановления действия регистрационного удостоверения. В случаях приостановления действия

регистрационного удостоверения, указанных в пункте 83 настоящего Порядка, уполномоченный орган в течение 5 рабочих дней направляет держателю регистрационного удостоверения уведомление о приостановлении действия регистрационного удостоверения с указанием причин приостановления.

Действие регистрационного удостоверения приостанавливается уполномоченным органом на срок до 6 месяцев.

Применение и реализация лекарственного средства в период приостановления регистрационного удостоверения не допускаются.

85. Производитель или его уполномоченный представитель в течение срока приостановления регистрационного удостоверения обязан устранить обстоятельства, повлекшие приостановление действия регистрационного удостоверения, и уведомить об этом в письменной форме уполномоченный орган с приложением подтверждающих документов.

86. По результатам оценки представленных заявителем документов уполномоченный орган в течение 10 рабочих дней принимает решение о возобновлении действия регистрационного удостоверения (с указанием даты возобновления регистрационного удостоверения) либо прекращении действия регистрационного удостоверения.

87. Уполномоченный орган уведомляет производителя или его уполномоченного представителя о принятом решении в течение 5 рабочих дней со дня принятия такого решения.

Решение о возобновлении действия удостоверения вступает в силу со дня его принятия.

88. Прекращение действия регистрационного удостоверения производится уполномоченным органом на основании:

1) выявления случаев представления заявителем недостоверных сведений в документах регистрационного досье, которые не могли быть установлены при регистрации лекарственных препаратов;

2) вступившего в законную силу решения суда;

3) получения и подтверждения новых системных данных о превосходстве рисков, связанных с применением лекарственного препарата, над получаемой от него пользой;

4) подачи держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата или юридическим лицом, уполномоченным держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата, заявления об отмене регистрации лекарственного препарата;

5) неустранения держателем регистрационного удостоверения обстоятельств, послуживших основанием для приостановления действия регистрационного удостоверения в соответствии с

пунктом 83 настоящего Порядка, в сроки, установленные уполномоченным органом;

6) неустранения критических несоответствий, выявленных при проведении инспекции на соответствие правилам надлежащих фармацевтических практик, в установленные сроки.

89. Уполномоченный орган направляет держателю регистрационного удостоверения письменное уведомление с приложением принятого решения о прекращении действия регистрационного удостоверения в течение 5 рабочих дней со дня принятия уполномоченным органом решения об аннулировании (отзыве) регистрационного удостоверения.

90. В случае прекращения действия регистрационного удостоверения уполномоченный орган принимает меры и (или) действия, направленные на прекращение поставок лекарственного средства, регистрационное удостоверение которого утратило силу, а также меры по его отзыву или изъятию из обращения.

91. Датой прекращения действия регистрационного удостоверения является дата уведомления заявителя о прекращении действия регистрационного удостоверения.

92. Заявитель имеет право обжаловать решение уполномоченного органа о приостановлении действия регистрационного удостоверения, прекращении действия регистрационного удостоверения в соответствии с законодательством Кыргызской Республики в сфере административной деятельности и административных процедур.

Глава 8. Обязанности держателей регистрационных удостоверений

93. В случае смены держателя регистрационного удостоверения новый держатель регистрационного удостоверения должен представить уполномоченному органу документальное подтверждение смены держателя регистрационного удостоверения в срок, не превышающий 15 календарных дней со дня смены держателя регистрационного удостоверения, с подтверждением возможности выполнения им обязанностей держателя регистрационного удостоверения и соблюдения требований, установленных настоящим Порядком.

94. Держатель регистрационного удостоверения должен незамедлительно уведомить уполномоченный орган о любом запрете или ограничении медицинского применения лекарственного средства, наложенном уполномоченными органами какого-либо государства, на рынке которого находится лекарственное средство, и обо всех сведениях, которые могут повлиять на оценку соотношения «польза – риск» рассматриваемого лекарственного средства.

95. Сведения, представляемые заявителем в уполномоченный орган, должны включать как положительные, так и отрицательные результаты клинических исследований или иных исследований по всем показаниям и во всех группах пациентов, независимо от включения их в регистрационное досье, а также данные о применении лекарственного средства, если такое применение не соответствует требованиям регистрации.

96. В случаях применения мер временных ограничений, связанных с выявлением риска для здоровья человека при применении зарегистрированного лекарственного средства, в связи с вносимыми держателем регистрационного удостоверения изменениями в лекарственное средство указанная информация должна быть передана им в срок не позднее дня, следующего за днем введения временных ограничений, в уполномоченный орган с указанием причин, характера и даты ввода в действие временных ограничений.

97. Разрешается реализация лекарственных препаратов, срок действия регистрационных удостоверений которых истек до окончания срока годности (срока хранения) этих лекарственных препаратов, если они были произведены до окончания срока действия регистрационного удостоверения.

Приложение 1
к Порядку
государственной регистрации
лекарственных средств
для медицинского применения

**Перечень документов регистрационного досье лекарственных
препаратов в формате общего технического документа**

№	Наименование документов
Модуль 1. Административная информация	
1	Сопроводительное письмо
1.1	Содержание
1.2	Общая документация
1.2.1	Сертификат на фармацевтический продукт согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения (нотариально заверенный (при наличии) или сертификат (регистрационное удостоверение) о регистрации в стране-производителе (нотариально заверенный (при наличии))
1.2.2	Документ, подтверждающий регистрацию в стране-производителе и (или) в стране-держателе регистрационного удостоверения, и (или) в странах региона Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) и (или) в странах Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС) на лекарственный препарат (заверенный в установленном порядке)
1.3	Общая характеристика лекарственного препарата (далее – ОХЛП), инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее – ИМП), маркировка
1.3.1	ОХЛП с датой последнего пересмотра
1.3.2	Проект ИМП на государственном и официальном языках
1.3.3	Текст маркировки первичной и вторичной упаковок, этикеток, стикеров на государственном и (или) официальном языках. Цветные макеты потребительских упаковок, этикеток, стикеров в электронном виде в формате JPEG в масштабе 1:1
1.3.4	Построчное (расположенное параллельно на одном листе) сравнение действующих ОХЛП и ИМП

	оригинального (референтного) лекарственного препарата и проектов ОХЛП и ИМП воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с выделением и обоснованием всех отличий
1.3.5	Декларация о том, что в проектах ОХЛП и ИМП воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата отсутствуют отличия от действующих ОХЛП и ИМП оригинального (референтного) лекарственного препарата, за исключением отличий в информации о производителе, сроке годности, составе вспомогательных веществ, а также незначительных различиях в биодоступности или фармакокинетике
1.4	Перечень стран, в которых лекарственный препарат подан на регистрацию, зарегистрирован, получил отказ в регистрации или его обращение на рынке этих стран было приостановлено, с указанием наименования лекарственного препарата, номера и даты регистрационного удостоверения, срока его действия или даты принятия решения об отказе в регистрации либо приостановлении действия регистрационного удостоверения. Представляемая информация должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения (если применимо)
1.5	Документы по качеству
1.5.1	Сертификат соответствия требованиям Фармакопеи ЕАЭС либо Европейской фармакопеи в части минимизации риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья, в случае использования фармацевтических субстанций животного происхождения (если применимо)
1.5.2	Копия сертификата соответствия фармацевтической субстанции требованиям Европейской фармакопеи (при наличии)
1.5.3	Письмо держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции с обязательством сообщать обо всех изменениях производителю лекарственного препарата и уполномоченному органу, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены в мастер-файл фармацевтической субстанции

1.5.4	Письмо, подтверждающее согласие держателя мастер-файла фармацевтической субстанции на предоставление документов закрытой части мастер-файла фармацевтической субстанции по запросу уполномоченного органа
1.5.5	Копия сертификата на мастер-файл плазмы, выданного уполномоченным органом страны-производителя (если применимо)
1.5.6	Копия сертификата на мастер-файл вакцинного антигена, выданного уполномоченным органом страны-производителя (если применимо)
1.5.7	Проект нормативного документа по качеству в соответствии с приложением 3 Порядка государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения на официальном языке
1.6	Документы по производству
1.6.1	Заверенные в установленном порядке копии действующих документов, подтверждающих соответствие производителя требованиям надлежащей производственной практики, выданных уполномоченными органами страны (стран), в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства), и (или) иным уполномоченным органом (и при наличии – адрес сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия требованиям надлежащей производственной практики (например, EudraGMP) в сети Интернет)
1.6.2	Заверенные в установленном порядке копии действующего разрешения (лицензии) на производство (включая приложения к ним), выданного уполномоченным органом страны, в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства)
1.6.3	Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между держателем регистрационного удостоверения и производителем по вопросам соблюдения требований надлежащей производственной практики, если держатель регистрационного удостоверения не участвует в производстве лекарственного препарата (если применимо)
1.6.4	Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между контрактной производственной

	площадкой и производителем по вопросам соблюдения требований надлежащей производственной практики, в случаях, когда весь процесс или один из этапов производства лекарственного препарата осуществляется на контрактной производственной площадке (если применимо)
1.6.5	Согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС
1.6.6	Заверенная заявителем копия основного досье (мастер-файла) производственной площадки (производственных площадок) (если применимо)
1.6.7	Схема этапов производства с указанием всех производственных площадок, задействованных в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая выпускающий контроль качества
1.7	Письмо заявителя о том, что лекарственные препараты содержат генетически модифицированные организмы или получены из них (если применимо)
1.8	Резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является воспроизведенным, гибридным или биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом соответствующего оригинального (биологического) лекарственного препарата
1.9	Информация относительно фармаконадзора заявителя в Кыргызской Республике
1.9.1	Мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявку на регистрацию лекарственного препарата, включающую: доказательство того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо за глобальный фармаконадзор; контактные данные уполномоченного лица за глобальный фармаконадзор; декларацию, подписанную держателем регистрационного удостоверения о том, что он имеет систему фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по пострегистрационному контролю безопасности лекарственных средств; ссылку на место (адрес), где хранится мастер-файл системы

	фармаконадзора в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора)
1.9.2	Письменное подтверждение того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор, и контактное лицо, проживающее на территории Кыргызской Республики
1.9.3	План управления рисками (для оригинального лекарственного препарата, биоаналогичного, биологического, биотехнологического, а также иммунологического лекарственного препарата) в соответствии с правилами надлежащей практики фармаконадзора
1.10	Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака (при наличии)
Модуль 2*. Резюме общего технического документа	
2.1	Содержание модулей 2–5
2.2	Введение в общий технический документ
2.3	Резюме документов по качеству
2.3.S	Активная фармацевтическая субстанция
2.3.S.1	Общая информация
2.3.S.2	Производство
2.3.S.3	Характеристика
2.3.S.4	Контроль активного вещества
2.3.S.5	Стандартные образцы или вещества
2.3.S.6	Система упаковки (укупорка)
2.3.S.7	Стабильность
2.3.P	Лекарственный препарат
2.3.P.1	Описание и состав лекарственного препарата
2.3.P.2	Фармацевтическая разработка
2.3.P.3	Производство
2.3.P.4	Контроль вспомогательных веществ
2.3.P.5	Контроль лекарственного препарата
2.3.P.6	Стандартные образцы или вещества
2.3.P.7	Система упаковка (укупорка)
2.3.P.8	Стабильность
2.3.A	Дополнения
2.3.A.1	Технические средства и оборудование
2.3.A.2	Оценка безопасности относительно посторонних микроорганизмов
2.3.A.3	Новые вспомогательные вещества
2.3.R	Региональная информация
2.4	Обзор доклинических данных

2.5	Обзор клинических данных
2.6	Резюме по доклиническим данным
2.6.1	Резюме фармакологических данных в текстовом формате
2.6.2	Резюме фармакологических данных в виде таблиц
2.6.3	Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате
2.6.4	Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц
2.6.5	Резюме токсикологических данных в текстовом формате
2.6.6	Резюме токсикологических данных в виде таблиц
2.7	Резюме клинических данных
2.7.1	Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов
2.7.2	Резюме исследований по клинической фармакологии
2.7.3	Резюме по клинической эффективности
2.7.4	Резюме по клинической безопасности
2.7.5	Копия использованных литературных источников
2.7.6	Короткие обзоры индивидуальных исследований
Модуль 3*. Качество	
3.1	Содержание
3.2	Основные данные
3.2.S	Лекарственная субстанция (для лекарственных препаратов, которые содержат более одного активного вещества, информация представляется в полном объеме относительно каждого из них) **
3.2.S.1	Общая информация**
3.2.S.1.1	Название**
3.2.S.1.2	Структура**
3.2.S.1.3	Общие свойства**
3.2.S.2	Производство
3.2.S.2.1	Производитель**
3.2.S.2.2	Описание производственного процесса и его контроль
3.2.S.2.3	Контроль исходных материалов
3.2.S.2.4	Контроль критических этапов и промежуточной продукции
3.2.S.2.5	Валидация процесса и (или) его оценка
3.2.S.2.6	Разработка производственного процесса
3.2.S.3	Характеристика**
3.2.S.3.1	Доказательство структуры и характеристики
3.2.S.3.2	Примеси**
3.2.S.4	Контроль активного вещества**
3.2.S.4.1	Спецификация**

3.2.S.4.2	Аналитические методики**
3.2.S.4.3	Валидация аналитических методик***
3.2.S.4.4	Анализы серий**
3.2.S.4.5	Обоснование спецификации
3.2.S.5	Стандартные образцы или вещества
3.2.S.6	Система упаковка (укупорка)**
3.2.S.7	Стабильность**
3.2.S.7.1	Резюме относительно стабильности и выводы**
3.2.S.7.2	Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности**
3.2.S.7.3	Данные о стабильности**
3.2.P	Лекарственный препарат
3.2.P.1	Описание и состав лекарственного препарата
3.2.P.2	Фармацевтическая разработка:
3.2.P.2.1	Составные вещества лекарственного препарата
3.2.P.2.1.1	Лекарственная субстанция
3.2.P.2.1.2	Вспомогательные вещества
3.2.P.2.2	Лекарственный препарат
3.2.P.2.2.1	Разработка состава
3.2.P.2.2.2	Излишки
3.2.P.2.2.3	Физико-химические и биологические свойства
3.2.P.2.3	Разработка производственного процесса
3.2.P.2.4	Система упаковка (укупорка)
3.2.P.2.5	Микробиологические характеристики
3.2.P.2.6	Совместимость
3.2.P.3	Производство
3.2.P.3.1	Производитель (производители)
3.2.P.3.2	Состав на серию
3.2.P.3.3	Описание производственного процесса и контроля процесса
3.2.P.3.4	Контроль критических этапов и промежуточной продукции
3.2.P.3.5	Валидация технологического процесса ****
3.2.P.4	Контроль вспомогательных веществ
3.2.P.4.1	Спецификации
3.2.P.4.2	Аналитические методики
3.2.P.4.3	Валидация аналитических методик***
3.2.P.4.4	Обоснование спецификаций
3.2.P.4.5	Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения (при использовании вспомогательных веществ животного или человеческого происхождения)

	представляется сертификат вирусной, бактериологической и прионовой безопасности)
3.2.P.4.6	Новые вспомогательные вещества
3.2.P.5	Контроль лекарственного препарата
3.2.P.5.1	Спецификация (спецификации)
3.2.P.5.2	Аналитические методики
3.2.P.5.3	Валидация аналитических методик
3.2.P.5.4	Анализы серий
3.2.P.5.5	Характеристика примесей
3.2.P.5.6	Обоснования спецификации(й)
3.2.P.6	Стандартные образцы и вещества
3.2.P.7	Система упаковка (укупорка)
3.2.P.8	Стабильность
3.2.P.8.1	Резюме и вывод о стабильности
3.2.P.8.2	Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности
3.2.P.8.3	Данные о стабильности
3.2.A	Дополнения
3.2.A.1	Технические средства и оборудование
3.2.A.2	Оценка безопасности относительно посторонних микроорганизмов
3.2.A.3	Новые вспомогательные вещества
3.2.R	Региональная информация
3.3	Копия использованных литературных источников
Модуль 4. Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях	
4.1	Содержание
4.2	Отчеты об исследованиях
4.2.1	Фармакология
4.2.1.1	Первичная фармакодинамика
4.2.1.2	Вторичная фармакодинамика
4.2.1.3	Фармакологическая безопасность
4.2.1.4	Фармакодинамические лекарственные взаимодействия
4.2.2	Фармакокинетика
4.2.2.1	Аналитические методики и отчеты по валидации
4.2.2.2	Абсорбция
4.2.2.3	Распределение
4.2.2.4	Метаболизм
4.2.2.5	Экскреция (выведение)
4.2.2.6	Фармакокинетические лекарственные взаимодействия
4.2.2.7	Другие фармакокинетические исследования
4.2.3	Токсикология

4.2.3.1	Токсичность при однократном введении
4.2.3.2	Токсичность при многократном введении
4.2.3.3	Генотоксичность (in vitro, in vivo, токсикокинетическая оценка)
4.2.3.4	Канцерогенность (долгосрочные исследования, краткосрочные или среднесрочные исследования)
4.2.3.5	Репродуктивная и онтогенетическая токсичности: фертильность и раннее эмбриональное развитие, эмбрио-фетальное развитие; пренатальное и постнатальное развитие; исследования на неполовозрелом потомстве с последующим наблюдением
4.2.3.6	Местная переносимость
4.2.3.7	Другие исследования токсичности (антигенность, иммунотоксичность, исследования механизма действия, лекарственная зависимость, метаболиты, примеси и др.)
4.3	Копия использованных литературных источников
Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях и (или) испытаниях*****	
5.1	Содержание
5.2	Перечень всех клинических исследований (испытаний) в виде таблиц (название исследований с переводом на русский язык)
5.3	Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)
5.3.1	Отчеты о биофармацевтических исследованиях: отчет об исследованиях биодоступности; отчет о сравнительных исследованиях биодоступности и биоэквивалентности; отчет о корреляции исследований in vitro – in vivo; отчет о биоаналитических и аналитических методах
5.3.2	Отчеты об исследованиях по фармакокинетике при использовании биоматериалов человека: отчет об исследованиях связывания с белками; отчет об исследованиях печеночного метаболизма и взаимодействиях; отчет об исследованиях с использованием биоматериалов человека
5.3.3	Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека: отчет об исследованиях фармакокинетики у здоровых добровольцев и исследовании первичной переносимости; отчет об исследованиях фармакокинетики у пациентов и исследованиях первичной переносимости; отчет об исследованиях внутреннего фактора фармакокинетических исследований; отчет об исследованиях внешнего

	фактора фармакокинетических исследований; отчет об исследованиях фармакокинетики в различных популяциях
5.3.4	Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека: отчет об исследованиях фармакодинамики и фармакокинетики (фармакодинамики) у здоровых добровольцев; отчет об исследованиях фармакодинамики и фармакокинетики (фармакодинамики) у пациентов
5.3.5	Отчеты об исследовании эффективности и безопасности: отчет о контролируемых клинических исследованиях по заявленным показаниям; отчет о неконтролируемых клинических исследованиях; отчеты об анализе данных более чем одного исследования, включая любые формальные интегрированные анализы, метаанализы и перекрестные анализы; отчеты о других исследованиях
5.3.6	Отчеты о пострегистрационном опыте применения
5.3.7	Образцы индивидуальных регистрационных форм и индивидуальные списки пациентов
5.4	Копия использованных литературных источников

Примечание:

* При автоматической регистрации лекарственного средства представляются модули 1–2. Закрытые части мастер-файла лекарственного препарата (Drug Master File (DMF) представляются по запросу уполномоченного органа в ходе экспертных работ.

** При автоматической регистрации представляются результаты стабильности, сертификаты качества (сертификат анализа, протокол испытаний) для серий, произведенных в пострегистрационный период активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата. Если отдельные части документации не включены в досье, в соответствующем разделе необходимо представить обоснование.

Для препаратов животного происхождения в разделе 3.2.5 модуля 3 необходимо представить следующие дополнительные сведения: данные относительно вида, возраста, рациона животных, от которых получено сырье; данные о характере (категории) ткани, из которой получено сырье для производства лекарственного препарата, с точки зрения его опасности относительно содержания прионов; технологическая схема обработки сырья с указанием экстрагентов и технологических параметров; методы контроля качества сырья, включая методы выявления прионов в лекарственном препарате (при необходимости). Допускается представление документов на английском языке с переводом на русский язык следующих разделов

модулей 3, 4, 5: спецификация (3.2.P.5.1), аналитические методики (3.2.P.5.2), обоснование спецификаций (3.2.P.5.6).

*** Для фармакопейных методик представляются данные верификации.

**** Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, включает моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами).

***** Для каждого клинического исследования (в т. ч. исследования биоэквивалентности) представляются: утвержденный протокол исследования; утвержденный отчет исследования; разрешение регуляторного органа на проведение исследования (при наличии); одобрение этической комиссии; копия договора страхования ответственности спонсора в случае причинения вреда жизни и здоровью субъекта исследования; копии индивидуальных регистрационных карт субъектов исследования (для международных, многоцентровых клинических исследований 20 %); хроматограммы (при представлении результатов исследования биоэквивалентности); копии договоров между спонсором клинического исследования и исследовательским центром (контрактной исследовательской организацией) (в случае необходимости, после изъятия конфиденциальной информации).

Приложение 2
к Порядку
государственной регистрации
лекарственных средств
для медицинского применения

**Требования к инструкции по медицинскому применению
лекарственного препарата (листок-вкладыш)**

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) должна содержать:

1. Наименование документа – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш).
2. Торговое наименование лекарственного препарата с указанием дозировок в весовых единицах.
3. Международное непатентованное наименование лекарственного препарата или при отсутствии такового – общепринятое (группировочное) наименование.
4. Наименование лекарственной формы с описанием внешнего вида и указанием особенностей применения для каждой возрастной категории населения.
5. Состав лекарственного препарата с указанием использования активных веществ в качественном и количественном значении, а также вспомогательных веществ – только в качественном выражении (для каждой выпускаемой лекарственной формы).
6. Указание на фармакотерапевтическую группу и (или) описание активности с кодом анатомо-терапевтическо-химической классификации.
7. Сокращенные данные по фармакодинамике (механизм действия, основные фармакологические и иные биологические свойства лекарственного препарата).
8. Сокращенные данные по фармакокинетике (скорость всасывания, распределения, а также метаболизм и выведение препарата из организма человека для определения дозировок и интервала между приемами лекарственных препаратов).
9. Показания к медицинскому применению лекарственного препарата.
10. Противопоказания к медицинскому применению лекарственного препарата.
11. Режим дозирования, способ применения, а при необходимости – путь введения и частоту применения с указанием времени, в которое лекарственный препарат может или должен применяться, а также в соответствующих случаях в зависимости от свойств лекарственного препарата – указание на время суток, до, во

время или после приема пищи либо до, во время или после проведения процедур, длительность лечения, если ее следует ограничить.

12. Описание ожидаемых нежелательных лекарственных реакций, которые могут наблюдаться при обычном применении лекарственного препарата, а также меры, которые должны быть предприняты с содержанием просьбы к потребителю обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в уполномоченный орган с указанием различных путей такого сообщения (в том числе посредством электронного сообщения или почтового отправления).

13. Особые указания при применении лекарственного препарата:

1) рекомендации о необходимости консультации с медицинским работником или фармацевтическим работником, а также меры предосторожности;

2) указания, при необходимости, об особенностях действия лекарственного препарата при первом применении или после его отмены, а также о риске возникновения симптомов отмены;

3) указания, при необходимости, о действиях пациента при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата;

4) информация об особых указаниях и мерах предосторожности, обусловленных нежелательными реакциями, которые могут возникнуть при применении лекарственного препарата пациентом, с указанием методов их контроля и мониторинга, мер по предупреждению и лечению;

5) рекомендации по способу применения лекарственного препарата и необходимости обращения за консультацией к медицинскому работнику или фармацевтическому работнику для разъяснения;

6) особые указания, касающиеся взаимодействия лекарственного препарата с другими препаратами, пищевыми продуктами и алкоголем, влияющего на его эффективность и безопасность;

7) информация об особенностях применения лекарственного препарата у детей, лиц пожилого возраста, а также пациентов с нарушением функции элиминирующих органов (печени и почек);

8) сведения о возможности медицинского применения лекарственного препарата у беременных женщин, женщин, кормящих грудью, детей, лиц пожилого возраста, а также пациентов со специфическими видами патологии;

9) сведения о влиянии лекарственного препарата на мужскую и женскую фертильность;

10) сведения о возможном влиянии лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами или механизмами, при необходимости.

14. Симптомы передозировки, меры помощи при передозировке.
15. Описание взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия (с алкоголем, табаком, пищевыми продуктами), способные повлиять на действие лекарственного препарата.
16. Указание срока годности, а также предупреждение о недопустимости применения лекарственного препарата по истечении срока годности.
17. Описание условий хранения, а при необходимости – особых условий хранения, а также предупреждение о визуальных признаках непригодности лекарственного препарата, при их наличии.
18. Условия отпуска лекарственного препарата из аптек.
19. Сведения об организации-производителе лекарственного препарата с указанием его наименования, юридического и фактического адресов, а в случае, если лекарственный препарат зарегистрирован под различными наименованиями в других государствах, указываются все наименования.
20. Сведения о представителе держателя регистрационного удостоверения с указанием наименования организации, юридического и фактического адресов, контактного телефона, факса, адреса электронной почты.
21. Дату утверждения или дату последнего пересмотра инструкции.

Приложение 3
к Порядку
государственной регистрации
лекарственных средств
для медицинского применения

Требования к нормативному документу по качеству

1. Проект нормативной документации по контролю качества – нормативный документ по качеству состоит из 8 разделов.

2. Первый раздел нормативного документа по качеству (далее – НД) содержит описание титульного листа НД, в котором указываются:

1) наименование лекарственного препарата (торговое наименование и международное непатентованное наименование, при его отсутствии – общепринятое (группировочное) наименование, при отсутствии последнего – химическое наименование);

2) лекарственная форма;

3) дозировка(и);

4) наименование держателя регистрационного удостоверения лекарственного средства и указание страны;

5) поле для указания номера НД (указывается в виде номера регистрационного удостоверения и даты регистрации в формате ДД-ММ-ГГ);

6) гриф согласования.

3. Во втором разделе НД описывается состав лекарственного препарата, содержание которого должно соответствовать требованиям пункта 3.2.Р.1 модуля 3 Перечня документов регистрационного досье лекарственных препаратов в формате общего технического документа, приведенного в приложении 1 к Порядку государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения, где в регистрационном досье (без указания функционального назначения) в разделе НД указывается качественный и количественный состав фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ со ссылками на фармакопеи или на нормативные документы, регламентирующие их качество.

4. Третий раздел НД содержит описание спецификаций лекарственного препарата с указанием показателей качества, норм качества (допустимые пределы) и ссылок на методы испытаний.

5. Четвертый раздел НД должен содержать описание процедур выполнения методов и методик испытаний лекарственного препарата по всем показателям качества спецификации со ссылками на фармакопеи первого и второго уровней или статьи (монографии) других фармакопей, или стандарты предприятий (производителей/разработчиков).

Показатели качества лекарственного препарата устанавливаются на лекарственные формы в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей (монографий) фармакопей первого, второго уровней Концепции гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 года № 119, а также с учетом особенностей конкретной лекарственной формы лекарственного препарата в зависимости от природы фармацевтической субстанции. В случае если испытание по отдельным показателям проводится выборочно или с установленной периодичностью, в спецификации устанавливают выборочность и периодичность испытаний.

6. В пятом разделе НД описывается упаковка лекарственного препарата:

- 1) первичная упаковка (ампулы, флаконы, банки, пакеты);
- 2) количество единиц продукции в первичной упаковке (количество таблеток в контурной ячейковой или безячейковой упаковке);
- 3) промежуточная, вторичная (потребительская) упаковка;
- 4) количество первичных упаковок во вторичной упаковке с указанием количества контурных ячейковых упаковок в ней;
- 5) наличие поглотителя влаги;
- 6) инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш);
- 7) комплектность (игла, капельница, зажим, скоба).

7. Шестой раздел НД должен содержать описание маркировки, выполненной в соответствии с Требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 76.

8. В седьмом разделе НД описываются условия хранения лекарственного препарата.

9. Восьмой раздел НД должен содержать указание о сроке годности (хранения) лекарственного препарата.

Приложение 4
к Порядку
государственной регистрации
лекарственных средств
для медицинского применения

**Объем материалов регистрационного досье, подлежащих
оценке, в зависимости от вида лекарственного средства**

1. Для проведения экспертизы при государственной регистрации оригинального лекарственного средства и его новых лекарственных форм, в том числе иммунобиологического препарата, представляется полный комплект регистрационного досье.

На момент подачи заявления на государственную регистрацию лекарственного средства представляется регистрационное досье с данными клинических исследований I–III фаз.

2. Воспроизведенный лекарственный препарат:

1) для воспроизведенных лекарственных препаратов данные фармацевтической разработки представляются в сравнении с оригинальным или референтным лекарственным препаратом;

2) для подтверждения эквивалентности генерического лекарственного препарата оригинальному (референтному) препарату в модуле 5 Перечня документов регистрационного досье лекарственных препаратов в формате общего технического документа (далее – ОТД), приведенного в приложении 1 к Порядку государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения, или главе 4 Перечня документов регистрационного досье лекарственных средств, произведенных на территории Кыргызской Республики (далее – Перечень), изложенного в приложении 6 к Порядку государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения в регистрационном досье воспроизведенного лекарственного препарата (дженерика), представляются результаты исследований в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 85;

3) в модуле 1 ОТД или главы 1 Перечня заявитель представляет резюме (до 5 страниц) с обоснованием и фактами, показывающими, что лекарственный препарат является воспроизведенным лекарственным препаратом соответствующего оригинального лекарственного препарата. Указанное резюме должно содержать сведения о препарате, его качественном составе и количественном содержании в нем активного вещества, его лекарственной форме и профиле безопасности и (или) эффективности его активного вещества по сравнению с

активным веществом оригинального препарата, а также сведения о биологической доступности и биоэквивалентности данного препарата.

3. Гибридный лекарственный препарат:

1) для государственной регистрации гибридного лекарственного препарата представляются следующие данные:

- в модуле 1 ОТД или главе 1 Перечня – краткая информация, обобщающая обоснования и факты, что лекарственный препарат, является гибридным по отношению к соответствующему оригинальному лекарственному препарату;

- информация о препарате, активной фармацевтической субстанции, лекарственной форме, дозировках, показаниях к применению, изменении (модификации) способа применения по сравнению с оригинальным препаратом, а также при необходимости сведения о биодоступности и биоэквивалентности данного препарата;

- план управления рисками (в определенных случаях);

- в случае отсутствия определенных элементов регистрационного досье представляется обоснование их отсутствия в соответствующем разделе;

2) в обзоре доклинических и клинических данных уделяется особое внимание следующим элементам:

- резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях, возможных продуктов разложения, образующихся при хранении) в серии препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;

- обновлению литературных публикаций по активному веществу в рамках настоящей заявки на регистрацию; данное требование выполняется путем ссылок на статьи в рецензируемых научных журналах;

- каждому пункту в общей характеристике лекарственного препарата, ранее не известному или вытекающему из характеристики препарата и (или) его терапевтической группы, с анализом доклинических и клинических обзоров (резюме) и подкреплением доказательствами, опубликованными в литературных источниках и (или) из результатов дополнительных исследований;

3) представляется дополнительная информация, доказывающая что профиль безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличается от такового у референтного препарата (резюме собственных доклинических и (или) клинических исследований);

4) результаты доклинических и (или) клинических исследований гибридного лекарственного препарата включаются в соответствующие разделы модулей 4, 5 ОТД или глав 3, 4 Перечня.

4. В следующих случаях требуется проведение дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных лекарственных препаратов и гибридных лекарственных препаратов:

1) различные соли (сложные эфиры, комплексы) или их производные (с одной и той же активной частью молекулы) представляют доказательства того, что нет никаких изменений в фармакокинетике активной части молекулы, фармакодинамике и (или) токсичности, которые существенно влияют на профиль безопасности (эффективности), иначе активное вещество следует рассматривать в качестве нового активного вещества лекарственного препарата;

2) другой способ применения и (или) другая лекарственная форма (для парентерального введения необходимо проводить различия между внутриартериальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным и другими методами введения), новый путь введения, иная лекарственная форма (при том же способе введения) – представляются клинические данные (безопасность, эффективность), исследования фармакокинетики, соответствующие доклинические данные (например, о местной переносимости), если это применимо;

3) другая дозировка при том же пути введения (лекарственной форме) и показаниям к применению предоставляются исследования сравнительной биодоступности;

4) сверхбиодоступные лекарственные препараты при сохранении интервала дозирования, но со снижением дозы, предназначенные для достижения сходной концентрации в плазме (крови), представляются исследования сравнительной биодоступности.

5. Биологические лекарственные препараты:

1) для лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы крови человека, заявитель представляет полное регистрационное досье лекарственного препарата, которое сопровождается приложением отдельного мастер-файла на плазму крови.

Мастер-файл на плазму крови является самостоятельным документом, отдельным от регистрационного досье лекарственного препарата, и содержит все значимые подробные сведения о характеристиках всей плазмы крови человека, использованной в качестве исходного материала и (или) сырья при производстве субфракций или промежуточных фракций, компонентов вспомогательных веществ или активных веществ, являющихся частью лекарственных препаратов или медицинских изделий.

При этом каждый центр или учреждение, фракционирующие (перерабатывающие) плазму человека подготавливают и поддерживают в обновленном состоянии набор подробной значимой информации, указанной в мастер-файле на плазму крови.

В том случае, если регистрационное досье относится к компоненту, полученному из плазмы, то для использованной плазмы в качестве исходного материала (сырья) предусматривается ссылка на мастер-файл его владельца.

Мастер-файл на плазму крови также содержит перечень лекарственных препаратов, на которые он распространяется, независимо от того, являются ли эти лекарственные препараты зарегистрированными, находятся в процессе регистрации или в стадии клинических исследований. Мастер-файл на плазму крови подлежит ежегодному обновлению и повторной экспертизе. При внесении изменений в мастер-файл на плазму крови, он подлежит экспертизе в соответствии с процедурой внесения изменений.

Мастер-файл содержит следующую информацию о плазме, использованной в качестве исходного материала (сырья):

- сведения о центрах или учреждениях, в которых проводится сбор крови (плазмы), включая данные об инспекции и представление специального разрешения на ведение данного вида деятельности, а также эпидемиологические данные об инфекциях, передающихся через кровь в регионе, где производится заготовка крови (плазмы);
- сведения о центрах или учреждениях, в которых проводится контроль донаций и пулов плазмы, включая инспекционный и регуляторный статус этих центров или учреждений;
- критерии отбора (исключения) доноров крови (плазмы);
- описание действующей системы, позволяющей отследить путь каждой донации от учреждения, где собирают кровь (плазму), до готового лекарственного препарата и наоборот;
- соответствие качества плазмы статьям (монографиям) государственных фармакопей;
- контроль собранной крови (плазмы) и ее пулов на наличие возбудителей инфекций, включая информацию о методах контроля, а в случае пулов плазмы – данные валидации использованных методик;
- технические характеристики контейнеров для сбора крови и плазмы, включая информацию об использованных растворах антикоагулянтов;
- условия хранения и транспортировки плазмы;
- процедура хранения любого материала, используемого для производства и (или) период карантина;
- характеристика пула плазмы;
- описание установленной системы взаимодействия между производителем лекарственного препарата, полученного из плазмы, и (или) центром или учреждением, фракционирующим и (или) перерабатывающим плазму, и центром или учреждением по сбору и контролю крови (плазмы), а также согласованные ими спецификации на плазму;

2) в отношении вакцин для медицинского применения требования к исходным материалам и сырью заменяются мастер-файлом вакцинного антигена. В случае вакцины, не являющейся вакциной для профилактики гриппа человека,

представляется мастер-файл вакцинного антигена для каждого антигена, который является активным веществом этой вакцины.

Для новых вакцин, которые содержат новый вакцинный антиген, заявитель подает полное регистрационное досье, включая все мастер-файлы вакцинного антигена на каждый вакцинный антиген, который является частью новой вакцины, если мастер-файл вакцинного антигена на такой вакцинный антиген отсутствует.

Указанные требования также применяются к каждой вакцине, которая состоит из новой комбинации вакцинных антигенов, независимо от того, является один или более антигенов частью вакцин, которые уже зарегистрированы. При внесении изменений в мастер-файл на вакцинный антиген, мастер-файл подлежит экспертизе в соответствии с процедурой внесения изменений.

Мастер-файл вакцинного антигена содержит следующую информацию об активном веществе, извлеченную из соответствующей части модуля 3 ОТД:

- общая информация, включая сведения о соответствии статье (монографии) государственных фармакопей;
- информация о производителе активного вещества (информация о производственном процессе, исходных материалах и сырье, специальных мерах относительно трансмиссивных губчатых энцефалопатий и оценке безопасности посторонних инфекционных агентов, помещениях и оборудовании);
- характеристика активного вещества;
- контроль качества активного вещества;
- стандартные образцы и материалы;
- первичная упаковка и укупорочная система активного вещества;
- стабильность активного вещества.

6. Биоаналогичный лекарственный препарат (биоаналог, биоподобный лекарственный препарат, биосимиляр).

Для экспертизы биоаналогичного лекарственного препарата представляются данные сравнительных исследований его с оригинальным (референтным) биологическим лекарственным средством в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 89.

В модуле 1 ОТД или главе 1 Перечня заявитель представляет резюме обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат, подаваемый на экспертизу, является биоаналогичным лекарственным препаратом оригинальному (референтному) лекарственному препарату. Резюме содержит информацию о лекарственном препарате, активном веществе, лекарственной форме,

дозировках, показаниях к применению и способе применения в сравнении с аналогичной информацией об оригинальном (референтном) лекарственном препарате.

В модуле 1 ОТД или главе 1 Перечня вместе с краткой информацией о системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения представляется план управления рисками на заявляемый биоаналогичный лекарственный препарат.

Качество, безопасность, эффективность и иммуногенность биоаналогичного лекарственного препарата на производственной, доклинической и клинической фазе его разработки сравниваются с одним и тем же эталонным референтным биологическим лекарственным средством в соответствии Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 89.

В модулях 2–5 ОТД или главах 2–4 Перечня содержится следующая информация:

1) подтверждение сходства молекулярных и биологических характеристик активных веществ биоаналогичного и оригинального (референтного) биологического лекарственного средства (детали по первичной структуре и структурам более высокого порядка, посттрансляционным модификациям (включая, в частности гликоформы), биологической активности, чистоте, примесям);

2) подтверждение сходства характеристик готового препарата (лекарственная форма, количественный и качественный состав, дозировка, способ применения, условия хранения, срок хранения, стабильность, профиль примесей) биоаналогичного и эталонного биологического лекарственного средства. Допускаются различия между биоаналогичным и референтным лекарственными препаратами в профиле примесей и составе вспомогательных веществ при условии, что заявителем учитывается наличие новейших технологий и подтверждается обоснованность выбранного состава по таким критериям, как профиль примесей, стабильность, совместимость со вспомогательными веществами, растворителями и материалами упаковки, целостность на биологическом и физико-химическом уровнях, активность и сила действия активного вещества;

3) критерии выбора эталонного биологического лекарственного средства;

4) в случае различий при разработке биоаналогичного лекарственного препарата, которые обладают потенциальным воздействием на его безопасность или эффективность, представляются дополнительные данные о доклинических исследованиях на животных и клинических исследованиях для того, чтобы охарактеризовать различия;

5) полное описание и пакет данных о производственном процессе, начиная с разработки векторов экспрессии и банков клеток, культуры (брожения) клеток, сбора, очистки, реакций модификации, наполнения контейнеров для готовой лекарственной формы;

6) исследования, проводимые в ходе фармацевтической разработки, для определения и валидации лекарственной формы, состава и системы упаковки (укупорки) (включая их целостность для предотвращения микробного загрязнения);

7) спецификация биоаналогичного лекарственного препарата, отражающая и контролирующая важные качественные показатели лекарственного средства, известные для эталонного биологического лекарственного средства (такие как идентификация, чистота, активность, молекулярная гетерогенность в плане размеров, заряда и гидрофобности, где возможно их определение, степень сialiрования, количество отдельных полипептидных цепей, гликозилирование функциональной области, уровни агрегации, примеси, такие как белок и ДНК клетки-хозяина);

8) исследования стабильности;

9) результаты доклинических (неклинических) исследований (в основе доклинических исследований лежит подход, основанный на оценке рисков, и там, где возможно, избежать проведения исследований на животных):

- *in vitro* исследования связывания с рецептором или клеточные анализы (например, анализ пролиферации клеток или анализ цитотоксичности) являются необходимыми доклиническими исследованиями;

- *in vivo* исследования на подходящем виде животных (на котором была изучена фармакодинамическая и (или) токсикологическая активность эталонного биологического лекарственного средства);

- кривая зависимости эффекта от дозы («доза – эффект»), определение начальной безопасной дозы и схем повышения дозы в последующих клинических исследованиях, исследования фармакологической безопасности;

- результаты как минимум одного исследования токсичности при многократном введении, включая оценку токсикокинетики, определение и характеристики иммунных ответов, в том числе титры антител, перекрестная реактивность с гомологичными эндогенными белками и нейтрализующая способность;

- оценка местной переносимости;

- данные токсикологических исследований, включающие оценку репродуктивной токсичности, генотоксичности, мутагенности и канцерогенности (при необходимости), требуется представлять в тех случаях, когда результаты исследования токсичности при

многократном введении, исследования местной переносимости выявляют потенциальные риски и (или) когда известны токсикологические свойства эталонного биологического лекарственного средства (например, известные побочные эффекты эталонного биопрепарата на репродуктивную функцию);

10) результаты клинических исследований (характер и сложность референтного препарата, степень сходства, наблюдаемая в физико-химических, биологических исследованиях, будут влиять на планирование клинических исследований):

- фармакокинетические исследования (фармакокинетические исследования при однократном введении; фармакокинетические исследования при многократном введении при наличии зависимости фармакокинетики от дозы и времени; фармакокинетическое сравнение биосимиляра и референтного препарата включает всасывание, биодоступность, характеристики выведения (клиренс и (или) период полувыведения);

- фармакодинамические исследования (фармакодинамические эффекты оцениваются на подходящей популяции и с применением доз из крутой части кривой зависимости «доза – эффект» в доклинических исследованиях; фармакодинамические маркеры выбираются в зависимости от их клинической значимости);

- сравнительные клинические исследования, включая оценку вида, частоты и тяжести нежелательных явлений (побочных реакций);

- исследования иммуногенности на целевой группе (сравнение частоты и типа образующихся антител и потенциальные клинические последствия иммунного ответа для биоаналогичного лекарственного препарата и референтного препарата; иммуногенность исследуется на популяции пациентов с самым высоким риском иммунного ответа и иммунных побочных реакций; предоставляется обоснование стратегии определения антител, включая выбор, оценку и характеристику методов, установление времени отбора проб, в том числе на исходном уровне, объемы, обработку и хранение проб, а также статистические методы анализа данных; аналитические методы определения антител валидируются для намеченной цели, проводится скрининговый анализ достаточной чувствительности метода и определение нейтрализующих антител; период наблюдения при исследованиях на иммуногенность соответствует планируемой длительности лечения и предполагаемого времени образования антител, и не меньше 12 месяцев, при другой длительности исследования представляется обоснование; при значимых случаях образования титров антител, их стойкость в течение определенного времени, потенциальные изменения характера иммунного ответа и клинические последствия требуется исследовать до и после регистрационного периода);

– основные клинические данные получают с использованием лекарственного средства, произведенного путем окончательного производственного процесса, то есть лекарственного средства, на которое подается заявление для получения государственной регистрации;

– при наличии любых отклонений от этих требований заявитель представляет обоснование, и при необходимости, данные дополнительных фармакокинетических исследований, сравнивающих фармакокинетические профили лекарственного средства с окончательным и более ранним составом;

11) спецификация безопасности (с описанием важных выявленных и потенциальных проблем безопасности эталонного биопрепарата, класса лекарственного вещества и (или) биосимиляра) и план фармаконадзора биосимиляра в пострегистрационный период (с описанием планируемых пострегистрационных мероприятий и методов, основывающихся на спецификации безопасности, плана управления и минимизации рисков, в том числе образовательные материалы для пациентов и (или) лечащих врачей);

12) экстраполирование данных об эффективности и безопасности лекарственного препарата с одного терапевтического показания на другое: если референтный препарат имеет более одного показания к применению, заявитель предоставляет обоснование отсутствия клинических исследований эффективности и безопасности биоаналогичного лекарственного препарата по другим показаниям к применению, по которым не проведены клинические исследования биоаналогичного лекарственного препарата; в обосновании отражается опыт клинического применения, доступность данных литературы о механизмах действия активного вещества референтного препарата для каждого показания (включая степень их достоверности) и вовлеченных рецепторах; при наличии доказательств того, что при разных показаниях к применению вовлекаются различные активные центры действующего вещества референтного препарата или различные рецепторы клетки-мишени или что профиль безопасности препарата различается при разных показаниях к применению, предоставляются данные клинических исследований; при экстраполировании данных по безопасности принимаются во внимание факторы, связанные с пациентом (сопутствующее лечение, сопутствующие заболевания и иммунный статус), факторы, связанные с заболеванием (реакции, сходные с таковыми клеток мишеней). Объем таких данных рассматривается с учетом совокупности доказательств, полученных при установлении сопоставимости биоаналогичного лекарственного препарата и потенциально сохраняющихся неопределенностей.

7. Комбинированные лекарственные препараты.

Для новых лекарственных препаратов, представляющих собой комбинацию двух или более ранее известных активных веществ в одной лекарственной форме, представляется полное регистрационное досье (модули 1–5 ОТД, главы 1–4 Перечня). Модуль 3 ОТД или глава 2 Перечня включает сведения о производстве, контроле качества, производителе каждого активного вещества, входящего в состав комбинированных лекарственных препаратов. В модулях 4, 5 ОТД или главах 3, 4 Перечня представляются результаты доклинических и клинических исследований заявляемых комбинаций активных веществ.

8. Лекарственные средства с хорошо изученным медицинским применением:

1) к лекарственным средствам с хорошо изученным медицинским применением относятся лекарственные препараты с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности:

- активное вещество, которых хорошо изучено в медицинском применении;
- лекарственные препараты из сырья природного происхождения (деготь березовый, змеиный яд и др.);
- продукты пчеловодства, медицинские пиявки, желчь, минералы и др.;
- витамины и витаминно-минеральные комплексы;
- растворы антисептиков (перекись водорода, йод, бриллиантовый зеленый и др.);
- вода для инъекций, адсорбенты (уголь активированный и др.);
- карминативные лекарственные препараты;
- лекарственные препараты из группы раздражающих и обволакивающих средств;

2) в регистрационном досье представляются модули 1–3 ОТД и главы 1, 2 Перечня. В модулях 4, 5 ОТД или главах 3, 4 Перечня в подробной научной библиографии указываются доклинические и клинические характеристики;

3) по лекарственным средствам с хорошо изученным медицинским применением представляются следующие данные:

– факторы, которые необходимо учитывать при определении хорошо изученного медицинского применения компонентов лекарственных средств:

время, в течение которого используется активное вещество в медицинской практике;

количественные аспекты использования активного вещества;

частота научных публикаций и актуальность использования активного вещества в течение последних 5 лет перед подачей заявления (со ссылкой на публикации в научных источниках);

согласованность научных оценок.

Для определения хорошо изученного применения различных активных веществ представляется оценка за различные периоды времени. Период времени, необходимый для определения хорошо изученного медицинского применения активного вещества, составляет не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения лекарственного средства;

- материалы регистрационного досье, представленные заявителем, охватывающие все аспекты оценки безопасности и эффективности лекарственного препарата и содержащие обзор соответствующей литературы с учетом данных предрегистрационных и пострегистрационных исследований, опубликованной научной литературы, результатов эпидемиологических, в том числе сравнительных исследований, а также всей имеющейся документации, как подтверждающей, так и не подтверждающей безопасность и эффективность лекарственного препарата. Сведения из библиографических источников, включая данные пострегистрационных и эпидемиологических исследований, за исключением данных, касающихся методов контроля и испытаний, могут использоваться в качестве доказательств безопасности и эффективности лекарственного препарата при условии, что в регистрационном досье четко изложены и обоснованы основания использования таких источников информации;

- обоснование доказанного приемлемого уровня безопасности и (или) эффективности, несмотря на отсутствие некоторых исследований;

- приведенное в доклинических и (или) клинических обзорах объяснение значимости любых представленных данных, касающихся уже зарегистрированного лекарственного препарата, отличного от лекарственного препарата, предлагаемого к регистрации, а также обоснование возможности признания заявленного лекарственного препарата подобным уже зарегистрированному лекарственному препарату, несмотря на имеющиеся различия;

- пострегистрационный опыт использования, который содержит информацию об использовании других лекарственных препаратов, содержащих те же активные вещества;

- периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за последние 5 лет с момента регистрации в стране-производителе до подачи заявления зарубежными производителями. При отсутствии опыта применения в стране-производителе за последние 5 лет с момента регистрации, представляется периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за фактическое время присутствия на рынке в соответствии с требованиями надлежащей практики фармаконадзора.

9. Растительные лекарственные препараты.

Для экспертизы лекарственных препаратов растительного происхождения представляются результаты соответствующих фармакологических, токсикологических и клинических исследований:

1) материалы и документы по доклиническим (неклиническим) и (или) клиническим исследованиям включают:

- материалы доклинических (неклинических) исследований специфической активности;
- материалы исследования острой и хронической токсичности;
- данные о местно-раздражающем действии;
- данные об аллергизирующих свойствах;
- опыт клинического применения в стране-производителе или других странах.

При этом материалы относительно качественных аспектов лекарственного препарата представляются в полном объеме;

2) для сбора лекарственного растительного сырья, фито-чаев представляется обзор научной литературы по лекарственным растениям, входящих в их состав.

10. Гомеопатические препараты.

Для экспертизы гомеопатических препаратов заявитель представляет документы и материалы, включающие информацию по модулям 4, 5 ОТД или главам 3, 4 Перечня, с учетом особенностей, предусмотренных настоящим пунктом:

1) обзор данных научной литературы об эффективности и безопасности гомеопатического препарата в заявляемой области применения в модулях 4, 5 ОТД или главах 3, 4 Перечня представляется для гомеопатических препаратов, соответствующих одновременно следующим условиям:

- лекарственный препарат предназначен для перорального или наружного применения;
- на этикетке лекарственного препарата или в любой относящейся к нему информации не указано конкретное терапевтическое показание к применению;
- степень разведения лекарственного препарата является достаточной для обеспечения его безопасности. При этом лекарственный препарат не должен содержать более 1 части на 10 000 частей маточного раствора или более 1/100 минимальной дозы действующего вещества, применяемой в аллопатии, наличие которого в аллопатическом лекарственном препарате требует обязательного назначения врачом;

2) для следующих гомеопатических препаратов в модуле 4 ОТД или главе 3 Перечня представляются данные токсикологических, исследований (в случае содержания инфекционного агента – подтверждение исследованием биологической безопасности),

обоснование подбора различных потенций, данные клинического опыта применения; в модуле 5 ОТД или главе 4 Перечня – данные клинических исследований об эффективности и безопасности гомеопатического препарата в заявляемой области применения и обоснование подбора различных дозировок:

- новые гомеопатические препараты, не упоминаемые в фармакопеях и монографиях;

- комбинированные гомеопатические препараты, применение которых может привести к взаимодействию, синергетическому или аддитивному эффекту различных ингредиентов;

- гомеопатические препараты, ингредиенты которых представляют риск токсических или иных неблагоприятных воздействий, особенно если ингредиенты являются концентрированными или представлены в низких разведениях, например, 1Х, 2Х или 1С, либо не контролируются должным образом в процессе производства;

- гомеопатические препараты, предназначенные для инъекционного применения;

- гомеопатические препараты, применяемые в офтальмологии;

- гомеопатические препараты, предназначенные для профилактики или лечения серьезных заболеваний;

- гомеопатические препараты, предназначенные для применения у уязвимых групп населения, включая новорожденных и детей, беременных женщин, лиц пожилого возраста, пациентов с ослабленным иммунитетом и других;

3) общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) должны содержать указание на то, что лекарственное средство является гомеопатическим препаратом.

11. Витамины, минералы.

Для экспертизы лекарственных средств, содержащих витамины и (или) представляющих собой комплекс витаминов и (или) витаминов и минералов, заявитель представляет один из нижеследующих документов и материалов:

- 1) библиографический обзор данных о безопасности лекарственных средств вместе с отчетом эксперта, включая информацию об эксперте;

- 2) научные публикации на заявляемый препарат;

- 3) данные исследований острой и (или) хронической токсичности.

12. Радиофармацевтические препараты:

- 1) для экспертизы радиофармацевтических препаратов и их прекурсоров в модуле 3 ОТД или главе 2 Перечня представляются

документы и материалы, включающие следующую специфическую информацию:

- в радиофармацевтическом наборе, который снабжается радиоактивной меткой после поставки производителем, за активное вещество принимают часть набора, предназначенную для переноса или связывания радионуклида. Описание метода производства радиофармацевтического набора включает подробные данные о производстве набора и данные о рекомендуемой окончательной обработке для производства радиоактивного лекарственного препарата. Требуемые спецификации радионуклида описываются в соответствии со статьями (монографиями) фармакопей, признанных действующими на территории Кыргызской Республики.

Дополнительно описываются все соединения, необходимые для введения радиоактивной метки, а также структура соединения с радиоактивной меткой. Также представляется анализ ядерных реакций радионуклидов. Для радионуклидного генератора как материнский, так и дочерний радионуклиды считаются активными веществами;

- сведения о природе радионуклида, подлинности изотопа, возможных примесях, носителе, применении и специфической активности;

- исходные материалы, включая целевые материалы для облучения;

- рассмотрение химической (радиохимической) чистоты и ее связь с биораспределением;

- описание радионуклидной чистоты, радиохимической чистоты и специфической активности;

- для радионуклидных генераторов представляются подробные данные испытаний материнских и дочерних радионуклидов, а для элюатов радионуклидного генератора – данные испытаний материнских радионуклидов и других компонентов системы генератора;

- содержание активных веществ на основании массы активной части молекулы применяется только к радиофармацевтическим наборам. Для радионуклидов радиоактивность выражается в беккерелях, с указанием даты и, если необходимо, времени и часового пояса, а также указывается тип радиоактивности;

- спецификации лекарственного препарата, являющегося радиофармацевтическим набором, включая испытания свойств препарата после введения радиоактивной метки, соответствующий контроль радиохимической и радионуклидной чистоты соединения с радиоактивной меткой. Любой материал, необходимый для введения радиоактивной метки, подлежит установлению подлинности и количественному определению;

– информация о стабильности для изотопных генераторов, изотопных наборов и лекарственных препаратов с радиоактивной меткой. Также указывается стабильность при использовании радиофармацевтических лекарственных препаратов в контейнерах для многократного использования;

2) в модуле 4 ОТД или главе 3 Перечня указываются аспекты радиационной дозиметрии (действие излучения на орган (ткань)). Показатель поглощенной дозы излучения рассчитывается с указанием системы использованных международно-признанных единиц измерения при определенном пути введения;

3) в модуле 5 ОТД или главе 4 Перечня, если применимо, представляются результаты клинических испытаний или приводится в клинических обзорах (модуль 2 ОТД) обоснование их отсутствия;

4) в случае радиофармацевтического прекурсора, предназначенного исключительно для введения радиоактивных меток, прежде всего представляется информация о возможных последствиях недостаточной эффективности введения радиоактивных меток или диссоциации *in vivo* конъюгата с радиоактивной меткой, то есть вопросы, связанные с действием свободного радионуклида на пациентов. Дополнительно представляется соответствующая информация относительно факторов риска, то есть радиоактивного воздействия на медицинский персонал и окружающую среду.

В частности, для радиофармацевтического прекурсора, представляются следующие данные:

– положения модуля 3 ОТД или главы 2 Перечня применяются при регистрации радиофармацевтических прекурсоров, как указано выше, если применимо;

– в модуле 4 ОТД или главе 3 Перечня в части токсичности при однократном и многократном введении – результаты доклинических исследований, проведенных в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики;

– исследования мутагенности радионуклидов в данном случае не считаются применимыми;

– информация о химической токсичности и распределении соответствующего «холодного» (не содержащего радиоактивных веществ) нуклида;

– информация, подтверждающая клиническую эффективность радиофармацевтического прекурсора при присоединении к молекулам соответствующего носителя.

В модуле 5 ОТД или главе 4 Перечня клиническая информация, полученная в ходе клинических исследований с использованием самого прекурсора, не считается значимой, если радиофармацевтический прекурсор предназначен исключительно для введения радиоактивной метки.

13. Орфанные лекарственные препараты.

1) при экспертизе орфанных лекарственных препаратов положительное заключение о безопасности выдается при условии принятия заявителем обязательств по:

- выполнению в установленные сроки программы исследований, результаты которых будут являться основанием для последующей переоценки соотношения «польза – риск»;

- обеспечению применения лекарственного препарата под строгим наблюдением врача;

- уведомлению уполномоченного органа о любых нежелательных реакциях, возникших при применении орфанного лекарственного препарата, и о предпринятых мерах в соответствии с Порядком проведения фармаконадзора, утвержденным постановлением Кабинета Министров Кыргызской Республики «Об утверждении Порядка проведения фармаконадзора» от 6 сентября 2024 года № 546;

2) уполномоченный орган в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий согласовывает программу исследований, обязательную к проведению после получения регистрации, разработанную и предоставляемую заявителем на экспертизу согласно подпункту 1 настоящего пункта;

3) в период выполнения поставленных условий уполномоченный орган в сфере обращения лекарственных средств предоставляет в уполномоченный орган в области здравоохранения информацию, получаемую от заявителя о проведении определенной программы исследований для ежегодной переоценки соотношения «польза – риск» для зарегистрированного орфанного препарата;

4) инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата и иная медицинская информация о зарегистрированном на таких условиях орфанном лекарственном препарате должны содержать указание на недостаточность имеющихся данных.

14. Лекарственные препараты инновационной терапии.

Материалы регистрационного досье для высокотехнологических лекарственных препаратов соответствуют разделу 4 Порядка регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденного решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 78.

15. Трансфер:

1) при экспертизе лекарственных препаратов, производимых на основе переноса (трансфера) полного цикла или части производственных и технологических процессов, к регистрационному досье дополнительно представляются следующие документы и материалы:

– договор о переносе производственных и технологических процессов между производителем, осуществляющим производство на территории Кыргызской Республики, и зарубежным производителем;

– отчет о результатах проведенного трансфера, включающий описание проекта трансфера, масштаб трансфера, критические параметры, полученные основной и дополнительной площадками, заключительные выводы трансфера, с приложением нотариально засвидетельствованной копии сертификата GMP зарубежного производителя с указанием даты и результатов последней инспекции;

– отчет о валидации производственных процессов лекарственного препарата, произведенного на производственной площадке, расположенной на территории Кыргызской Республики;

– документальное подтверждение того, что качество исходного сырья, включая активную фармацевтическую субстанцию и вспомогательные вещества, используемого на производственной площадке, расположенной на территории Кыргызской Республики, не оказывает влияния на производственный процесс или качество готового лекарственного препарата;

– документы, подтверждающие, что контроль качества лекарственного препарата, производимого на производственной площадке, расположенной на территории Кыргызской Республики, и лекарственного препарата зарубежного производителя осуществляется по единой спецификации, включая одинаковый профиль примесей, профиль растворения для твердых лекарственных форм и результаты исследований *in vitro*;

– отчеты об исследованиях биоэквивалентности или клинических исследованиях лекарственных препаратов, а в случае их отсутствия – соответствующее обоснование;

– на момент подачи заявления на экспертизу при регистрации:
для передающей стороны – результаты исследований ускоренной стабильности и не менее 6-месячных исследований долгосрочной стабильности;

для принимающей стороны – программа исследований стабильности с указанием серий лекарственного препарата, а также пострегистрационные обязательства о представлении данных о стабильности с производственных площадок передающей и принимающей сторон с периодичностью, установленной программой изучения стабильности;

2) в случае если передающая производственная площадка регистрировала на своей территории лекарственный препарат по процедуре трансфера технологий и использовала отчет исследования биоэквивалентности или клинических исследований третьей стороны, данные отчеты принимаются к рассмотрению при экспертизе регистрационного досье;

3) при полном переносе (трансфере) производственных и технологических процессов заявитель обеспечивает полное соответствие условий производства и системы обеспечения качества на производственной площадке в Кыргызской Республике условиям производства и системе обеспечения качества производственной площадки расположенной вне Кыргызской Республики.

Приложение 5
к Порядку
государственной регистрации
лекарственных средств
для медицинского применения

Форма

**Регистрационное удостоверение
о государственной регистрации лекарственного средства**

№ KG._____

Дата государственной регистрации		Срок действия
Торговое наименование лекарственного средства		
Международное непатентованное наименование (МНН) или общепринятое (группировочное), или иное наименование (при отсутствии МНН)		
Код АТХ		Условия отпуска
Лекарственная форма		
Дозировка(и)		
Форма(ы) выпуска		
Держатель регистрационного удостоверения и его адрес:		
Стадия производства	Название организации	Адрес производственной площадки
Производство готовой лекарственной формы		
Первичная упаковка		
Вторичная упаковка		
Выпускающий контроль качества		

Директор

Ф.И.О.

Приложение 6
к Порядку
государственной регистрации
лекарственных средств
для медицинского применения

**Перечень документов регистрационного досье
лекарственных средств, произведенных на территории
Кыргызской Республики**

Глава 1. Общая документация

1. Сопроводительное письмо.
2. Общая документация:
 - 1) общая характеристика лекарственного препарата (далее – ОХЛП), инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее – ИМП), маркировка:
 - резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является воспроизведенным, гибридным или биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом соответствующего оригинального (биологического) лекарственного препарата;
 - декларация о том, что в проектах ОХЛП и ИМП воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата отсутствуют отличия от действующих ОХЛП и ИМП оригинального (референтного) лекарственного препарата, за исключением отличий в информации о производителе, сроке годности, составе вспомогательных веществ, а также незначительные различия в биодоступности или фармакокинетики;
 - проекты ОХЛП и ИМП лекарственного препарата на государственном и официальном языках;
 - текст маркировки первичной и вторичной упаковок, этикеток, стикеров на государственном и (или) официальном языках. Цветные макеты потребительских упаковок, этикеток, стикеров в электронном виде в формате JPEG в масштабе 1:1;
 - построчное (расположенное параллельно на одном листе) сравнение действующих ОХЛП и ИМП оригинального (референтного) лекарственного препарата и проектов ОХЛП и ИМП воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с выделением и обоснованием всех отличий;
 - 2) документы по качеству:
 - сертификат соответствия статье Фармакопеи Евразийского экономического союза или Европейской фармакопеи по губчатой

энцефалопатии или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья, в случае использования фармацевтических субстанций животного происхождения (если применимо);

- документ, подтверждающий качество готового продукта трех промышленных серий (сертификат анализа, протокол анализа), одна серия которого совпадает с серией образца лекарственного средства, поданного на регистрацию;

- копия сертификата на мастер-файл плазмы, выданного уполномоченным органом страны-производителя (если применимо);

- копия сертификата на мастер-файл вакцинного антигена, выданного уполномоченным органом страны-производителя (если применимо);

- проект нормативного документа по качеству в соответствии с приложением 3 Порядка государственной регистрации лекарственных средств для медицинского применения.

3) документы по производству:

- сертификат соответствия стандартам надлежащей производственной практике GMP (Good Manufacturing Practice) (при наличии);

- заверенные в установленном порядке копии действующего разрешения (лицензии) на производство (включая приложения к ним), выданного уполномоченным органом страны, в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства);

- заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между держателем регистрационного удостоверения и производителем по вопросам соблюдения требований надлежащей производственной практики, если держатель регистрационного удостоверения не участвует в производстве лекарственного препарата (если применимо);

- заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между контрактной производственной площадкой и производителем по вопросам соблюдения требований надлежащей производственной практики в случаях, когда весь процесс или один из этапов производства лекарственного препарата осуществляется на контрактной производственной площадке (если применимо);

- схема этапов производства с указанием всех производственных площадок, задействованных в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая выпускающий контроль качества;

- письмо заявителя о том, что лекарственные препараты содержат генетически модифицированные организмы или получены из них (если применимо);

– документ о прионовой безопасности на вещества животного происхождения от производителя;

4) информация относительно фармаконадзора заявителя в Кыргызской Республике:

– мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявку на регистрацию лекарственного препарата), включающий доказательство того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо за глобальный фармаконадзор; контактные данные уполномоченного лица за глобальный фармаконадзор; декларацию, подписанную держателем регистрационного удостоверения о том, что он имеет систему фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по пострегистрационному контролю безопасности лекарственных средств; ссылку на место (адрес), где хранится мастер-файл системы фармаконадзора в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Евразийского экономического союза;

– письменное подтверждение того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, уполномоченное лицо за фармаконадзор и контактное лицо по фармаконадзору, проживающие на территории Кыргызской Республики;

– план управления рисками (для оригинального лекарственного препарата, биоаналогичного, биологического, биотехнологического, а также иммунологического лекарственного препарата);

5) охранный документ на изобретение оригинального лекарственного средства (представляется патентообладателем охранного документа в электронном формате) и охранный документ на товарный знак (в электронном формате).

Глава 2. Химическая, фармацевтическая и биологическая документация*

3. Состав:

1) качественный и количественный состав лекарственного препарата (активные, вспомогательные вещества, состав оболочки таблетки или корпуса капсулы);

2) документ, подтверждающий качество упаковочного и укупорочного материалов готового продукта;

3) фармацевтическая разработка (описание АФС, вспомогательных веществ, разработка лекарственного препарата в сравнении с оригинальным (референтным) препаратом (в случае если заявленный на регистрацию лекарственный препарат является

воспроизведенным лекарственным препаратом), разработка производственного процесса, совместимость компонентов, излишки, стабильность, микробиологическая чистота).

4. Сведения о производстве:

- 1) производственная рецептура;
- 2) описание технологии производства (технологическая инструкция);
- 3) контроль в процессе производства (операционный контроль);
- 4) валидация производственных процессов (валидация процессов, проводимых в асептических условиях, включает моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами).

5. Методы контроля исходных материалов:

- 1) активная субстанция – документ, подтверждающий качество активного вещества трех промышленных серий (сертификат анализа субстанции от производителя, сертификат соответствия монографии Европейской Фармакопеи, протокол анализа, аналитический паспорт);
- 2) вспомогательные вещества – сертификаты качества на вспомогательные вещества;
- 3) упаковочный материал (первичная и вторичная упаковка) – сертификаты качества упаковочного материала с приложением документов, регламентирующих их качество.

6. Методы контроля качества промежуточных продуктов (при необходимости).

7. Спецификация качества и методики контроля готового продукта с аутентичным переводом с языка производителя на государственный или официальный язык.

8. Нормативный документ производителя по контролю качества лекарственного средства в электронном виде в формате DOC, пояснительная записка к нему *.

9. Валидация методик испытаний лекарственного препарата.

10. Результаты испытания стабильности не менее чем на трех промышленных или опытно-промышленных (пилотных) сериях.

11. Сведения о профиле растворения (для твердых дозированных лекарственных форм).

12. Данные контроля на животных.

13. Данные о вероятной опасности для окружающей среды, которые могут нанести лекарственные препараты, содержащие генетически измененные организмы.

14. Дополнительная информация, подтверждающая качество (при необходимости).

Глава 3. Фармакологическая и токсикологическая документация

15. Данные об острой и хронической токсичности, а для иммунобиологических препаратов – данные о токсичности при однократном и повторном введении препарата.

16. Влияние на репродуктивную функцию.

17. Данные об эмбриотоксичности и тератогенности.

18. Данные о мутагенности.

19. Данные о канцерогенности.

20. Фармакодинамика (для медицинских генно-биологических препаратов – результаты исследования реактогенности).

21. Фармакокинетика (для медицинских иммунобиологических препаратов – результаты специфической активности).

22. Данные о местно-раздражающем действии (для медицинских иммунобиологических препаратов – результаты исследования иммуногенности).

23. Дополнительная информация, подтверждающая безопасность лекарственного средства (при необходимости).

Глава 4. Клиническая документация**

24. Данные по клинической фармакологии (фармакодинамика, фармакокинетика).

25. Клиническая, иммунологическая эффективность.

26. Результаты клинических исследований (испытаний), научные публикации, отчеты.

27. Данные пострегистрационного опыта (при наличии).

28. Дополнительная информация, подтверждающая эффективность.

Примечание:

* Для фармакопейных методик предоставляются данные верификации.

** Утвержденные протокол и отчет исследования, разрешение регуляторного органа на проведение исследования (при наличии), одобрение этической комиссии, копия договора страхования ответственности спонсора в случае причинения вреда жизни и здоровью субъекта исследования, копии индивидуальных регистрационных карт субъектов исследования (для международных, многоцентровых клинических исследований 20 %), хроматограммы (при предоставлении исследования биоэквивалентности), копии договоров между спонсором клинического исследования и исследовательским центром (контрактной исследовательской

организацией) (в случае необходимости после изъятия конфиденциальной информации).