

Приложение № 22 към [чл. 15а](#)

(Ново - ДВ, бр. 33 от 2010 г., в сила от 30.04.2010 г., изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.)

Модул 1: Административна информация

1.0. Придружително писмо

1.1. Съдържание на цялото досие (на всички модули от 1 до 3 включително)

1.2. (изм. - ДВ, бр. 47 от 2011 г.) Заявление съгласно чл. 7, ал. 1, т. 1, буква "а"

Посочват се името и адресът на заявителя, както и името и адресът на производителите и на местата, където се извършват различните етапи от производството (включително производителя на крайния продукт и производителите на активното(ите) вещество(а), а когато има вносител - и името и адресът на вносителя.

Кандидатът трябва да посочи вида на заявлението и какви проби и стандартни вещества са приложени, ако има такива.

Както е предвидено във формуляра за заявление, заявителите трябва да представят данни за лекарствения продукт, който е предмет на заявлението, законовото основание на заявлението, предлагания притежател на разрешението за употреба и производителя(ите).

1.3. Информация за продукта

1.3.1. Кратка характеристика на продукта, проект за данните върху първичната и вторичната опаковка и проект за листовка на български език. Кратката характеристика на продукта е съгласно [приложение № 11](#). Проект за данните върху първичната и вторичната опаковка и проект за листовка са в съответствие с изискванията на [глава VI на ЗЛПХМ](#) и наредбата по [чл. 170 ЗЛПХМ](#).

1.3.2. Макети на първичната и вторичната опаковка и листовките за лекарствения продукт в съответствие с изискванията на [глава VI на ЗЛПХМ](#) и наредбата по [чл. 170 ЗЛПХМ](#).

1.3.3. Мостри от първична и вторична опаковка и листовка (по възможност).

1.4. Информация за експертите

Експертите по [чл. 27, ал. 4 ЗЛПХМ](#) трябва да изготвят подробни доклади от оценката на документите и данните, съдържащи се в досието за разрешаване за употреба, и в частност в модул 3 и експертните становища. От тях се изисква да разгледат критичните въпроси, свързани с качеството на лекарствения продукт, като изтъкнат всички данни, които са от значение за оценката.

Тези изисквания трябва да бъдат изпълнени под формата на представени в модул 2 на досието за разрешаване за употреба общо резюме на качеството. В модул 1 се представят декларации, подписани от експертите, заедно с кратка информация за тяхното образование, обучение и професионален опит.

Експертите трябва да имат подходяща специална или професионална квалификация.

Професионалната връзка между експерта и заявителя трябва да бъде обявена.

1.5. Специфични изисквания към документацията

1.6. Оценка на риска за околната среда

Там, където е приложимо, заявленията за разрешаване за употреба трябва да включват преглед на оценка на риска, в която се дава оценка относно възможните рискове за околната среда вследствие на използването и/или изхвърлянето на лекарствения продукт, както и предложения за подходящи указания и предупреждения в информацията за продукта (кратка характеристика на продукта, листовката и опаковките). Информацията по отношение на риска за околната среда се представя като допълнение към модул 1.

1.7. Информация по отношение на лекарствената безопасност

1.7.1. Система за лекарствена безопасност

Представя се подробно описание на системата за лекарствена безопасност, която ще бъде въведена от заявителя, съгласно [чл. 27, ал. 1, т. 12 ЗЛПХМ](#).

То трябва да включва доказателство, че заявителят разполага с квалифицирано лице, отговарящо за лекарствената безопасност съгласно [чл. 186 ЗЛПХМ](#), и с необходимите средства за съобщаване на всякаква нежелана лекарствена реакция, възникнала в Европейската общност или в трета страна.

Този раздел се изисква при всяко ново заявление (включително за разширяване обхвата на разрешението за употреба).

1.8. Документите, посочени в раздел 6 на [приложение № 1](#)

1.9. Сертификат за Добра производствена практика или сертификат, удостоверяващ, че производството на лекарствения продукт е извършено в съответствие със стандарти, еквивалентни на стандартите на Добрата производствена практика, издаден от компетентен орган на държава от Европейското икономическо пространство или от държава, с която е в сила споразумение за взаимно признаване на инспекциите.

1.10. Списък на държавите, в които лекарственият продукт е разрешен за употреба

В случай че лекарственият продукт не е разрешен за употреба в държавата на производство, се посочват причините за това.

1.11. Списък на всички държави, в които е подадено заявление за разрешаване за употреба

1.12. Документи, удостоверяващи, че лицето, което подава заявлението, е упълномощен представител на лицето по [чл. 26 ЗЛПХМ](#)

1.13. Договор между притежателя на разрешението за употреба и отговорните за освобождаване на партии/производство/внос

1.14. Легализирана декларация, подписана от квалифицираното лице, за съгласие за производство, контрол и т.н., възложено с договор от притежателя на разрешението за употреба (със заверка на подписа и правомощията на квалифицираното лице).

Модул 2: Лекарствени продукти по утвърдена рецептура

Резюметата на данните в модул 3 съдържат библиографски данни или експертни становища за дългогодишната и безопасна употреба на продукта.

Модул 3: Химико-фармацевтична документация за лекарствени продукти по утвърдена рецептура

I. Общото съдържание на модул 3 е, както следва:

3.1. Съдържание на модул 3

3.2. Данни

3.2.S. Активно вещество

3.2.S.1. Обща информация

3.2.S.1.1. Номенклатура

3.2.S.1.2. Структура

3.2.S.1.3. Общи свойства

3.2.S.2. Производство

3.2.S.2.1. Производител(и)

3.2.S.3. Контрол на активното вещество

3.2.S.3.1. Спецификация

3.2.S.3.2. Аналитични методики

3.2.S.3.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.S.3.4. Анализ на партии

3.2.S.4. Система опаковка-затваряне

3.2.S.5. Стабилност

3.2.P. Лекарствен продукт

- 3.2.P.1. Описание и състав на лекарствения продукт
- 3.2.P.2. Фармацевтично разработване
- 3.2.P.3. Производство
 - 3.2.P.3.1. Производител(и)
 - 3.2.P.3.2. Производствена рецепта
 - 3.2.P.3.3. Описание на производствения процес и контрола по време на производството
 - 3.2.P.3.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти
 - 3.2.P.3.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес
- 3.2.P.4. Контрол на помощните вещества
 - 3.2.P.4.1. Спецификации
- 3.2.P.5. Контрол на лекарствения продукт
 - 3.2.P.5.1. Спецификация(и)
 - 3.2.P.5.2. Аналитични методики
 - 3.2.P.5.3. Валидиране на аналитичните методики
 - 3.2.P.5.4. Анализ на партиди
- 3.2.P.6. Стандартни вещества или сравнителни материали
- 3.2.P.7. Система опаковка-затваряне
- 3.2.P.8. Стабилност
 - 3.2.P.8.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение
 - 3.2.P.8.2. Данни за стабилност
- 3.2.R.3. Сертификат(и) за съответствие

II. Основни принципи и изисквания

1. Информацията се представя в две основни части: част 3.2.S - за активните вещества, и част 3.2.P - за крайния лекарствен продукт. Когато лекарственият продукт съдържа повече от едно активно вещество, в част 3.2.S се представя пълна информация за всяко активно вещество поотделно.

2. Монографиите на Европейската фармакопея се прилагат за всички вещества, препарати и лекарствени форми, които са включени в нея. За другите вещества всяка държава членка може да изисква спазване на националната си фармакопея.

При аналитични методики, включени в Европейската фармакопея, описанието във всеки раздел може да бъде заменено с точното им посочване в съответната монография(и) или обща(и) глава(и) на фармакопеята, ако там методиките са описани достатъчно подробно.

3. В случай че изходен материал, суровина, активно вещество или помощно вещество не са описани нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопея на държава членка, би могло да се приеме съответствие с монография от фармакопеята на трета държава.

4. До името на всеки раздел на част 3.2.S се посочват името на активното вещество, за което се отнася съответният раздел, и неговият производител. До името на всеки раздел на част 3.2.P се посочват името на лекарствения продукт, за който се отнася разделът, и съответната лекарствена форма. В модул 3 на досието специално внимание се отделя на следните елементи:

- 3.2.S. Активно вещество
 - 3.2.S.1. Обща информация
 - 3.2.S.1.1. Номенклатура

Информацията относно номенклатурата на активното вещество включва препоръчаното международно непатентно име; фармакопейно име (в Европейската фармакопея или ако в нея няма - в друга фармакопея), химично име/имена; фирмен или лабораторен код; други непатентни имена; регистрационен номер съгласно Chemical Abstract service (CAS №).

3.2.S.1.1.1. За растителни вещества: ботаническото научно име на растението/ята (род, вид, вариетет и автор), хемотип, общоприетото име на растителното вещество на латински и български език, използвани части от растението на латински език.

3.2.S.1.2. Структура

Представят се съответната структурна формула, включително относителна и абсолютна стереохимична формула, молекулна формула и относителна молекулна маса.

3.2.S.1.2.1. За растителни вещества: описание на растителното вещество (макро-, микроскопии), описание на съставките с известно терапевтично действие или маркери.

3.2.S.1.3. Общи свойства

Трябва да бъдат посочени физикохимичните и другите свойства на активното вещество, например външен вид, цвят, физично състояние, разтворимост, рН и рКа, точки на топене и/или кипене, хигроскопичност и др.

3.2.S.2. Производство

3.2.S.2.1. Производител(и)

Представят се имената, адресите и отговорностите на всеки производител.

3.2.S.2.1.1. За растителни вещества - имената, адресите и отговорностите на всеки производител, начин на производството и събиране на растенията, включително географският източник на лекарственото растение, условията за култивиране, събиране, обработка, сушене (включително производствени съоръжения, включени в производствения процес/ събирането), опаковка и условия на съхранение.

3.2.S.3. За растителни вещества - информация за пестициди, тежки метали, афлатоксини и микробиологично качество.

3.2.S.4. Контрол на активното вещество

3.2.S.4.1. Спецификация

Представя се спецификацията на заявителя за рутинен контрол на активното вещество.

3.2.S.4.1.1. За растителни вещества - изпитвания за пестициди, тежки метали, афлатоксини и микробиологично качество.

3.2.S.4.2. Аналитични методики

Представят се аналитичните методики на заявителя за изпитване на активното вещество.

3.2.S.4.3. Валидиране на аналитичните методики

Представя се информация за валидирането на аналитичните методики за изпитване на активното вещество.

3.2.S.4.4. Анализ на партиди

Представят се резултатите от контрола, проведен върху отделни партиди, и описание на съответните партиди (дата и място на производство, големина на партидите).

3.2.S.5. Система опаковка-затваряне

Представя се описание на системата от опаковката и нейното затваряне, както и техните спецификации.

3.2.S.6. Стабилност

3.2.S.6.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

Трябва да се обобщят видовете проведени изпитвания, използваните протоколи и резултатите от изпитванията. В заключението се посочват условията за съхранение, както и срокът, след който е необходимо повторно изпитване, или срокът на годност, обосновани с резултатите от изпитванията за стабилност.

3.2.P. Лекарствен продукт

3.2.P.1. Описание и състав на лекарствения продукт

Представя се описание на крайния лекарствен продукт и неговия състав. Информацията включва описание на лекарствената форма и състава с всички съставки на крайния лекарствен продукт, тяхното количество, както и функциите на съставките:

а) Активните вещества:

За растително вещество/препарат - описание на растителното вещество/препарат, включително физично състояние, съотношение на растително вещество към растителен препарат; използвани разтворители за екстракция.

б) Помощните вещества независимо от тяхното естество и използваното количество, включително консервантите, стабилизаторите, съгъстителите, емулгаторите, подобряващите вкуса и аромата вещества и др.

Съставките на лекарствените продукти се обявяват по следния начин:

а) Веществата, включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени там, в националната фармакопея на някоя от държавите членки - чрез заглавието на въпросната фармакопейна монография с посочване на фармакопеята.

б) Останалите вещества - чрез международното непатентно име (INN), препоръчано от Световната здравна организация, или ако няма такова - точното научно обозначение; веществата, които нямат международно непатентно име или точно научно обозначение, се описват чрез посочване как и от какво са произведени, допълнено, ако е необходимо, с други важни подробности.

В зависимост от лекарствената форма количеството на всяко активно вещество в крайния лекарствен продукт се посочва чрез дозова единица или за единица маса или обем.

3.2.P.2. Фармацевтично разработване

Този раздел трябва да съдържа кратка информация относно състава, лекарствената форма, производствения процес, системата от опаковката и нейното затваряне, микробиологичните характеристики.

3.2.P.2.1. За растително вещество/препарат - където е приложимо, се обсъждат резултатите, като се сравнява фитохимичният състав на продуктите, използвани в подкрепа на библиографски данни, и на разработвания растителен лекарствен продукт.

3.2.P.3. Производство

3.2.P.3.1. Производител(и)

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всички места на производство или места, на които се извършват производство и изпитвания.

3.2.P.3.2. Производствена рецепта

Представя се производствената рецепта, съдържаща списък на всички съставки, които се използват в производствения процес на лекарствената форма, техните количества за партида, включително излишъците, и препратка към стандартите за тяхното качество.

3.2.P.3.3. Описание на производствения процес и контрола по време на производството

Описанието на начина на производство трябва да е представено така, че да дава в достатъчна степен информация за естеството на операциите и да включва най-малко следното:

а) Посочват се различните етапи от производството, включително контролът на процеса и съответните критерии за приемане, така че да може да се направи оценка дали използваните за производството на лекарствената форма процеси биха могли да доведат до неблагоприятна промяна в съставките на продукта.

б) При непрекъснат производствен процес се представя пълна информация относно прилаганите мерки за осигуряване на хомогенността на крайния лекарствен продукт.

3.2.P.3.4. Контрол на критичните етапи и междинните продукти

Включват се данни за контролните изпитвания на продукта, които се провеждат на междинен етап от производствения процес, за да се осигури постоянство при производството.

3.2.P.3.5. Валидиране и/или оценка на производствения процес

Представят се описание и резултати от експерименталните изследвания за валидиране на критичните етапи и критичните изпитвания в процеса на производство.

3.2.P.4. Контрол на помощните вещества

Представя се информацията относно качеството и контрола на тези материали. Представя се информацията, която да показва, че материалите отговарят на подходящи стандарти с оглед на предназначението им.

3.2.P.5. Контрол на лекарствения продукт

Максималното допустимо отклонение от съдържанието на активното вещество в крайния лекарствен продукт трябва да не превишава $\pm 5\%$ по време на производството, ако няма достатъчно основание за по-голямо отклонение. За растителни продукти: допуска се максималното отклонение от съдържанието на активното вещество да бъде $\pm 10\%$ поради природния му произход, многокомпонентен състав и минимална концентрация на веществата, използвани за маркери. В изброените по-долу раздели се представя подробна информация за спецификациите (за освобождаване и за срока на годност), обосноваване на избора им, методите за анализ и тяхното валидиране.

3.2.P.5.1. Спецификация(и)

Представят се спецификациите при освобождаване и за срока на годност на лекарствения продукт.

3.2.P.5.2. Аналитични методики

3.2.P.5.3. Валидиране на аналитичните методики

3.2.P.5.4. Анализ на партиди

Представят се резултатите от анализ на партиди и описание на съответните партиди.

3.2.P.6. Стандартни вещества или сравнителни материали

Препаратите за сравнение и стандартите, които се използват за изпитване на крайния лекарствен продукт, се посочват и се описват подробно, ако не са описани в раздел 3.2.S.5.

3.2.P.7. Система опаковка-затваряне

Описва се системата от опаковка и нейното затваряне, включително идентичността на всеки материал за изработване на първичната опаковка, и се представят спецификациите им.

3.2.P.8. Стабилност

3.2.P.8.1. Обобщение на изпитванията за стабилност и заключение

Обобщават се видовете проведени изпитвания, използваните протоколи и резултатите от изпитванията. Заключение трябва да съдържа предложение за срок на годност и условия за съхранение, включително след отваряне, след разтваряне/разреждане/суспендиране (където е приложимо), обосновано с резултати от изпитванията за стабилност.

3.2.P.8.2. Данни за стабилност

В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информацията относно аналитичните методики, използвани за получаване на данните, и валидирането на тези методики.