

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 10

к Правилам регистрации и экспертизы  
лекарственных средств для медицинского  
применения

### **ПРОЦЕДУРА работы с мастер-файлом на активную фармацевтическую субстанцию**

#### I. Введение

Основная цель процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) заключается в защите ценной конфиденциальной интеллектуальной собственности или ноу-хау производителя активной фармацевтической субстанции (ПАФС), позволяя в то же самое время заявителю или держателю регистрационного удостоверения (РУ) взять полную ответственность за лекарственный препарат, а также качество и контроль качества активной фармацевтической субстанции. Благодаря этой процедуре, уполномоченные органы государств-членов Союза имеют полный доступ к сведениям, необходимым для экспертизы пригодности активной фармацевтической субстанции к применению в составе лекарственного препарата.

#### II. Сфера применения

Настоящее Приложение предназначено для содействия заявителям/держателям РУ в составлении раздела по активной фармацевтической субстанции регистрационного досье лекарственного препарата или досье на внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата (досье на изменение)

(раздел 3.2.S). Оно также направлено на содействие держателям МФАФС в составлении МФАФС.

### III. Содержание мастер-файла активной фармацевтической субстанции

МФАФС должен содержать подробные научные сведения, обозначенные под различными заголовками модуля 3 регистрационного досье в формате общего технического документа, см. таблицу 1 Дополнения 1.

Научные сведения в МФАФС необходимо физически разделить на две части, а именно: часть заявителя (ЧЗ) и закрытую часть (ЗЧ). ЧЗ содержит сведения, которые держатель МФАФС не считает конфиденциальными для заявителя/держателя РУ, тогда как ЗЧ содержит сведения, которые держатель МФАФС считает конфиденциальными, см. Дополнение 1. Следует отметить, что ЧЗ все же является конфиденциальным документом, и его нельзя передавать третьим лицам без письменного согласия держателя МФАФС. Во всех случаях ЧЗ должна содержать достаточные сведения, чтобы заявитель/держатель РУ мог взять полную ответственность за оценку пригодности спецификации на активную фармацевтическую субстанцию контролировать качество такой активной фармацевтической субстанции в целях ее использования в производстве определенного лекарственного препарата.

ЗЧ может содержать оставшиеся сведения, такие как подробные сведения об отдельных стадиях производства (условия протекания реакций, температура, валидация и оценка данных критических стадий производства) и контроля качества в ходе производства активной фармацевтической субстанции. Уполномоченные органы государств-членов Союза могут не согласиться с тем, что определенные сведения не были переданы заявителю/держателю РУ. В таких случаях

уполномоченные органы государства-члена Союза вправе потребовать исправления ЧЗ.

В дополнение к ЧЗ и ЗЧ МФАФС должен иметь содержание, отдельные общие резюме по качеству как для ЧЗ, так и ЗЧ. Каждая версия ЧЗ и ЗЧ должна иметь уникальные и независимые контрольные номера версий.

#### IV. Использование процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции

МФАФС допускается подавать лишь в обоснование регистрации лекарственного препарата в Союзе или внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного в Союзе лекарственного препарата. Зависимость между качеством активной фармацевтической субстанции и ее использованием в составе лекарственного препарата необходимо обосновать в регистрационном досье или досье на изменение.

Несмотря на то что процедура МФАФС разработана в целях охраны интеллектуальной собственности ПАФС, ею также разрешается пользоваться в отсутствие конфиденциальности между заявителем/держателем РУ и ПАФС (например, когда заявитель/держатель РУ самостоятельно синтезирует активную фармацевтическую субстанцию). ПАФС должен являться держателем МФАФС.

Процедура МФАФС используются в отношении следующих активных фармацевтических субстанций, включая лекарственное растительное сырье/растительные фармацевтические субстанции:

1. новые активные фармацевтические субстанции;
2. известные активные фармацевтические субстанции, не включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена Союза;

3. фармакопейные активные фармацевтические субстанции, включенные в Фармакопею Союза или фармакопею государства-члена Союза.

Процедуру МФАФС не допускается использовать в отношении биологических активных фармацевтических субстанций, см. Дополнение 5.

Держатель МФАФС может иметь МФАФС, а также сертификат соответствия статье Европейской Фармакопеи (СЕР), выданным на отдельную активную фармацевтическую субстанцию. Однако, в целом, недопустимо, чтобы заявитель/держатель РУ ссылался и на МФАФС, и на СЕР в отношении одной и той же активной фармацевтической субстанции в одном регистрационном досье/досье на изменение. Если СЕР содержит недостаточно сведений (например, по стабильности), уполномоченные органы государств-членов Союза вправе потребовать включения в досье дополнительных сведений. В этом случае допускается ссылаться как на МФАФС, так и СЕР.

Держатель МФАФС должен дать разрешение уполномоченным органам государств-членов Союза на экспертизу данных МФАФС во взаимосвязи с конкретным регистрационным досье/досье на изменение в форме «Разрешения на доступ», см. Дополнение 2.

Держатель МФАФС должен предоставить заявителю/держателю РУ:

- копию последней версии ЧЗ (и, если применимо, уведомление уполномоченного органа государства-члена Союза о недостаточности данных в ЧЗ, если они еще не были включены в ЧЗ);
- копию общее резюме по качеству на последнюю версию ЧЗ;

- копию Разрешения на доступ, если такое разрешение в отношении рассматриваемого лекарственного препарата не было передано ранее.

Кроме того, обязательным требованием является подача держателем МФАФС во все уполномоченные органы государств-членов Союза, вовлеченные в процедуру регистрации/внесения изменений в регистрационное досье:

- МФАФС (и, если применимо, ответы на уведомления уполномоченного органа государства-члена Союза о недостаточности данных, если они еще не были включены в МФАФС) вместе с Направительным письмом и Административными данными, см. Дополнение 3. Это требование также распространяется на ответы держателя МФАФС на уведомления уполномоченного органа государства-члена Союза о недостаточности данных;

- Разрешение на доступ, если такое разрешение в отношении рассматриваемого лекарственного препарата не было подано ранее.

Держатель МФАФС должен подавать МФАФС в уполномоченный орган государства-члена Союза однократно. Держатель МФАФС должен синхронизировать подачу соответствующей документации уполномоченному органу государства-члена Союза с подачей регистрационного досье/досье на изменение: документы должны прийти не раньше и не позднее, чем через месяц после подачи соответствующего регистрационного досье/досье на изменение.

При использовании процедуры МФАФС заявитель/держатель РУ должен подать регистрационное досье или досье на изменение уполномоченному органу референтного государства вместе с Разрешением на доступ, если в отношении рассматриваемого

лекарственного препарата оно не было подано ранее самим держателем РУ/заявителем или держателем МФАФС.

Если одна и та же активная фармацевтическая субстанция используется в нескольких досье на различные лекарственные препараты в одной или более государствах-членах Союза, держатель МФАФС должен представить идентичную документацию каждому уполномоченному органу государства-члена Союза. Впоследствии уполномоченные органы государств-членов Союза вправе потребовать, чтобы любые обновления МФАФС, произведенные в отношении одного регистрационного досье, были применены в отношении остальных. Обязанностью держателя МФАФС является уведомление заинтересованных держателей РУ и уполномоченных органов государств-членов Союза о любых изменениях в ЧЗ и (или) ЗЧ, чтобы держатели РУ могли соответствующим образом обновить все затронутые регистрационные досье лекарственных препаратов.

V. Содержание регистрационного досье при использовании процедуры мастер-файла активной фармацевтической субстанции

Заявитель/держатель РУ отвечает за обеспечение наличия у него доступа ко всем необходимым сведениям о фактическом производстве активной фармацевтической субстанции.

В регистрационном досье необходимо однозначно представить спецификацию, используемую заявителем/держателем РУ для контроля качества активной фармацевтической субстанции (раздел 3.2.S.4.1 или 3.2.S.4.2 формата ОТД). Заявитель/держатель РУ должен включить копию ЧЗ в регистрационное досье (раздел 3.2.S формата ОТД). Версия ЧЗ в регистрационном досье должна быть наиболее свежей и идентичной ЧЗ, поданной держателем МФАФС уполномоченному органу государства-

члена Союза как часть МФАФС. Заявитель/держатель РУ должен перенести все необходимые сведения из ЧЗ в общее резюме по качеству (модуль 2.3) регистрационного досье. В общем резюме по качеству регистрационного досье необходимо осветить разделы МФАФС, которые специфичны для рассматриваемого лекарственного препарата.

В случае одного поставщика и использовании процедуры МФАФС или СЕР, спецификация на активную фармацевтическую субстанцию, включаемая заявителем/держателем РУ в регистрационное досье, должна, в принципе, быть идентичной таковой держателя МФАФС или СЕР. Однако заявитель/держатель РУ не обязаны соглашаться на избыточные испытания в спецификации, необоснованно строгие пределы спецификации и устаревшие аналитические методики.

Если заявитель/держатель РУ использует отличную от описанного в МФАФС аналитическую методику, необходимо валидировать обе методики. Технические испытания спецификации, которые значимы для лекарственного препарата, но которые обычно не являются частью спецификации МФАФС (например, размер частиц), должны быть частью спецификации заявителя/держателя РУ.

При наличии нескольких поставщиков заявитель/держатель РУ должен располагать единой объединенной спецификацией, которая идентична для каждого поставщика. В спецификации допускается указывать более одного критерия приемлемости и (или) аналитической методики для одного и того же показателя качества с указанием «если проверяется» (например, в отношении остаточных растворителей).

фармацевтической субстанции

В отношении лекарственных препаратов держатели МФАФС должны обеспечивать постоянное обновление своих МФАФС в части фактического синтеза/процесса производства. Методы контроля качества должны соответствовать действующим регуляторным и научным требованиям.

Держатели МФАФС не вправе изменять содержимое своих МФАФС (например, процесс производства или спецификации) без уведомления каждого заявителя/держателя РУ и каждого уполномоченного органа государства-члена Союза. Это обязательство имеет силу, пока Разрешение на доступ не отозвано держателем МФАФС, см. Дополнение 4. Держатели МФАФС должны предоставлять обновленный МФАФС всем заинтересованным сторонам с указанием исправленного номера версии.

Держатель РУ должен сообщать соответствующему уполномоченному органу государства-члена Союза о любом изменении МФАФС посредством соответствующей процедуры внесения изменений. Необходимо представить Направительное письмо (Дополнение 3).

Если содержимое МФАФС изменить в течение определенного периода времени вследствие процессуальных причин (т.е. главным образом вследствие протекающих процедур взаимного признания) невозможно, держатель МФАФС все же должен представить вышеупомянутые данные держателю РУ и уполномоченным органам государств-членов Союза, указав на это и запросив более поздний срок реализации изменений.

При подтверждении регистрации лекарственного препарата держатели РУ должны задекларировать, что качество лекарственного препарата в части методов производства и контроля подвергалось

регулярному обновлению посредством процедуры внесения изменений в целях учета технического и научного прогресса, и что лекарственный препарат соответствует действующим документам Союза, регламентирующим качество лекарственных средств. Они также должны задекларировать, что никакие данные о лекарственном препарате, за исключением разрешенных уполномоченным органом государства-члена Союза, не менялись.

В связи с этим держатели РУ должны сверять со своими держателями МФАФС правильность вышеуказанной декларации в отношении данных об активной фармацевтической субстанции. Если держатель РУ и уполномоченный орган государства-члена Союза не уведомлены об изменениях, необходимо без промедления начать соответствующую процедуру внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата.

## Дополнение 1

### Обзор содержания МФАФС

Таблица 1	Формат ОТД	Часть заявителя	Закрывающая часть
3.2.S.1	Общие сведения	x	
3.2.S.1.1	Номенклатура	x	
3.2.S.1.2	Структура	x	
3.2.S.1.3	Общие свойства	x	
3.2.S.2	Производство	x	X
3.2.S.2.1	Производитель(и) <sup>1</sup>	x	
3.2.S.2.2	Описание процесса производства и контролей процесса	a)	b)
3.2.S.2.3	Контроль материалов		X
3.2.S.2.4	Контроль критических этапов и промежуточных продуктов	c)	d)
3.2.S.2.5	Валидация и (или) оценка процесса		X
3.2.S.2.6	Разработка процесса производства		X
3.2.S.3	Описание свойств	x	
3.2.S.3.1	Установление структуры и прочих характеристик	x	
3.2.S.3.2	Примеси	x	e)
3.2.S.4	Контроль качества фармацевтической субстанции	x	
3.2.S.4.1	Спецификация	x	
3.2.S.4.2	Аналитические методики	x	
3.2.S.4.3	Валидация аналитических методик	x	
3.2.S.4.4	Анализ серий	x	
3.2.S.4.5	Обоснование спецификации	x	f)
3.2.S.5	Стандартные образцы и материалы	x	
3.2.S.6	Упаковочно-укупорочная система	x	
3.2.S.7	Стабильность	x	
3.2.S.7.1	Резюме и заключение о стабильности	x	
3.2.S.7.2	Пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности	x	
3.2.S.7.3	Данные по стабильности	x	

a) Если подробные сведения содержатся в закрытой части, то достаточным считается блок-схема и краткое описание. Однако в части заявителя могут потребоваться полные валидационные данные о процессе стерилизации (при отсутствии последующей стерилизации лекарственного препарата).

b) Подробные сведения.

c) В той мере, насколько эти сведения также требуются заявителю/держателю РУ.

d) В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, и в той мере, насколько эти сведения не требуются заявителю/держателю РУ.

e) В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, и в той мере, насколько держатель МФАФС достаточно обоснует, что отсутствует необходимость контролировать эти примеси в активной фармацевтической субстанции.

f) В той мере, насколько эти сведения относятся к подробному описанию процесса производства, контролю качества материалов и валидации процесса производства.

<sup>1</sup> Включая все компании, вовлеченные в производство активной фармацевтической субстанции, в том числе площадки по контролю качества/внутрипроизводственным испытаниям, производители промежуточных продуктов, площадки по измельчению и стерилизации.

Таблица 2	Формат ОТД <sup>2</sup> Растительное сырье/растительные фармацевтические субстанции	Часть заявителя	Закрывающая часть
3.2.С.1	Общие сведения	X	
3.2.С.1.1	Номенклатура Растительное сырье: Биноминальное научное название растения (род, вид, вариант и автор) и хемотип (при наличии) Части растений Название лекарственного растительного сырья Прочие названия (синонимы, описанные в прочих фармакопеях) Лабораторный код Растительные фармацевтические субстанции Биноминальное научное название растения (род, вид, вариант и автор) и хемотип (при наличии) Части растений Название фармацевтической субстанции растительного происхождения Доля лекарственного растительного сырья в фармацевтической субстанции растительного происхождения Экстракционный(е) растворитель(и) Прочие названия (синонимы, описанные в прочих фармакопеях) Лабораторный код	X	
3.2.С.1.2	Структура Физическое состояние Описание компонентов с известной терапевтической активностью или маркеров (молекулярная формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, включая относительную и абсолютную стереохимию, молекулярная формула и относительная молекулярная масса) Прочие компоненты	X	
3.2.С.1.3	Общие свойства	X	
3.2.С.2	Производитель(и) Растительное сырье Необходимо представить название, адрес и ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство/сбор и контроль растительного сырья. Растительные фармацевтические субстанции Необходимо представить название, адрес и	X	X

<sup>2</sup> ГФФС на ветеринарные растительные лекарственные препараты необходимо представить в соответствии с разделом 4.1.

3.2.C.2.2	<p>ответственность каждого производителя, включая субподрядчиков, а также каждой предлагаемой производственной площадки, вовлеченной в производство и контроль растительной фармацевтической субстанции.</p> <p>Описание процесса производства и контроля процесса</p> <p>Растительное сырье</p> <p>Необходимо представить сведения, надлежащим образом описывающие производство и сбор растений, включая:</p> <p>Географический источник лекарственного растения</p> <p>Условия выращивания, сбора, сушки и хранения</p> <p>Размер серии</p> <p>Растительные фармацевтические субстанции</p> <p>Необходимо представить сведения, позволяющие надлежащим образом описать процесса производства растительной фармацевтической субстанции, включая:</p> <p>Описание обработки (в том числе блок-схема)</p> <p>Растворители, реактивы</p> <p>Этапы очистки</p> <p>Стандартизацию</p> <p>Размер серии</p>	Блок-схема	Подробные сведения
3.2.C.2.3	Контроль материалов		X
3.2.C.2.4	Контроль критических этапов и промежуточных продуктов	Если также значимо для держателя РУ/заявителя	X
3.2.C.2.5	Валидация и (или) анализ процесса	X	X
3.2.C.2.6	<p>Разработка процесса производства</p> <p>Необходимо представить краткое резюме о разработке растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций (если применимо) с учетом предлагаемого пути введения и применения. Необходимо проанализировать результаты сравнения фитохимической композиции использованных растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций, учитывая библиографические данные и описания растительного сырья и растительных фармацевтических субстанций, представленные в разделе С.1.</p>		X
3.2.C.3	Описание свойств	X	
3.2.C.3.1	<p>Описание структуры и прочих свойств</p> <p>Растительное сырье</p>	X	

	Необходимо представить сведения о ботанических, макроскопических, микроскопических, фитохимических свойствах и биологических свойствах (если требуется). Растительные фармацевтические субстанции Необходимо представить сведения о фито- и физико-химических свойствах и биологической активности (если требуется).		
3.2.C.3.2	Примеси	X	
3.2.C.4	Контроль качества фармацевтической субстанции	X	
3.2.C.4.1	Спецификация	X	
3.2.C.4.2	Аналитические методики	X	
3.2.C.4.3	Валидация аналитических методик	X	
3.2.C.4.4	Анализ серий	X	
3.2.C.4.5	Обоснование спецификации	X	X
3.2.C.5	Стандартные образцы и материалы	X	
3.2.C.6	Упаковочно-укупорочная система	X	
3.2.C.7	Стабильность	X	
3.2.C.7.1	Резюме и заключение о стабильности	X	
3.2.C.7.2	Пострегистрационный протокол стабильности и обязательство по стабильности	X	
3.2.C.7.3	Данные по стабильности	X	

**Дополнение 2****( < ОТ ДЕРЖАТЕЛЯ МАСТЕР-ФАЙЛА АКТИВНОЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ФИРМЕННОМ  
БЛАНКЕ > )****ШАБЛОН РАЗРЕШЕНИЯ НА ДОСТУП**

[Адрес уполномоченного органа государства-члена Союза]

[Дата]

Номер мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

<Кодовый номер МФАФС<sup>3</sup>>

Наименование активной фармацевтической субстанции:

Внутренний код активной фармацевтической субстанции (если применимо):

Держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

[название и адрес]

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции настоящим дает разрешение <название уполномоченного органа государства-члена Союза> ссылаться на вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции и проводить его экспертизу в обоснование следующего(их) регистрационного(ых) досье или досье на внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного в Союзе лекарственного препарата<sup>4</sup>, поданное [наименование держателя регистрационного удостоверения/заявителя] [планируемая дата подачи]:

[Наименование лекарственного препарата<sup>5</sup> и номер регистрационного удостоверения (если известен)]

<sup>3</sup> В следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXXX или YY/МФАФС/XXXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY – латинский двухбуквенный код государства-члена ЕАЭС.

<sup>4</sup> т.е. включить новый МФАФС от нового ПАФС.

<sup>5</sup> Если на момент подачи торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать «МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения».

[Наименование заявителя или держателя регистрационного удостоверения]

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции обязуется обеспечивать постоянство качества серий и уведомлять [наименование держателя регистрационного удостоверения/заявителя] и уполномоченный орган государства-члена Союза о любых изменениях мастер-файла активной фармацевтической субстанции.

Настоящим вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции уведомлен и принимает, что уполномоченные органы государств-членов Союза могут обмениваться экспертными отчетами на вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции между собой.

Подпись держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

[Имя и должность]

[Подпись]

## Дополнение 3

**( < ОТ ДЕРЖАТЕЛЯ МАСТЕР-ФАЙЛА АКТИВНОЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ФИРМЕННОМ  
БЛАНКЕ > )**

**Шаблон направительного письма и административных данных на  
документы по мастер-файлу активной фармацевтической  
субстанции (МФАФС)<sup>6</sup>**

От: <название держателя МФАФС>

<адрес держателя МФАФС>

<страна держателя МФАФС>

Кому: <Название и адрес уполномоченного органа государства-члена  
Союза>

<Дата>

<Исходящий номер>

Предмет: подача документов по МФАФС

для <наименование активной фармацевтической субстанции>

— <кодированный номер МФАФС<sup>7</sup>>

Уважаемый/ая ...:

Настоящий мастер-файл активной фармацевтической субстанции  
подаётся для следующего лекарственного препарата:

Лекарственный препарат	<Наименование лекарственного препарата> <sup>8</sup>
Присвоенный номер процедуры (если применимо)	<Код процедуры>
(Предполагаемая) дата подачи регистрационного досье или досье на изменение (если известна)	<ДД/ММ/ГГГГ>

<Подпись уполномоченного контактного лица>

<Имя, адрес и должность в компании>

<sup>6</sup> Подлежит одновременной подаче вместе с МФАФС с каждым регистрационным досье/досье на изменение в качестве единого документа.

<sup>7</sup> В следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXXX или YY/МФАФС/XXXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY – латинский двухбуквенный код государства-члена ЕАЭС.

<sup>8</sup> Если на момент подачи торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать «МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения»

### Административные данные по документам на мастер-файл активной фармацевтической субстанции (МФАФС)<sup>9</sup>

Настоящее направительное письмо следует использовать в отношении мастер-файла активной фармацевтической субстанции, подлежащего экспертизе совместно с регистрационным досье или досье на изменение лекарственного препарата для медицинского.

Настоящие документы также будут направлены: (сообразно обстоятельствам)	<input type="checkbox"/> всем государствам-членам, участвующим в процедуре <input type="checkbox"/> исключительно <референтному государству>
Кодовый номер МФАФС	<Кодовый номер МФАФС <sup>10</sup> >
Версия держателя МФАФС (включенная в настоящую подачу документов)	Часть заявителя: Версия [номер версии]/дата (дд-мм-гггг) Закрытая часть: Версия [номер версии]/дата (дд-мм-гггг)
Наименование фармацевтической субстанции	<МНН, общепринятое наименование> (+ соль/содержание воды, если применимо)
Внутренний код АФС производителя активной фармацевтической субстанции (если применимо):	<внутренний код АФС>
Дополнительные сведения (если применимо, например, различные пути синтеза, класс) <sup>11</sup>	

Держатель МФАФС	<наименование держателя МФАФС> <полный юридический адрес держателя МФАФС> <страна> контактное лицо: <имя> телефон: <№ телефона> e-mail: <e-mail>
Производитель активной фармацевтической субстанции Производственная(ие) площадка(и) <sup>12</sup>	<адрес(а) производственной(ых) площадки(ок)> <страна> <номер УСНД <sup>13</sup> > <GPS (WGS 84) координаты площадки <sup>14</sup> >

<sup>9</sup> Необходимо заполнить все информационные поля

<sup>10</sup> В следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXXX или YY/МФАФС/XXXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY – латинский двухбуквенный код государства-члена ЕАЭС.

<sup>11</sup> Применимо, если держатель МФАФС располагает несколькими МФАФС в отношении одной и той же активной фармацевтической субстанции

<sup>12</sup> Все компании, вовлеченные в производство фармацевтической субстанции, в том числе площадки по контролю качества/внутрипроизводственным испытаниям, производители промежуточных продуктов, площадки по измельчению и стерилизации, необходимо перечислить в отдельных графах.

<sup>13</sup> В отношении всех площадок необходимо представить универсальную систему нумерации данных (УСНД), если они зарегистрированы. УСНД была разработана Dun & Bradstreet (D&B), она присваивает уникальный цифровой идентификатор одному хозяйствующему субъекту. Она используется для ускорения идентификации производственных площадок за пределами ЕАЭС.

<sup>14</sup> Широта (Ю или С) и долгота (В или З) выражается в градусах, минутах, секундах до 1 знака после запятой (альтернативной ее допускается указывать в градусах с, по меньшей мере, 5 знаками после запятой или градусах и минутах с, по меньшей мере, 3 знаками после запятой). Если не главный вход, то следует указать расположение.

	Контактное лицо: <имя> Телефон: <№ телефона> e-mail: <e-mail>
--	---

<b>Вид подачи документов</b>	<input type="checkbox"/> Новая подача документов <input type="checkbox"/> Обновление МФАФС <input type="checkbox"/> Ответ на уведомление о недостаточности данных (как часть заявителя, так и закрытая часть, если применимо) <input type="checkbox"/> Исключительно административные изменения (во всех случаях производственная площадка не изменяется) <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Изменение держателя МФАФС</li> <li><input type="checkbox"/> Изменение названия/адреса держателя МФАФС</li> <li><input type="checkbox"/> Изменение названия/адреса производителя фармацевтической субстанции</li> </ul>
------------------------------	---

<b>Вид подачи документов</b>	<input type="checkbox"/> бумажная подача документов <input type="checkbox"/> электронный формат <sup>15</sup>
<b>Количество томов бумажного варианта</b>	Количество томов бумажного варианта
<Номер>	<Номер>

<b>Поданные документы</b>	Разрешение на доступ <sup>16</sup> Копия резюме эксперта Общее резюме по качеству Таблица изменений (лишь при подаче обновления внесенного в Реестр Союза МФАФС) Копия предлагаемой держателем МФАФС спецификации на активную фармацевтическую субстанцию Копия уведомления о недостаточности данных в МФАФС, направленная уполномоченным органом государства-члена Союза (лишь при подаче ответных документов)
---------------------------	--

<sup>15</sup> Бумажные документы не принимаются после подачи первой электронной подачи документов.

<sup>16</sup> см. Дополнение 2

### Таблица изменений между различными версиями МФАФС

Данный раздел заполняется лишь при обновлении ранее поданного МФАФС.

Таблицу изменений следует включить в качестве отдельного документа к основному направляемому письму. Держатель МФАФС должен использовать следующие примерные шаблоны таблиц. Если изменения ранее были одобрены другим уполномоченным органом-государства-члена Союза, держатель МФАФС должен аннотировать таблицу номером процедуры.

#### Примерный шаблон таблицы изменений

ТАБЛИЦА ИЗМЕНЕНИЕ		
	СЕЙЧАС	ПРЕДЛАГАЕТСЯ
	Номер версии ЗЧ и (или) ЧЗ держателя МФАФС [номер версии]/дата (дд-мм-гггг)	Номер версии ЗЧ и (или) ЧЗ держателя МФАФС [номер версии]/дата (дд-мм-гггг)
Раздел ОТД	Текущая ситуация	Описание изменения

### Административные сведения о других регистрационных досье Прочие регистрационные досье<sup>17</sup>, ссылающиеся на тот же МФАФС

МФАФС был ранее подан уполномоченному органу государства-члена Союза	Да	<input type="checkbox"/>
	Нет	<input type="checkbox"/>

Если да, то следует представить перечень лекарственных препаратов для медицинского, содержащих активную фармацевтическую субстанцию, произведенную в соответствии с данными, включенными в МФАФС. При необходимости следует использовать дополнительные листы. Необходимо включить 5 наиболее свежих поданных лекарственных препаратов или все поданные лекарственные препараты за последние 2 года, в зависимости от того, что больше<sup>18</sup>.

Кодовый номер регистрационной процедуры	Номер МФАФС	Номер версии держателя МФАФС (ЗЧ и ЧЗ)/Дата

<sup>17</sup> Независимо от регистрационного статуса.

<sup>18</sup> Держатель МФАФС вправе представить больше сведений. Уполномоченные органы государств-членов Союза вправе затребовать сведения о других затронутых данным МФАФС лекарственных препаратах.

## Дополнение 4

**( < ОТ ДЕРЖАТЕЛЯ МАСТЕР-ФАЙЛА АКТИВНОЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ФИРМЕННОМ  
БЛАНКЕ > )**

**Шаблон Отзыва разрешения на доступ**

[Адрес уполномоченного органа государства-члена Союза]

[Дата]

Номер мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

<Кодовый номер МФАФС<sup>19</sup>>

Наименование активной фармацевтической субстанции:

Внутренний код АФС (если применимо):

Держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции:

[название и адрес]

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции настоящим уведомляет <название уполномоченного органа государства-члена Союза>, что он более не желает, чтобы вышеупомянутый мастер-файл активной фармацевтической субстанции использовался в обоснование следующего регистрационного досье<sup>20</sup>, принадлежащего [название держателя регистрационного удостоверения/заявителя]:

Лекарственный препарат	<Наименование лекарственного препарата> <sup>21</sup>
Присвоенный номер процедуры (если применимо)	<Номер регистрационного удостоверения или код регистрационной процедуры>

Вышеупомянутый держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции настоящим подтверждает, что в соответствии с условиями их договора на поставку он ранее уведомил [наименование держателя регистрационного удостоверения/заявителя] о своем решении.

<sup>19</sup> В следующем формате: ЕАЭС/МФАФС/XXXXXX или YY/МФАФС/XXXXXX, где XXXXX – цифровое обозначение, YY – латинский двухбуквенный код государства-члена ЕАЭС.

<sup>20</sup> Для различных владельцев регистрационных удостоверения / заявителей необходимо представить отдельные Отзывы разрешения

<sup>21</sup> Если на момент подачи лекарственный препарат не зарегистрирован или торговое наименование лекарственного препарата не согласовано, следует указать «МНН + наименование держателя регистрационного удостоверения»

Активная фармацевтическая субстанция, произведенная в соответствии с вышеуказанным мастер-файлом активной фармацевтической субстанции более не будет поставляться после [дата прекращения договора поставки],

Замена мастер-файла активной фармацевтической субстанции сертификатом соответствия, [№ СЕР]. Копия сертификата соответствия приобщена к настоящему письму

Подпись держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции

[Имя и должность]

[Подпись]

## Дополнение 5

### Неприменимость концепции мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС)

- **Неприменимость концепции мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) к биологическим активным фармацевтическим субстанциям**

Держателям РУ и заявителям не рекомендуется применять концепцию мастер-файлов активных фармацевтических субстанций к биологическим лекарственным препаратам.

Установление характеристик и подтверждение качества биологических фармацевтических субстанций требует использования не только комбинации физико-химических и биологических испытаний, но также глубокого знания процесса производства и его контроля.

В связи с этим держатель РУ/заявитель биологического лекарственного препарата может не удовлетворять требованию о «взятии на себя ответственности за лекарственный препарат» без наличия полного и прозрачного доступа к этим данным о качестве активной фармацевтической субстанции. Использование МФАФС будет мешать такому доступу, и поэтому оно не допускается в отношении биологических активных фармацевтических субстанций.

Кроме того, активные фармацевтические субстанции, входящие в состав определенных лекарственных препаратов, таких как вакцины или лекарственные препараты для клеточной терапии, не укладываются в концепцию «хорошо изученной» активной фармацевтической субстанции.

- **Неприменимость концепции МФАФС к открытой и закрытой частям мастер-файла активной вакцинного антигена (МФВА) и мастер-файла плазмы (МФП)**

Законодательство не закрепляет использование открытой/закрытой частей в мастер-файле вакцинного антигена (МФВА) и мастер-файле плазмы (МФП). Концепция открытой (не конфиденциальной) и закрытой (конфиденциальной) частей специфична для мастер-файла активной фармацевтической субстанции.

Относительно МФВА в законодательстве указано, что держатель МФВА не может отличаться от держателя РУ/заявителя рассматриваемого лекарственного препарата, поэтому отсутствуют основания использования «открытой/закрытой» частей системы.

В отношении МФП в законодательстве указано, что если держатель РУ/заявитель отличаются от держателя МФП, МФП необходимо передать держателю РУ/заявителю для подачи его в уполномоченный орган государства-члена Союза.

## Дополнение 6

### Перечень сокращений

<b>Аббревиатура</b>	<b>Полный текст</b>
ЧЗ	Часть заявителя (МФАФС)
ПАФС	Производитель активной фармацевтической субстанции
МФАФС	Мастер-файл активной фармацевтической субстанции
СЕР	Европейская процедура для сертификата соответствия статьям Европейской Фармакопеи (здесь — в отношении химической чистоты)
ОТД	Общий технический документ
РУ	Регистрационное удостоверение
ЗЧ	закрытая часть (МФАФС)

## Дополнение 7

### Глоссарий

<b>Термин</b>	<b>Определение</b>
Производитель активной фармацевтической субстанции	Сторона, входящая в цепь производства активной фармацевтической субстанции, включая дистрибьюторов, переупаковщиков и перемаркировщиков.
Держатель мастер-файла активной фармацевтической субстанции	Компания, несущая единоличную ответственность за мастер-файл активной фармацевтической субстанции.
Цепь производства	Четкая блок-схема или повествовательный текст, объясняющий путь производства и дистрибуции активной фармацевтической субстанции с первых исходных материалов до готовой активной фармацевтической субстанции, доставляемой заявителю/держателю регистрационного удостоверения.
Новая фармацевтическая субстанция	некоторое действующее вещество, которое ранее не было зарегистрировано в государстве-члене Союза (также называемое новая молекулярная структура или новое химическое вещество). Она может представлять собой комплекс, простой эфир или соль ранее зарегистрированной активной фармацевтической субстанции.