# ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
# СОВЕТ

## Р Е Ш Е Н И Е

«26» ноября 2025 г. **№ 93** г. Москва

**О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения**

В соответствии со статьей 7 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и пунктом 84 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, Совет Евразийской экономической комиссии **р е ш и л:**

1. Внести в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, изменения согласно приложению.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 30 календарных дней с даты его официального опубликования.

**Члены Совета Евразийской экономической комиссии:**

| От Республики Армения | От Республики Беларусь | От Республики Казахстан | От Кыргызской Республики | От Российской Федерации |
|---|---|---|---|---|
| **М. Григорян** | **Н. Петкевич** | **С. Жумангарин** | **Д. Амангельдиев** | **А. Оверчук** |

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 26 ноября 2025 г. № 93

# ИЗМЕНЕНИЯ,
## вносимые в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

1. По тексту:

слова «Сфера дизайна» заменить словами «Проектное поле»;

слова «сфера дизайна» в соответствующем падеже заменить словами «проектное поле» в соответствующем падеже;

слова «сфера дизайна (проектное поле)» в соответствующем падеже заменить словами «проектное поле» в соответствующем падеже;

слова «проектное поле (сфера дизайна)» в соответствующем падеже заменить словами «проектное поле» в соответствующем падеже.

2. В абзаце третьем пункта $5^1$ слово «стационаре» заменить словами «лечебно-профилактическом учреждении».

3. Пункт 19 после абзаца двадцатого дополнить абзацем следующего содержания:

«конфиденциальные данные» – персональные данные и данные, которые не находятся в публичном доступе и разглашение которых может повлечь за собой негативные последствия для экономического интереса и конкурентоспособной позиции владельца таких данных. К конфиденциальным данным в том числе относятся детальное описание

процесса производства, данные спецификации, стратегия заявителя или держателя регистрационного удостоверения по дальнейшим регистрационным действиям в отношении рассматриваемого лекарственного препарата, информация относительно замечаний, полученных в ходе и по результатам фармацевтических инспекций производственных площадок и иных фармацевтических инспекций, наименование и место нахождения производственных площадок, осуществляющих контроль качества;».

4. Пункт 47 после абзаца второго дополнить абзацем следующего содержания:

«письменное подтверждение намерения заявителя согласовать отсутствие в проекте заключительного экспертного отчета об оценке конфиденциальной информации, содержащейся в регистрационном досье лекарственного препарата (при наличии такого намерения);»;

5. Пункт 60 дополнить абзацами следующего содержания:

«При наличии в регистрационном досье документально подтвержденного намерения заявителя согласовать отсутствие в проекте заключительного экспертного отчета об оценке конфиденциальной информации, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства направляет заявителю проект заключительного экспертного отчета об оценке с целью обеспечения конфиденциальности информации, содержащейся в регистрационном досье лекарственного препарата, при публикации заключительного экспертного отчета об оценке в едином реестре. Проект заключительного экспертного отчета об оценке передается заявителю в электронном виде и считается полученным по истечении 1 рабочего дня с даты его направления.

Заявителю предоставляется не более 10 рабочих дней с даты получения проекта заключительного экспертного отчета об оценке, не входящих в срок регистрации и экспертизы лекарственного препарата, на согласование указанного проекта и представление обоснования изъятия конфиденциальных данных, в том числе составляющих коммерческую тайну. Заявитель вправе самостоятельно отметить конфиденциальную информацию, не подлежащую опубликованию, путем ее выделения в режиме рецензирования в проекте заключительного экспертного отчета об оценке, предназначенного для последующей публикации в едином реестре, и направить этот отчет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства в электронном виде.

Оценка ответа заявителя осуществляется в срок, не превышающий 5 рабочих дней с даты получения ответа заявителя, и не включается в срок проведения экспертизы и регистрации лекарственного препарата.

На основании проведенной оценки уполномоченный орган (экспертная организация) вправе принять предложенное заявителем изъятие информации. В этом случае при принятии уполномоченным органом референтного государства положительного решения о регистрации лекарственного препарата уполномоченный орган референтного государства размещает в едином реестре заключительный экспертный отчет об оценке, составленный в соответствии с приложением № 16 к настоящим Правилам, после изъятия конфиденциальных данных. При непредставлении заявителем информации, указанной выше, в установленный срок заключительный экспертный отчет об оценке считается согласованным заявителем.».

6. Подпункт «б» пункта 63 после слов «об экспертах,» дополнить словом «резюме».

7. Подпункт «в» пункта 76 после слова «упаковок» дополнить словом «резюме».

8. Абзац шестой пункта 81 слова «упаковок,» дополнить словом «резюме».

9. Пункт 86 после абзаца второго дополнить абзацем следующего содержания:

«письменное подтверждение намерения заявителя согласовать отсутствие в проекте заключительного экспертного отчета об оценке конфиденциальной информации, содержащейся в регистрационном досье лекарственного препарата (при наличии такого намерения);».

10. Пункт 105 дополнить абзацами следующего содержания:

«При наличии в регистрационном досье документально подтвержденного намерения заявителя согласовать отсутствие в проекте заключительного экспертного отчета об оценке конфиденциальной информации, заявителю предоставляется не более 10 рабочих дней с даты получения проекта заключительного экспертного отчета об оценке, не входящих в срок регистрации и экспертизы лекарственного препарата, на согласование с целью обеспечения конфиденциальности информации, содержащейся в регистрационном досье лекарственного препарата и предоставление обоснования изъятия конфиденциальных данных, в том числе составляющих коммерческую тайну.

Заявитель вправе самостоятельно отметить конфиденциальную информацию, не подлежащую опубликованию, путем ее выделения в режиме рецензирования, в проекте заключительного экспертного отчета об оценке, предназначенного для последующей публикации в едином реестре, и направить этот отчет в уполномоченный орган (экспертную организацию) в электронном виде.

Оценка ответа заявителя осуществляется в срок, не превышающий 5 рабочих дней с даты получения ответа заявителя, и не включается в срок проведения экспертизы и регистрации лекарственного препарата.

На основании проведенной оценки уполномоченный орган (экспертная организация) вправе принять предложенное заявителем изъятие информации. В этом случае при принятии уполномоченным органом референтного государства положительного решения о регистрации лекарственного препарата, в едином реестре уполномоченный орган референтного государства размещает заключительный экспертный отчет об оценке, составленный в соответствии с приложением № 16 к настоящим Правилам, после изъятия конфиденциальных данных. При непредставлении заявителем информации, указанной выше, в установленный срок заключительный экспертный отчет об оценке считается согласованным заявителем.».

11. Пункт 152 дополнить абзацем следующего содержания:

«При актуализации уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства экспертного отчета об оценке после внесения изменений в регистрационное досье ранее согласованные с заявителем конфиденциальные данные также подлежат изъятию. В случае если вносимые изменения в регистрационное досье затрагивают разделы экспертного отчета об оценке, которые требуют изъятия конфиденциальных данных, изъятие таких данных осуществляется в соответствии с процедурой и сроками взаимодействия с заявителем, указанными в пункте 60 – в случае регистрации только в референтном государстве и пункте 105 – в случае регистрации в нескольких государствах-членах.».

12. В приложении № 1 к указанным Правилам:

а) пункт 1.10.3 после слов «управления рисками» дополнить словами «и резюме согласованного плана управления рисками»;

б) в абзаце седьмом подраздела 11 раздела II слово «стационаре» заменить словами «лечебно-профилактическом учреждении».

13. В подпунктах 2.3.1 и 3.3.1 приложения № 2 к указанным Правилам слово «стационара» заменить словами «лечебно-профилактического учреждения».

14. Пункт 1.10.3 приложения № 4 к указанным Правилам после слов «управления рисками» дополнить словами «и резюме плана управления рисками».

15. В наименовании дополнения № 2 к приложению № 14 к указанным Правилам слова «(сфера дизайна)» исключить.

16. В приложении № 19 к указанным Правилам:

а) абзац первый пункта 1.7.2 изложить в следующей редакции:

«1.7.2. В порядке исключения в случае подачи заявлений о внесении одинаковых множественных изменений IA типа и (или) $IA_{НУ}$ типа в регистрационные досье лекарственных препаратов, держателем регистрационных удостоверений которых является одна организация, или в случае, если изменения касаются изменения этого держателя или информации о нем, а также в случае, если подаются группировки изменений в соответствии с дополнением III такие изменения допускается представить единовременно в виде пакета документов по форме дополнения IV и с сопроводительным письмом, составленным по форме согласно дополнению VII к настоящему приложению.»;

б) в дополнении V:

текст дополнения изложить в следующей редакции:

«Дополнение V

Классификация изменений в регистрационное досье лекарственного препарата

Изменения в регистрационное досье лекарственных препаратов классифицируются в соответствии с настоящим дополнением на изменения, обусловленные:

административными изменениями;

изменениями качества;

изменениями безопасности, эффективности и фармаконадзора;

определенными изменениями мастер-файлов плазмы (МФП) и мастер-файлов вакцинного антигена (МФВА).

При классификации отдельных изменений настоящего дополнения рассматриваемое изменение следует кодировать, используя следующую структуру:

X.N.x.n («код изменения»),

где:

X указывает на заглавную букву раздела дополнения, в котором содержится изменение (например, «А», «Б», «В» или «Г»)

N указывает на римскую цифру подраздела того раздела, в котором содержится изменение (например, I, II, III и т. д.)

x указывает на букву в пункте подраздела, в котором содержится изменение (например, «а», «б», «в» и т. д.)

n указывает на цифру подпункта, присвоенную в дополнении отдельному изменению (например, 1, 2, 3 и т. д.).

В каждом разделе настоящего дополнения содержится:

перечень изменений, классифицируемых в качестве незначимых изменений IA типа и значимых изменений II типа в соответствии с

определениями пункта 1.2 настоящего приложения и дополнения II к настоящему приложению. В нем также указано, какие из изменений IA типа требуют согласно пунктам 2.1.1 и 3.1.1 настоящего приложения немедленного уведомления;

перечень примеров, которые следует рассматривать в качестве незначимых изменений IB типа. Согласно пункту 1.3 настоящего приложения, эта категория присваивается по умолчанию. В этой связи настоящее дополнение не предназначено для установления исчерпывающего перечня такой категории изменений.

В настоящем дополнении не рассматриваются расширения регистраций, поскольку они должным образом описаны в дополнении I к настоящему приложению. Все изменения, описанные в дополнении I к настоящему приложению, следует рассматривать в качестве расширений регистраций. Все иные изменения не должны рассматриваться в качестве расширения регистрации.

Если одно или несколько условий, установленных в настоящем дополнении в отношении незначимых изменений IA типа, не выполняются, такое изменение допускается представить в качестве изменения IB типа («изменение IB типа по умолчанию»), если такое изменение в настоящем дополнении или рекомендации, составленной в соответствии с пунктом 1.5 настоящего приложения, не трактуется в качестве изменения II типа, или если заявитель не сочтет, что изменения могут оказать значительное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата.

Если уполномоченный орган при рассмотрении заявления на внесение изменений сочтет, что изменение, поданное в качестве изменения IB типа по умолчанию, способно оказать значительное влияние на безопасность, эффективность или качество, лекарственного

препарата, он вправе отнести данное изменение к изменению II типа и направить запрос заявителю с требованием об изменении вида заявления о внесении изменений и представлении документов, необходимых для данного изменения. Последующее рассмотрение измененного заявления выполняется в сроки, установленные для изменения II типа с даты получения ответа на запрос.

Понятие «процедура испытания» (test procedure) имеет то же значение, что и «аналитическая методика» (analytical procedure), понятие «пределы» (limits) – имеет тоже значение, что и «критерии приемлемости» (acceptance criteria). Под «параметром спецификации» понимается показатель качества, в отношении которого устанавливаются аналитическая методика и критерии приемлемости, например, количественное определение, подлинность и содержание воды. Таким образом, добавление или исключение параметра спецификации включает соответствующую аналитическую методику и критерии приемлемости.

Под понятием «информация о лекарственном препарате» понимается общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), макеты упаковок лекарственного препарата и его нормативный документ по качеству.

Под понятием «лицензия на производство» понимается собственно лицензия или иное разрешение на производство, выданное в порядке, установленном законодательством страны в которой находится производство.

Документы, обосновывающие внесение изменений IB и II типов, зависят от характера таких изменений.

Уведомлять уполномоченные органы государств-членов об обновленной статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-

члена не требуется, если в регистрационном досье зарегистрированного лекарственного препарата указана ссылка на актуальную редакцию. Заявителям следует помнить, что соответствие обновленной статье должно быть реализовано в течение 180 календарных дней с даты ее опубликования.

В разделе Г настоящего дополнения представлен перечень изменений, характерных для МФП и МФВА. После экспертизы таких изменений любое регистрационное досье, содержащее ссылки на эти МФП и МФВА подлежит обновлению в соответствии с подразделом Б.V настоящего дополнения. Если документация о плазме человека, использованной в качестве исходного материала лекарственного препарата, полученного из плазмы, не подана в качестве МФП, изменения такого исходного материала, описанного в регистрационном досье, также должны проходит экспертизу в соответствии с настоящим дополнением.

При отсутствии специальных указаний ссылки в настоящем дополнении на изменения регистрационного досье лекарственного препарата подразумевают добавление, замену или исключение. Если поправки к регистрационному досье являются исключительно редакционными изменениями (исправление технических ошибок и опечаток), такие изменения рассматриваются уполномоченными органами (экспертными организациями) в качестве редакционных при наличии подробных пояснений в Сопроводительном письме к заявлению (раздел 1.0 ОТД), в противном случае – как незаявленные изменения и, следовательно, недостоверные сведения

В таких случаях в форме заявления необходимо четко указать такие изменения, как редакционные правки, и представить гарантии в Сопроводительном письме к заявлению (раздел 1.0 ОТД),

подтверждающие, что представленные редакционные правки не влияют на изменение типа классификации поданного изменения. Представляемые заявителем редакционные правки допускают исключение устаревшего или избыточного текста, но не исключение параметров спецификации и описаний производства.»;

в разделе А таблицы:

подразделы А.1 – А.7 изложить в следующей редакции:

«А. Административные изменения

| А.1. Изменение держателя регистрационного удостоверения | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение названия и (или) адреса держателя регистрационного удостоверения | 1 | 1, 3 | $IA_{НУ}$ |
| б) трансфер регистрационного удостоверения от одного держателя регистрационного удостоверения другому юридическому лицу | 2 | 1, 2, 3, 4 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Держатель регистрационного удостоверения должен оставаться тем же юридическим лицом.<br>2. Держатель регистрационного удостоверения является другим юридическим лицом. | | | |
| Документация<br>1. Копия документа, выданного соответствующим уполномоченным органом страны регистрации юридического лица держателя регистрационного удостоверения (например, налогового органа), в котором указано наименование и адрес юридического лица нового держателя регистрационного удостоверения или новое название и (или) адрес держателя регистрационного удостоверения.<br>2. Документы, обосновывающие трансфер регистрационного удостоверения (удостоверений) и подтверждающие возможность нового держателя регистрационного удостоверения обеспечивать надлежащее выполнение всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения;<br>копия документа, подтверждающего трансфер регистрационного удостоверения от одного юридического лица другому юридическому лицу;<br>пересмотренная краткая характеристика системы фармаконадзора или пересмотренный мастер-файл системы фармаконадзора, если он включен в регистрационное досье;<br>сведения об организации, ответственной за работу с рекламациями в Евразийском экономическом союзе. | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3. Пересмотренная в соответствующих разделах информация о лекарственном препарате.<br>4. Документ (документы), представленные юридическим лицом, которому передаются полномочия держателя регистрационного удостоверения, подтверждающий отсутствие изменений в информации о лекарственном препарате, не относящихся к трансферу регистрационного удостоверения. | | | |
| А.2. Изменение (торгового) наименования лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы | 1 | 1, 2 | IАну |
| б) лекарственные препараты, зарегистрированные только в референтном государстве | – | 1, 2 | IB |
| | | | |
| Условия<br>1. Подтверждение уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства приемлемости нового (торгового) наименования. | | | |
| Документация<br>1. Обоснование заявителя приемлемости нового (торгового) наименования.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| А.3. Изменение наименования активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Активная фармацевтическая субстанция (вспомогательное вещество) не изменяется. | | | |
| Документация<br>1. Обоснование изменения наименования активной фармацевтической субстанции ВОЗ. Для вспомогательного вещества – обоснование изменения справочника (классификатора) вспомогательных веществ Союза. Подтверждение того, что изменение соответствует Фармакопее Союза (если применимо), а при отсутствии в ней – фармакопее государства-члена. Декларация, что наименование лекарственных растительных препаратов соответствует актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| А.4. Изменение названия и (или) адреса: производителя (включая, | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| если применимо, площадки по контролю качества), или держателя МФАФС, или поставщика активной фармацевтической субстанции, исходных материалов, реактивов или промежуточных продуктов, используемых в производстве активной фармацевтической субстанции (если указано в регистрационном досье), если в регистрационном досье отсутствуют сертификаты соответствия Европейской фармакопее, или производителя нового вспомогательного вещества (если указано в регистрационном досье) | | | |
| | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| Условия<br>1. Производственная площадка и ни одна из производственных операций не изменяется. | | | |
| Документация<br>1. Официальный документ от уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название и (или) адрес.<br>2. Поправка к соответствующему разделу регистрационного досье.<br>3. При изменении названия держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) – обновленное «разрешение на доступ». | | | |
| A.5. Изменение названия и (или) адреса производителя лекарственного препарата, включая выпускающие площадки и площадки по контролю качества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) действия, за которые отвечает производитель (импортер), включают выпуск серий | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| б) действия, за которые отвечает производитель (импортер), не включают выпуск серий | 1 | 1, 2 | IA |
| Условия<br>1. Производственная площадка, название и (или) адрес которой изменяются, и ни один из процессов производства не изменяются. | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Документация<br>1. Копия лицензии на производство (при наличии) или официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название и (или) адрес.<br>2. Если применимо, поправка к соответствующему разделу регистрационного досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате. | | | |
| A.6. Изменение кода АТХ | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) изменение вследствие утверждения или изменения ВОЗ кода АТХ | 1 | 1 | IA |
| б) изменение по инициативе заявителя кода, не являющегося кодом, присвоенным ВОЗ | – | 1 | IB |
| Условия<br>1. Изменение вследствие утверждения или изменения ВОЗ кода АТХ. | | | |
| Документация<br>1. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| A.7. Исключение производственной площадки (в том числе для активной фармацевтической субстанции, промежуточных продуктов, лекарственного препарата, упаковщика, производителя, ответственного за выпуск серии, контроля качества серий или поставщика исходного материала, реактива или вспомогательного вещества (если указаны в регистрационном досье)) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1, 2 | 1, 2 | IA |
| Условия<br>1. Должно остаться не менее 1 ранее одобренной производственной площадки (производителя), осуществляющей те же функции, что и подлежащие исключению.<br>2. Исключение не должно быть следствием критических недостатков производства. | | | |
| Документация<br>1. В пункте о вносимых изменениях заявления о внесении изменений необходимо четко указать ранее одобренных и предлагаемых к удалению производителей, как указано в разделе 2 формы заявления.<br>2. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате. | | | |

»;

подраздел А.8 признать утратившим силу;

дополнить подразделами А.9 – А.11 следующего содержания:

«

| А.9. Изменения с целью исправления допущенных опечаток и ошибок в документах регистрационного досье | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменения, затрагивающие информацию о лекарственном препарате | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| б) изменения, не затрагивающие информацию о лекарственном препарате | 1 | 1, 2 | IB |
| Условия<br>1. Ошибки или опечатки носят технический характер и не оказывают влияния на качество и безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате (если применимо), а также изменения в режиме редактирования.<br>2. Обоснование технического характера выявленной ошибки или опечатки. | | | |
| А.10. Изменение наименования, организационно-правовой формы или адреса уполномоченного органа или организации, осуществляющей экспертизу и регистрацию лекарственных препаратов | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1 | IA |
| Документация<br>1. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| А.11. Изменение названия материала первичной упаковки лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| Условия<br>1. Материал системы упаковки (укупорки) не изменился | | | |

| |
|---|
| Документация<br>1. Копия или ссылка на нормативный документ об утверждении или изменении материалов. Если применимо, подтверждение того, что изменение соответствует Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – Фармакопее государства-члена.<br>2. Декларация, что наименование материала соответствует актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.<br>3. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. |

»;

раздел Б таблицы изложить в следующей редакции:

«Б. Изменения качества

Б.I. Активная фармацевтическая субстанция

Б.I.a) Производство

| Б.I.a.1. Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества), если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) предлагаемый производитель принадлежит к той же группе фармацевтических компаний, что и одобренный производитель | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 | $IA_{НУ}$ |
| б) внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, обоснованной МФАФС* | – | – | II |
| в) предлагаемый производитель использует резко отличающийся способ синтеза или условия производства, которые могут | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| изменить важные показатели качества активной фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность* | | | |
| г) новый производитель материала, требующего оценки вирусной безопасности и (или) риска ГЭ | – | – | II |
| д) изменение затрагивает биологическую активную фармацевтическую субстанцию (включая исходный материал, реактив, промежуточный продукт, использующийся в производстве биологического лекарственного препарата) | – | – | II |
| е) изменение порядка контроля качества активной фармацевтической субстанции: смена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль (испытание) серий | 2, 4 | 1, 5 | IA |
| ж) внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей МФАФС и требующей обновления раздела 3.2.S регистрационного досье лекарственного препарата* | – | – | II |
| з) включение альтернативной площадки по стерилизации активной фармацевтической субстанции с использованием метода Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – с использованием методов других фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического | – | 1, 2, 4, 5, 8 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119 (далее – Концепция гармонизации) | | | |
| и) внесение новой площадки по микронизации* | 2, 5 | 1, 4, 5, 6 | IA |
| к) изменения порядка контроля качества биологической активной фармацевтической субстанции: замена или включение площадки, на которой осуществляется контроль (испытания) серий, включая биологический (иммунологический, иммуно-химический) метод | – | – | II |
| л) новая площадка по хранению главного банка клеток и (или) рабочего банка клеток | – | 1, 5 | IB |

Условия

1. Спецификации исходных материалов и реактивов (включая внутрипроизводственные контроли, методы анализа всех материалов) идентичны ранее одобренным. Спецификации (включая внутрипроизводственный контроль, методы анализа всех материалов), способы приготовления (включая размер серии) и подробный способ синтеза промежуточных продуктов и активных фармацевтических субстанций идентичны ранее одобренным.
2. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической или стерильной.
3. Если в процессе производства используются материалы человеческого или животного происхождения и производитель активной фармацевтической субстанции:
   не использует нового поставщика, в отношении которого требуется оценка вирусной безопасности и оценка соответствия Фармакопее Союза или другим фармакопеям в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей и главе 24 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств, по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения;
   использует нового поставщика в отношении которого такая оценка проведена.
4. Трансфер метода со старой на новую площадку произведен успешно.
5. Спецификация размера частиц активной фармацевтической субстанции и соответствующий аналитический метод не изменяются.

Документация

1. Если применимо, поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что процедуры контроля качества, способа синтеза (или для лекарственных растительных препаратов – метода приготовления, географического источника происхождения растительной фармацевтической субстанции и процесса ее производства (соответственно)) и спецификации активной фармацевтической субстанции и исходного материала, реактива, промежуточного продукта в процессе производства активной фармацевтической субстанции (если применимо) не отличаются от ранее одобренных.
3. Сертификат соответствия Европейской Фармакопее по ГЭ для любого нового источника материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ГЭ, ранее исследовался уполномоченным органом и было подтверждено его соответствие Фармакопее Союза или другим фармакопеям в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей и главе 24 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского применения. При этом, такое документальное подтверждение должно включать в себя в том числе следующие сведения: название производителя, вид животного и его ткани, из которых получен материал; страна происхождения материала, использование данного материала в прошлом и его приемлемость.
4. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных) активной фармацевтической субстанции от текущих и предлагаемых производителей (площадок).
5. В заявлении о внесении изменений и в сопроводительном письме необходимо четко указать ранее одобренных и предлагаемых производителей.
6. Если активная фармацевтическая субстанция используется в качестве исходного материала, декларация уполномоченного лица каждого держателя лицензии на производство лекарственного препарата, указанного в заявлении, или уполномоченного лица каждого держателя лицензии на производство, указанного в заявлении как осуществляющего стадию проведения выпускающего контроля качества лекарственного препарата. В декларациях необходимо указать, что производитель активной фармацевтической субстанции, указанный в заявлении, осуществляет свою деятельность в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики. При определенных обстоятельствах допускается представлять 1 декларацию (см. примечание к изменению Б.II.б.1).
7. Обязательство (при необходимости) производителя активной фармацевтической субстанции оповещать держателя регистрационного удостоверения о любых изменениях процесса производства, спецификаций и аналитических методик активной фармацевтической субстанции.
8. Подтверждение, что предлагаемая площадка должным образом лицензирована в отношении рассматриваемой производственной операции.
9. Документы, подтверждающие принадлежность производителя активной фармацевтической субстанции к одной группе фармацевтических компаний (например, письмо подтверждение).

| | |
|---|---|
| * Примечание | В применимых случаях представляется также тест сравнительной кинетики растворения на лекарственный препарат с активной фармацевтической субстанцией, произведенной на прежней площадке, и 2 сериями лекарственного препарата, произведенного с активной фармацевтической субстанцией, произведенной на новой производственной площадке. |

| Б.I.a.2. Изменения процесса производства активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) несущественное изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 2, 3 | IA |
| б) значительное изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата | – | – | II |
| в) изменение затрагивает биологическую субстанцию или использование другого вещества, полученного путем химического синтеза, при производстве биологического лекарственного препарата, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата и не связано с протоколом управления пострегистрационными изменениями | – | – | II |
| г) изменение затрагивает лекарственный растительный препарат, а именно географический источник происхождения лекарственного растительного сырья, способ производства или приготовления | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| д) несущественное изменение закрытой части МФАФС | – | 1, 2, 3, 4 | IB |

Условия
1. Нежелательное изменение качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствует.
2. Способ синтеза остается тем же, то есть промежуточные продукты не изменяются и в процесс не вводятся новые реактивы, катализаторы или растворители. Географический источник происхождения лекарственного растительного сырья, приготовление лекарственного растительного сырья и способ производства лекарственных растительных препаратов не изменяются.
3. Спецификации активной фармацевтической субстанции и промежуточных продуктов не изменяются.
4. Изменение полностью описывается в открытой части (части «заявителя») МФАФС (если применимо).
5. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической субстанцией.
6. Изменение не затрагивает географический источник происхождения лекарственного растительного сырья, способ производства или приготовления лекарственного растительного препарата.
7. Изменение не затрагивает закрытую часть МФАФС.

Документация
1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая прямое сравнение текущего и нового процессов.
2. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 2 серий (по меньшей мере, опытно-промышленных), произведенных с помощью одобренного и предлагаемого процессов.
3. Копии утвержденных спецификаций активной фармацевтической субстанции (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности регистрационного досье или приложения к сопроводительному письму).
4. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что изменение качественного и количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствует, способ синтеза, спецификации активной фармацевтической субстанции и промежуточных продуктов не изменяются.

| | |
|---|---|
| Примечание | Под значительными изменениями активных фармацевтических субстанций, полученных путем химического синтеза, подразумеваются изменения способа синтеза или условий производства, которые способны изменить важные показатели качества активной фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Б.I.a.3. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта, используемого в процессе | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| производства активной фармацевтической субстанции | | | |
| а) увеличение размера серии до 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | 1, 2, 5 | IA |
| б) уменьшение размера серии до 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 5 | IA |
| в) изменение требует анализа сопоставимости биологической активной фармацевтической субстанции | – | – | II |
| г) увеличение размера серии более чем в 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| д) увеличение (уменьшение) масштаба производства биологической активной фармацевтической субстанции без изменения процесса производства (например, дублирование линии) | – | 1, 2, 3, 4 | IB |

Условия

1. Все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые процессы для увеличения или уменьшения размера серии, например, использование оборудование другого размера.
2. Необходимо представить результаты испытаний согласно спецификациям не менее 2 серий предлагаемого размера серии.
3. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом.
4. Изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса.
5. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности.
6. Спецификации активной фармацевтической субстанции (промежуточных продуктов) не изменяются.
7. Активная фармацевтическая субстанция не является стерильной.
8. Размер серии находятся в пределе 10-кратного диапазона размера серии, предусмотренного при регистрации или после последующего изменения размера серии, не являвшегося изменением IA типа.

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Номера серий испытанных серий имеют предлагаемый размер серии.
3. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 1 промышленной серии активной фармацевтической субстанции или

| |
|---|
| промежуточного продукта соответственно, произведенной в утвержденном и предлагаемом размере. По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям. Держатель обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.<br>4. Копии одобренных спецификаций активной фармацевтической субстанции (и промежуточных продуктов, если применимо) (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму).<br>5. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые процессы для увеличения или уменьшения размера серии (например, использование оборудования другого размера), изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса; изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности; спецификации активной фармацевтической субстанции (промежуточных продуктов) не изменяются. |

| Б.I.a.4. Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, использующихся при производстве активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение внутрипроизводственных критериев приемлемости | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление новых внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| в) исключение незначимого внутрипроизводственного испытания | 1, 2, 7 | 1, 2, 5 | IA |
| г) расширение одобренных внутрипроизводственных критериев приемлемости, которые могут существенно повлиять на совокупное качество активной фармацевтической субстанции | – | – | II |
| д) исключение внутрипроизводственного испытания, которое может существенно повлиять на | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| совокупное качество активной фармацевтической субстанции | | | |
| е) добавление или замена внутрипроизводственного испытания из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |
| ж) незначительное изменение аналитической методики внутрипроизводственного контроля | 8, 9, 10, 11 | 1, 7, 8 | IA |

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации или внесения изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая неквалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон действующих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любое изменение частоты испытаний.
8. В соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.
9. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.
10. Метод анализа не изменился, а методика анализа изменилась незначительно (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки).
11. Метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).

| |
|---|
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний.<br>3. Подробное описание новой нефармакопейной аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).<br>4. Данные анализа двух промышленных серий (для биологических активных фармацевтических субстанций, в отсутствие должных обоснований, – 3 промышленные серии) активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.<br>5. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственные параметры являются незначимыми или устаревшими.<br>6. Обоснование со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно новых внутрипроизводственных испытаний и пределов.<br>7. Сравнительная таблица изменений аналитической методики.<br>8. Подробное описание новой нефармакопейной аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях) подтверждающие, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей. |

| Б.I.а.5. Изменение активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) замена штамма (штаммов) сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа | – | – | II |

## Б.I.б) Контроль качества активной фармацевтической субстанции

| Б.I.б.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости активной фармацевтической субстанции, исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации биологического лекарственного препарата (в | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IAну |

| | | | |
|---|---|---|---|
| состав которого входит активная фармацевтическая субстанция), подлежащего выпуску серий официальным контрольным органом государства-члена | | | |
| б) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| в) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытания | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 7 | IA |
| г) исключение незначительного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2, 8 | 1, 2, 6 | IA |
| д) исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата | – | – | II |
| е) изменение, выходящее за одобренный диапазон критериев приемлемости спецификаций активной фармацевтической субстанции | – | – | II |
| ж) расширение одобренных критериев приемлемости спецификации на исходные материалы (промежуточные продукты), которые могут существенно повлиять на совокупное качество активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата | – | – | II |
| з) добавление или замена (исключая биологическую субстанцию) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытания из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| и) если на активную фармацевтическую субстанцию отсутствует статья Фармакопеи Союза или иной фармакопеи согласно Концепции гармонизации, изменение собственной спецификации производителя на статью фармакопеи третьей страны | – | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |
| к) добавление или замена в спецификации нового показателя и соответствующего ему метода испытания для биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции | – | | II |

Условия

1. Изменение не является следствием любого обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2 Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Новый метод испытания основан на общих методах анализа, описанных в Фармакопее союза, а при отсутствии в ней – на основании методов, описанных в иных фармакопеях в соответствии с Концепцией гармонизации (например, ВЭЖХ, спектрофотометрия, титриметрия и др.).
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Изменение любого материала не затрагивает генотоксичную примесь. Если изменение затрагивает активную фармацевтическую субстанцию (за исключением остаточных растворителей, которые должны соответствовать пределам, указанным в соответствующей статье Фармакопеи Союза), контроль любой новой примеси должен соответствовать Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – иной фармакопее в соответствии с Концепцией гармонизации.
8. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любой пропуск испытания.

| |
|---|
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.<br>3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).<br>4. Данные анализа 2 промышленных серий (в отсутствие обоснования обратного для биологических активной фармацевтических субстанций – 3 серии) соответствующей активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.<br>5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, содержащего активную фармацевтическую субстанцию по меньшей мере из опытно-промышленной серии, соответствующую действующим и предлагаемым спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.<br>6. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.<br>7. Обоснование со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно новых параметра спецификации и критериев приемлемости. |

| Б.I.б.2. Изменение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначимые изменения одобренной аналитической методики | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) исключение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта, реактива), если альтернативная ей аналитическая методика уже одобрена | 7 | 1 | IA |
| в) прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление) реактива, которая не оказывает значимого влияния на совокупное | 1, 2, 3, 5, 6 | 1, 2 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| качество активной фармацевтической субстанции | | | |
| г) существенное изменение или замена биологического (иммунологического, иммунохимического) метода испытания или метода, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции | – | – | II |
| д) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта) | – | 1, 2 | IB |
| Условия<br>1. В соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.<br>3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).<br>4. Метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).<br>5. Новый метод испытания основан на общих методах анализа, описанных в Фармакопее союза, а при отсутствии в ней – в Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации (например, ВЭЖХ, спектрофотометрия, титриметрия и др.).<br>6. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической.<br>7. Альтернативная аналитическая методика для показателя спецификации уже одобрена. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).<br>2. Сравнительные результаты валидации или при наличии обоснования сравнительные результаты анализа, подтверждающие, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика. | | | |

## Б.I.в) Упаковочно-укупорочная система

| Б.I.в.1. Изменение первичной упаковки активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) качественный и (или) количественный состав (изменение состава материала упаковки, изменение материала упаковки или стандарта качества материала) | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| б) качественный и (или) количественный состав (изменение состава материала упаковки, изменение материала упаковки или стандарта качества материала) для стерильных или незамороженных биологических активных фармацевтических субстанций | – | – | II |
| в) качественный и (или) количественный состав (изменение состава материала упаковки, изменение материала упаковки или стандарта качества материала) для жидких активных фармацевтических субстанций (нестерильные) | – | 1, 2, 3, 5, 6 | IB |

Условия

1. По соответствующим свойствам предлагаемый упаковочный материал по меньшей мере должен быть эквивалентным одобренному.
2. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств и заявителем на момент введения изменений проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности. В случае если предлагаемая упаковка более устойчива по сравнению с зарегистрированной, 3-месячные данные по стабильности не требуются. По завершении таких исследований, если результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности (периода повторного испытания), их необходимо немедленно представить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

| |
|---|
| 3. Исключая стерильные, жидкие и биологические активные фармацевтические субстанции. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для $O_2$, $CO_2$, влаги и др.), включая подтверждение того, что материал соответствует фармакопейным требованиям или актам органов Союза о безопасности материалов контактирующих с пищевой продукцией, а при отсутствии в них – законодательству государств-членов в части, не урегулированной актами органов Союза.<br>3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение , что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты активной фармацевтической субстанции не переходят в упаковку), включая подтверждение, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или актам органов Союза о безопасности материалов контактирующих с пищевой продукцией, а при отсутствии в них – законодательству государств-членов в части, не урегулированной актами органов Союза.<br>4. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС, что требуемые исследования стабильности начаты в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент реализации изменений в его распоряжении находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности и, что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности (периода повторного испытания), их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.<br>5. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, по значимым параметрам стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение, что указанные исследования будут завершены и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности (периода повторного испытания), их немедленно представят уполномоченному органу вместе с предлагаемым планом действий.<br>6. Сравнение действующих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо). |

| Б.I.в.2. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости первичной упаковки активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующему ему метода испытаний | 1, 2, 5 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| в) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2 | 1, 2, 5 | IA |
| г) добавление или замена параметра спецификации из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесения изменений II типа), если только оно ранее не рассмотрено и одобрено в качестве меры последующего наблюдения.
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства упаковочного материала или при хранении активной фармацевтической субстанции.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Новый метод испытания основан на общих методах анализа, описанных в Фармакопее союза, а при отсутствии в ней – в Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации (например, ВЭЖХ, спектрофотометрия, титриметрия и др.).

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа 2 серий упаковочного материала по всем параметрам спецификации.
5. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.
6. Обоснование со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

| Б.I.в.3. Изменение аналитической методики испытания первичной упаковки активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначительные изменения утвержденной аналитической методики | 1, 2, 3 | 1, 2 | IA |
| б) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) | 1, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| в) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже утверждена | 5 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Согласно актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).<br>3. Ни один новый метод испытаний не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.<br>4. Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими.<br>5. В отношении параметра спецификации сохраняется аналитическая методика. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации.<br>2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика. | | | |
| Б.I.в.4. Изменение компонента вторичной упаковки активной фармацевтической субстанции (включая замену или добавление), если указано в регистрационном досье | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1, 2, 3, 4 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Вторичная упаковка не является функциональной для обеспечения стабильности активной фармацевтической субстанции, или по своим защитным свойствам по меньшей мере эквивалентна одобренной. | | | |

| |
|---|
| 2. Заменяемый компонент упаковки должен быть приемлем для хранения активной фармацевтической субстанции при одобренных условиях хранения.<br>3. Замена не должна быть связана с критическими недостатками компонента упаковки.<br>4. Изменение не является результатом каких-либо непредвиденных обстоятельств, возникших в процессе производства или хранения активной фармацевтической субстанции. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. |

## Б.I.г) Стабильность

| Б.I.г.1. Изменение периода до повторного испытания (периода хранения) или условий хранения активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, охватывающий период повторного испытания | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) период повторного испытания (период хранения) | | | |
| 1. Сокращение периода до повторного испытания | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| 2. Увеличение периода до повторного испытания путем экстраполяции данных по стабильности, не в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств* | – | – | II |
| 3. Увеличение периода хранения биологической активной фармацевтической субстанции, не предусмотренное одобренной программой изучения стабильности | – | – | II |
| 4. Увеличение или введение периода повторного испытания (периода хранения), подтвержденного данными естественного хранения | – | 1, 2, 3 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| б) условия хранения | | | |
| 1. Изменение условий хранения активной фармацевтической субстанции на более строгие | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| 2. Изменение условий хранения биологических активных фармацевтических субстанций, если исследования стабильности проведены не в соответствии с текущим утвержденным протоколом стабильности | – | – | II |
| 3. Изменение условий хранения активной фармацевтической субстанции | – | 1, 2, 3 | IB |
| в) изменение утвержденной программы изучения стабильности | 1, 2 | 1, 4 | IA |
| Условия<br>1. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.<br>2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытуемых параметров, исключению параметра стабильности или снижению частоты испытаний. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. Необходимо представить результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени, проведенных в соответствии с соответствующими руководствами по стабильности не менее чем на 2 (для биологических лекарственных препаратов – 3) опытно-промышленных или промышленных сериях активной фармацевтической субстанции, упакованной с помощью зарегистрированного упаковочного материала, и охватывающих весь предлагаемый период повторного испытания или предлагаемые условия хранения.<br>2. Подтверждение того, что исследования стабильности проведены в соответствии с текущей одобренной программой. Результаты исследования должны подтверждать, что соответствующие одобренные спецификации продолжают соблюдаться.<br>3. Копии утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию или ссылка на соответствующий документ регистрационного досье.<br>4. Обоснование предлагаемых изменений. | | | |
| (*) Примечание | Период повторного испытания не применим к биологическим активным фармацевтическим субстанциям. | | |

## Б.I.д) Проектное поле и протокол пострегистрационных изменений

| Б.I.д.1. Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля активной фармацевтической субстанции, затрагивающее: | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) одну операционную единицу процесса производства активной фармацевтической субстанции, включая соответствующие внутрипроизводственный контроль и (или) аналитические методики | – | 1, 2, 3 | II |
| б) аналитические методики исходных материалов (промежуточных продуктов) и (или) активной фармацевтической субстанции | – | 1, 2, 3 | II |
| Документация<br>1. Проектное поле разработано на основании актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств и международных научных руководств. Результаты исследований разработки продукта, процесса и аналитической методологии (например, взаимодействие различных параметров, формирующих подлежащее изучению проектное поле, включая оценку рисков и многомерные исследования соответственно), в соответствующих случаях подтверждающие, что достигнуто целостное механистическое понимание показателей качества материалов, параметров процесса и критических показателей качества активной фармацевтической субстанции.<br>2. Описание проектного поля в форме таблицы, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.<br>3. Поправка к соответствующим разделам регистрационного досье. | | | |
| Б.I.д.2. Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1, 2, 3 | II |
| Документация<br>1. Подробное описание предлагаемого изменения.<br>2. Протокол управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию.<br>3. Поправка к соответствующим разделам регистрационного досье. | | | |

| Б.I.д.3. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию, не является следствием непредвиденных ситуаций или несоответствия спецификации в ходе введения изменений, описанных в протоколе, и никак не влияет на утвержденные сведения, включенные в регистрационное досье. | | | |
| Документация<br>1. Обоснование предлагаемого исключения.<br>2. Поправка к соответствующим разделам регистрационного досье. | | | |
| Б.I.д.4. Изменения утвержденного протокола управления изменениями | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) значимые изменения протокола управления изменениями | – | – | II |
| б) незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе | – | 1 | IB |
| Документация<br>1. Декларация уполномоченного лица производителя, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация что в отношении биологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости. | | | |
| Б.I.д.5. Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных | 1 | 1, 3 | $IA_{НУ}$ |
| б) реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных | – | 1, 2, 3 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| в) реализация изменения биологического лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| Условия<br>1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями. | | | |
| Документация<br>1. Подтверждение, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и, что результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренные в протоколе. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.<br>2. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.<br>3. Поправка к соответствующему разделу регистрационного досье.<br>4. Копия утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию или ссылка на соответствующий раздел регистрационного досье. | | | |

## Б.II. Лекарственный препарат

### Б.II.a) Внешний вид и состав

| Б.II.a.1. Изменение или добавление надпечатки, оттисков, гравировки или иных знаков, включая замену или добавление чернил, используемых для нанесения таких знаков | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменения надпечатки, оттисков, гравировки или иных знаков | 1, 2, 3, 4 | 1 | IA |
| б) изменение рисок (линий разлома), предназначенных для разделения на равные дозы | – | 1, 2, 3 | IB |
| Условия<br>1. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменяются (за исключением внешнего вида).<br>2. Все чернила должны соответствовать действующему фармацевтическому законодательству.<br>3. Риски (линии разлома) не предназначены для разделения на равные дозы.<br>4. Знаки лекарственного препарата, используемые для различения дозировок, полностью не удалены. | | | |

Документация
1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая подробное графическое или повествовательное описание текущего и нового внешнего вида, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.
2. По согласованию с экспертной организацией образцы лекарственного препарата и (или) их визуальное изображение для возможности оценки внешнего вида.
3. Результаты соответствующих испытаний по Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования).

| Б.II.a.2. Изменение формы или размеров лекарственной формы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) таблетки, капсулы, суппозитории и пессарии с немедленным высвобождением | 1, 2, 3, 4 | 1, 4 | IA |
| б) лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением и таблетки с риской, предназначенной для разделения на равные дозы | – | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| в) добавление нового набора для радиофармацевтического лекарственного препарата с другим объемом заполнения* | – | – | II |

Условия
1. Профиль растворения лекарственного препарата с новыми лекарственной формой или ее размерами сопоставим с профилем растворения лекарственного препарата со старыми лекарственной формой или ее размерами, если применимо. Для лекарственных растительных препаратов при невозможности проведения испытания ТСКР время распадаемости измененного лекарственного препарата сопоставимо с временем распадаемости неизменного лекарственного препарата.
2. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменились (за исключением размеров лекарственной формы).
3. Качественный и количественный состав и средняя масса не изменились.
4. Изменение не затрагивает таблетки с риской, предназначенной для разделения лекарственной формы на равные дозы.

| |
|---|
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая подробное графическое изображение зарегистрированной и предлагаемой лекарственной формы, а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.<br>2. Сравнительные данные растворения как минимум 1 опытно-промышленной серии с текущими и предлагаемыми размерами (отсутствие значительных различий с точки зрения сопоставимости в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности). В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть приемлемы данные сравнительной распадаемости.<br>3. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности.<br>4. Образцы лекарственного препарата и (или) его визуальное изображение при необходимости по согласованию с экспертной организацией.<br>5. Результаты соответствующих испытаний по Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – результаты испытаний по Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования). |

| | |
|---|---|
| (*) Примечание | Для Б.II.а.2.в любое изменение дозировки лекарственного препарата требует подачи заявления о расширении регистрации, за исключением приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза, в случае, если новая дозировка зарегистрирована в соответствии с законодательством государства-члена только в одном из заявленных в рамках приведения в соответствие государств-членов. |

| Б.II.а.3. Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение состава вкусовых добавок (ароматизаторов) или красителей | | | |
| 1. Добавление, исключение или замена | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10 | 1, 2, 4, 5, 6 | IA |
| 2. Увеличение или уменьшение содержания | 1, 2, 3, 4, 10 | 1, 2, 4 | IA |
| б) прочие вспомогательные вещества | | | |
| 1. Любая незначительная коррекция количественного состава вспомогательных | 1, 2, 4, 8, 9, 10 | 1, 2, 7 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| веществ лекарственного препарата | | | |
| 2. Качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, которые могут существенно повлиять на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата | – | – | II |
| 3. Изменение, затрагивающее биологический лекарственный препарат | – | – | II |
| 4. Любое новое вспомогательное вещество, предполагающее использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности и (или) риска ГЭ | – | – | II |
| 5. Изменение, обоснованное результатами исследования биоэквивалентности | – | – | II |
| 6. Замена одного вспомогательного вещества сходным вспомогательным веществом с теми же функциональными характеристиками в аналогичном количестве | – | 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 | IB |
| Условия<br>1. Изменения функциональных характеристик лекарственной формы, например, времени распадаемости, профиля растворения, отсутствуют.<br>2. Незначительную коррекцию состава для поддержания общей массы необходимо осуществлять вспомогательным веществом, составляющим в настоящее время основную часть готовой лекарственной формы.<br>3. Спецификация лекарственного препарата обновлена в части описания внешнего вида (запаха, вкуса) и, при необходимости, исключено испытание на подлинность.<br>4. Начаты соответствующие исследования стабильности (с указанием номеров серий); проанализированы соответствующие параметры стабильности не | | | |

| |
|---|
| менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности (на момент реализации изменений IA типа и момент уведомления об изменениях IB типа); профиль стабильности схож с утвержденным в настоящее время профилем. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и если результаты на конец срока годности не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.<br>5. Все новые компоненты должны удовлетворять требованиям нормативных актов Союза, касающихся красителей, используемых в пищевой промышленности, и вкусовых добавок.<br>6. Ни один новый компонент не предполагает использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности или соответствия действующим требованиям Фармакопеи Союза и (или) других фармакопей согласно Концепции гармонизации по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского применения.<br>7. В соответствующих случаях изменения не влияют на возможность различения дозировок и не оказывают негативного влияния на вкусовые свойства лекарственных препаратов, предназначенных для детей.<br>8. Профиль растворения не менее чем 2 опытно-промышленных серий лекарственного препарата с новым и старым составом сопоставим, если применимо (отсутствуют значительные различия с точки зрения сопоставимости профиля растворения в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности). При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости измененного лекарственного растительного препарата сопоставимо с неизмененным лекарственным растительным препаратом.<br>9. Изменение не является следствием нарушения стабильности и (или) не должно сказываться на безопасности (возможности различения дозировок).<br>10. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая методы испытания на подлинность всех новых красителей (если применимо), а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.<br>2. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения, что начаты требуемые исследования стабильности (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент реализации изменений в распоряжении заявителя находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности и, что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться |

в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

3. Результаты исследований стабильности, по значимым параметрам стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение, что указанные исследования будут завершены и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
4. Образцы лекарственного препарата и (или) его визуальное изображение при необходимости по согласованию с экспертной организацией.
5. Либо сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ГЭ на любой новый источник материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ГЭ, ранее проверен уполномоченным органом; и было подтверждено его соответствие действующей статье Фармакопеи Союза или других фармакопей согласно Концепции гармонизации по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского применения. Для каждого такого рода материала необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных и его использование.
6. В соответствующих случаях данные, подтверждающие то, что новое вспомогательное вещество не влияет на аналитические методики спецификации лекарственного препарата.
7. Необходимо посредством надлежащей фармацевтической разработки (включая вопросы стабильности и противомикробного консервирования, если применимо) представить обоснование смены (выбора) вспомогательных веществ и т.д.
8. Сравнительные данные профиля растворения твердых лекарственных форм не менее чем на 2 опытно-промышленных сериях лекарственного препарата нового и старого составов. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
9. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности.

| Б.II.a.4. Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) твердые лекарственные формы для приема внутрь | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| высвобождением, в которых оболочка является ключевым фактором высвобождения | | | |
| Условия<br>1. Профиль растворения не менее чем 2 опытно-промышленных серий измененного лекарственного препарата сопоставим со старым. При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости измененного лекарственного препарата в сравнении со старым.<br>2. Оболочка не является ключевым фактором механизма высвобождения.<br>3. Спецификация лекарственного препарата обновлена лишь в части массы и размеров (если применимо).<br>4. Начаты соответствующие исследования стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях; в распоряжении заявителя на момент реализации изменений находятся удовлетворительные по меньшей мере 3-месячные данные по стабильности; подтверждение того, что исследования будут завершены. Если результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Декларация держателя регистрационного удостоверения, что начаты требуемые исследования стабильности (с указанием номеров серий) и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в его распоряжении находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу вместе с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности. | | | |
| Б.II.a.5. Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального лекарственного препарата при неизменности содержания активной фармацевтической субстанции на единицу дозы (то есть изменение дозировки) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | – | II |

| Б.II.а.6. Исключение контейнера с растворителем (разбавителем) из упаковки | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | – | 1, 2 | IB |
| Документация<br>1. Обоснование исключения, включая указание на альтернативные способы получения растворителя (разбавителя) в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |

## Б.II.б) Производство

| Б.II.б.1. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) площадка по вторичной упаковке | 1, 2 | 1, 3, 8 | $IA_{НУ}$ |
| б) площадка по первичной упаковке | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 | IA |
| в) площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических лекарственных препаратов или лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки | – | – | II |
| г) площадка, требующая проведения первичной или продуктспецифичной инспекции | – | – | II |
| д) площадка, на которой осуществляются любые производственные операции для нестерильных лекарственных препаратов, за исключением выпуска серий, контроля серий, первичной и вторичной упаковки | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| е) площадка, на которой осуществляются любые производственные операции со стерильными лекарственными препаратами, производящимися с использованием асептических методов (исключая биологические лекарственные препараты), за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки | – | 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10 | IB |
| Условия<br>1. Удовлетворительная инспекция в течение последних 3 лет инспектирующими органами государств-членов, или страной, с которой заключено действующее соглашение о взаимном признании сертификатов соответствия правилам надлежащей производственной практики.<br>2. Площадка лицензирована в установленном порядке (для производства рассматриваемой лекарственной формы или лекарственного препарата).<br>3. Рассматриваемый лекарственный препарат не является стерильным.<br>4. В соответствующих случаях, например, в отношении суспензий или эмульсий, имеется план валидации процесса производства или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация производства на новой площадке с не менее чем 3 промышленными сериями.<br>5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом. | | | |
| Документация<br>1. Подтверждение того, что предлагаемая площадка лицензирована уполномоченным органом страны местонахождения для производства лекарственной формы или рассматриваемого лекарственного препарата.<br>2. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, соответствующие размер серии и дату производства серий ($\geq 3$), использованные в валидационном исследовании, и представить данные по валидации или протокол (схему) валидации, подлежащий подаче.<br>3. В заявлении о внесении изменений необходимо четко указать ранее одобренных и предлагаемых производителей.<br>4. Копии утвержденных спецификаций на выпуск и конец срока годности (если применимо).<br>5. Данные анализа 1 промышленной серии и 2 опытно-промышленных серий, имитирующих процесс производства (или 2 промышленные серии) и сравнительные данные (в том числе тест сравнительной кинетики растворения в применимых случаях) с 3 сериями, произведенными на предыдущей производственной площадке. По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям; необходимо сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.<br>6. Соответствующие данные по валидации, включая результаты микроскопии распределения по размерам частиц и их морфологии мягких и жидких | | | |

| | |
|---|---|
| лекарственных форм, в которых фармацевтическая субстанция находится в нерастворенном состоянии.<br>7. Если на новой производственной площадке в качестве исходного материала используется активная фармацевтическая субстанция, – декларация уполномоченного лица площадки, ответственного за выпуск серий, что активная фармацевтическая субстанция произведена в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики для исходных материалов.<br>8. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>9. Если производственная площадка и площадка, на которой осуществляется первичная упаковка, различаются, необходимо описать и валидировать условия транспортировки и хранения нерасфасованного препарата (bulk).<br>10. Действующий документ, подтверждающий соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза, производственной площадки (производственных площадок), осуществляющей производство готовой лекарственной формы. | |
| Примечания: | Декларации уполномоченного лица, затрагивающие активную фармацевтическую субстанцию<br>Владельцы лицензий на производство обязаны в качестве исходных материалов использовать исключительно активные фармацевтические субстанции, произведенные в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики, поэтому каждый владелец лицензии на производство лекарственной формы обязан продекларировать, что он в качестве исходного материала использует активную фармацевтическую субстанцию, произведенную в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики. Кроме того, поскольку уполномоченное лицо, ответственное за выпуск серии, берет на себя общую ответственность за каждую серию, если площадка, выпускающая серию, отличается от производителя лекарственной формы, уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, должно представить дополнительную декларацию.<br>Во многих случаях вовлечен лишь один владелец лицензии на производство, поэтому потребуется лишь одна декларация. Однако, если вовлечены несколько владельцев лицензий на производство, вместо подачи нескольких деклараций допускается подать одну декларацию, подписанную одним уполномоченным лицом. Это допустимо при условии того, что:<br>в декларации четко указано, что она подписана от лица всех вовлеченных уполномоченных лиц;<br>договоренности скреплены техническим соглашением, описанным в главе 7 Правил надлежащей производственной практики, и уполномоченное лицо, подающее декларацию, указано в таком соглашении как берущее на себя обязательство по соответствию производителя (производителей) активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики. Примечание: указанные соглашения являются предметом инспекции уполномоченных органов. |

| Б.II.б.2. Изменение производителя по контролю | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| качества лекарственного препарата и выпуску серий лекарственного препарата | | | |
| а) замена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль качества (испытание) серий | 1, 2, 3 | 3, 4 | IA |
| б) замена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль качества (испытание) серий биологического лекарственного препарата и любых методов испытаний, осуществляемых на площадке, являющихся биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) методом | | | II |
| в) замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий | | | |
| 1. За исключением контроля качества (испытания) серий | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| 2. Включая контроль качества (испытание) серий | 1, 2 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| 3. Включая контроль качества (испытание) биологического лекарственного препарата и один из методов испытаний, осуществляемый на площадке, является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) | | | II |
| Условия<br>1. Площадка лицензирована в установленном порядке уполномоченным органом страны производства.<br>2. Лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом.<br>3. Трансфер аналитических методик на новую испытательную лабораторию произведен успешно. | | | |

Документация
1. В сопроводительном письме и в форме заявления о внесении изменений необходимо четко указать ранее одобренных и предлагаемых производителей.
2. Декларация уполномоченного лица, ответственного за выпуск серии, в которой указывается, что производитель (производители) активной фармацевтической субстанции, указанной в регистрационном досье, работает в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики для исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.II.б.1).
3. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая информацию о лекарственном препарате и, при необходимости, данные по валидации (верификации) аналитических методик, перенесенных со старой на новую площадку, согласно актам органов Союза в сфере трансфера технологий и аналитических методик.
4. Действующий документ, подтверждающий соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики, производственной площадки (площадок), осуществляющей производство готовой лекарственной формы и выпускающий контроль качества лекарственного препарата.

| Б.II.б.3. Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначимые изменения процесса производства | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | IA |
| б) значимые изменения процесса производства, которые могут оказать существенное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата | – | – | II |
| в) лекарственный препарат является биологическим лекарственным препаратом, и изменение требует оценки сопоставимости | – | – | II |
| г) введение нестандартного метода финишной стерилизации | – | – | II |
| д) введение или увеличение избытка, используемого в отношении активной фармацевтической субстанции | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| е) несущественное изменение процесса производства водной суспензии для приема внутрь и других специализированных лекарственных форм | – | 1, 2, 4, 6, 7, 8 | IB |
| ж) изменение процесса производства лекарственного препарата: перемещение этапа стерилизующей фильтрации из зоны A/B в зону C | – | – | II |
| з) изменение материала вторичной упаковки нерасфасованного лекарственного препарата, непосредственно не соприкасающегося с лекарственным препаратом (включая замену или добавление) | 8 | 1 | IA |

Условия

1. Изменения качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствуют.
2. Изменение касается:
   твердой лекарственной формы с немедленным высвобождением для приема внутрь или наружного применения;
   жидких лекарственных форм в виде раствора, мягких лекарственных форм, суппозиториев, которые не относятся к специализированным лекарственным формам, производимым нестандартными процессами в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств. При этом изменение относится к параметрам процесса производства, которые считаются не влияющими на качество лекарственного препарата (независимо от вида лекарственного препарата и (или) лекарственной формы), и рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим или лекарственным растительным препаратом.
3. Принцип производства, включая отдельные его этапы, не изменяется, например, обработка промежуточных продуктов, отсутствуют изменения каких-либо растворителей, используемых в процессе производства.
4. Зарегистрированный в настоящее время процесс производства подвергается процессам внутрипроизводственного контроля и изменение процессов такого контроля (расширение или исключение критериев приемлемости) не требуется.
5. Спецификации лекарственного препарата или промежуточных продуктов не изменяются.
6. По результатам нового процесса должен образовываться идентичный лекарственный препарат с точки зрения всех аспектов качества, безопасности и эффективности.
7. Согласно соответствующим документам Союза начаты соответствующие исследования стабильности не менее чем на 1 опытной или промышленной серии; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты по

| |
|---|
| меньшей мере 3-месячного изучения стабильности. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.<br>8. Вторичная упаковка не является функциональной для обеспечения стабильности, или по значимым свойствам по меньшей мере эквивалентна одобренной. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. В отношении мягких и жидких лекарственных форм, в которых активная фармацевтическая субстанция находится в нерастворенном состоянии: надлежащая валидация изменения, включая микроскопию частиц в целях проверки видимых изменений морфологии; сравнительные данные о распределении по размеру частиц (дисперсности), полученные надлежащим способом.<br>3. В отношении твердых лекарственных форм: данные профиля растворения 1 репрезентативной промышленной серии и сравнительные данные 3 последних серий, произведенных с помощью предыдущего процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям или сообщить, если результаты не укладываются в спецификацию и предложить план действий. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.<br>4. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности Союза.<br>5. При изменении параметра (параметров) процесса, которые считаются не оказывающими влияние на качество лекарственного препарата, декларация, что это достигнуто в ходе ранее проведенной одобренной оценки рисков.<br>6. Копии спецификаций на выпуск и конец срока годности (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму).<br>7. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 1 серии, произведенной с помощью одобренного и предлагаемого процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям; следует сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.<br>8. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения, что начаты соответствующие исследования стабильности (с указанием номеров серий) и изучены необходимые параметры стабильности по меньшей мере на 1 опытно-промышленной или промышленной серии и на момент уведомления в распоряжении заявителя находились удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности; и профиль стабильности аналогичен текущей зарегистрированной ситуации. Представлено подтверждение того, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. |

| Б.II.б.4. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) увеличение вплоть до 10 раз по сравнению с одобренным | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | 1, 4 | IA |
| б) уменьшение размера серии до 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 4 | IA |
| в) изменение требует анализа сопоставимости биологического лекарственного препарата или изменение размера серии требует нового исследования биоэквивалентности | – | – | II |
| г) изменение затрагивает все остальные лекарственные формы, производящиеся с помощью комплексных процессов производства | – | – | II |
| д) увеличение более 10 раз по сравнению с одобренным размером серии лекарственных форм с немедленным высвобождением (для приема внутрь) | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| е) масштаб производства биологического лекарственного препарата увеличился (уменьшился) без изменения процесса производства (например, дублирование линии) | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |

Условия

1. Изменение не влияет на воспроизводимость и (или) постоянство качества лекарственного препарата.
2. Изменение затрагивает стандартные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением или нестерильные жидкие лекарственные формы.
3. Любые изменения методов производства и (или) методов внутрипроизводственных контролей необходимы лишь для изменения размера серии, например, использование оборудования другого размера.

| |
|---|
| 4. Имеется схема валидации или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация производства не менее чем на 3 промышленных сериях с новым размером в соответствии с применимыми требованиями.<br>5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом.<br>6. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.<br>7. Размер серии укладывается в 10-кратный диапазон, предусмотренный при регистрации, или после последующего изменения, не являвшегося изменением IA типа. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 1 промышленной серии, произведенной в зарегистрированном и предлагаемом размерах (в том числе тест сравнительной кинетики растворения в применимых случаях). По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям; держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.<br>3. Копии одобренных спецификаций на выпуск и конец срока годности (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму).<br>4. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий с новым размером серии с датой их производства ($\geq$ 3), использованных в валидационном исследовании, или представить протокол (схему) валидации.<br>5. Необходимо представить результаты валидации.<br>6. Результаты исследований стабильности по значимым параметрам стабильности по меньшей мере на 1 опытной или промышленной серии, охватывающей по меньшей мере 3 месяца; подтверждение того, что такие исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. В отношении биологических лекарственных средств: декларация, что оценка сопоставимости не требуется. |

| Б.II.б.5. Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, использующихся при производстве лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение внутрипроизводственных критериев приемлемости | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление новых испытаний или критериев приемлемости | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| в) исключение несущественного внутрипроизводственного испытания | 1, 2, 7 | 1, 2, 6 | IA |
| г) исключение внутрипроизводственного испытания, которое может существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата | – | – | II |
| д) расширение одобренных внутрипроизводственных критериев приемлемости, которые могут существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата | – | – | II |
| е) добавление или замена внутрипроизводственного испытания из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 | IB |
| ж) незначительное изменение аналитической методики внутрипроизводственного контроля | 4, 6, 8, 9 | 1, 2, 3, | IA |

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации или внесения изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая неквалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Метод анализа не изменился, а методика анализа не изменилась или изменилась незначительно (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки).
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Внутрипроизводственное испытание не затрагивает контроль критического параметра, например:
   количественное определение;

| |
|---|
| примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве);<br>любую критическую физическую характеристику (размер частиц, насыпную плотностью до и после уплотнения и т. д.);<br>испытание на подлинность (в отсутствие подходящего альтернативного контроля);<br>микробиологический контроль (если только он не требуется в отношении определенной лекарственной формы).<br>8. В соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>9. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний, критериев приемлемости или сравнительная таблица изменений аналитической методики.<br>3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях), с подтверждением (если применимо) что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – 3 серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.<br>5. В соответствующих случаях сравнительные данные профиля растворения лекарственного препарата не менее чем на 1 опытно-промышленной серии, произведенной с использованием текущих и новых внутрипроизводственных испытаний.<br>6. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.<br>7. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что внутрипроизводственное испытание является несущественным или устарело.<br>8. Обоснование нового внутрипроизводственного испытания и критериев приемлемости. |

## Б.II.в) Контроль качества вспомогательных веществ

| Б.II.в.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости вспомогательного вещества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление в спецификацию нового параметра спецификации и | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 6, 8 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| соответствующего ему метода испытаний | | | |
| в) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2 | 1, 2, 7 | IA |
| г) изменение, выходящее за одобренные критерии приемлемости спецификаций | – | – | II |
| д) исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата | – | – | II |
| е) добавление или замена (исключая биологический лекарственный препарат) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 | IB |
| ж) если на вспомогательное вещество отсутствует статья Фармакопеи Союза или статьи фармакопеи государства-члена, изменение собственных данных спецификации на спецификацию фармакопеи согласно Концепции гармонизации, а при отсутствии в ней – на спецификацию фармакопеи, не входящей в Концепцию гармонизации | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 | IB |

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.

| |
|---|
| 5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.<br>6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).<br>7. Изменение не касается генотоксичной примеси.<br>8. Параметр спецификации не затрагивает контроль критического параметра, например:<br>примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве);<br>любую критическую физическую характеристику (размер частиц, насыпную плотностью до и после уплотнения и др.);<br>испытание на подлинность (в отсутствие подходящего альтернативного контроля);<br>микробиологический контроль (если только он не требуется в отношении определенной лекарственной формы). |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.<br>3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).<br>4. Данные анализа 2 промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – 3 серий) вспомогательного вещества по всем параметрам спецификации.<br>5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата по меньшей мере 1 опытно-промышленной серии, содержащей вспомогательное вещество, соответствующего текущей и предлагаемой спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.<br>6. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности.<br>7. Обоснование (оценка рисков) подтверждающее, что параметр является несущественным или устарел.<br>8. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости. |

| Б.II.в.2. Изменение аналитической методики для вспомогательного вещества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначимые изменения одобренной аналитической методики | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена | 5 | 1 | IA |
| в) замена биологического (иммунологического, | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| иммунохимического) метода испытаний или метода, в котором используется биологический реактив | | | |
| г) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) | – | 1, 2 | IB |
| Условия<br>1. Согласно соответствующим документам, проведены необходимые валидационные исследования, подтверждающие то, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.<br>3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).<br>4. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).<br>5. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).<br>2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Данное требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика. | | | |
| Б.II.в.3. Изменение источника получения вспомогательного вещества или реактива с риском ГЭ | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) из материала с риском ГЭ на материал растительного или синтетического происхождения | | | |
| 1. Для вспомогательных веществ или реактивов, не используемых в производстве биологической активной фармацевтической субстанции или биологического лекарственного препарата | 1 | 1 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 2. Для вспомогательных веществ или реактивов, используемых в производстве биологической активной фармацевтической субстанции или биологического лекарственного препарата | – | 1, 2 | IB |
| б) изменение или введение материала с риском ГЭ или замена материала с риском ГЭ на другой материал с риском ГЭ, не имеющий сертификат соответствия по ГЭ | – | – | II |
| в) изменение источника получения вспомогательного вещества с низким риском контаминации ГЭ | 2 | 1, 2 | IA |
| Условия<br>1. Спецификации на выпуск и конец срока годности вспомогательного вещества и лекарственного препарата не изменяются.<br>2. Необходимо обеспечить соблюдение условий по минимизации риска контаминации ГЭ, указанных в актах органов Союза в сфере обращения лекарственных средств. | | | |
| Документация<br>1. Подтверждение производителя или держателя разрешительного документа на используемый материал, что он полностью растительного или синтетического происхождения.<br>2. Исследование эквивалентности материалов и влияние на производство готового материала и влияние на характеристики (например, характеристики растворения) лекарственного препарата. | | | |
| Б.II.в.4. Изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества (если описан в регистрационном досье) или нового вспомогательного вещества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) несущественное изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества или нового вспомогательного вещества | 1, 2 | 1, 2, 3, 4 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| б) изменяются спецификации или имеется изменение физико-химических свойств вспомогательного вещества, которые могут повлиять на качество лекарственного препарата | – | – | II |
| в) вспомогательное вещество – биологическое вещество | – | – | II |
| г) удаление одного процесса производства нефармакопейного вспомогательного вещества (если он описан в регистрационном досье лекарственного препарата) или нового вспомогательного вещества | 3, 4 | 1, 4, 5 | IA |
| Условия<br>1. Способ синтеза и спецификации идентичны и отсутствуют качественные и количественные изменения профиля примесей (исключая остаточные растворители, при условии того, что их контроль осуществляется в соответствии с предельным содержанием, указанным в актах органов Союза в сфере обращения лекарственных средств) или физико-химических свойств.<br>2. Вспомогательное вещество не является адъювантом.<br>3. Должен остаться как минимум один производственный процесс, одобренный ранее.<br>4. Исключение не должно быть связано с критическими недостатками производства. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 2 серий (по меньшей мере опытно-промышленных) вспомогательного вещества, произведенных с помощью старого и нового процессов.<br>3. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата по меньшей мере 2 серий (по меньшей мере опытно-промышленных). В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.<br>4. Копия одобренной и новой (если применимо) спецификаций вспомогательного вещества.<br>5. Подтверждение заявителя, что исключение не связано с критическими недостатками производства | | | |

## Б.II.г) Контроль качества лекарственного препарата

| Б.II.г.1. Изменение параметров спецификации и (или) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| критериев приемлемости лекарственного препарата | | | |
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) ужесточение критериев приемлемости иммунологического лекарственного препарата или препаратов, полученных из плазмы человека, серии которых подлежат выпуску в обращение официальным контрольным органом государства-члена | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IAну |
| в) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода и (или) методики испытаний | – | – | II |
| г) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2, 7 | 1, 2, 4 | IA |
| д) изменение, выходящее за одобренные критерии приемлемости спецификаций | – | – | II |
| е) исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата | – | – | II |
| ж) добавление или замена параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества | – | – | II |
| з) обновление досье, в том числе нормативного документа по качеству, с целью соответствия положениям обновленной общей статьи Фармакопеи Союза или (в случае регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене) фармакопеи государства-члена | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 2 | IAну |

| | | | |
|---|---|---|---|
| (включая актуализацию ссылок) на лекарственный препарат* | | | |
| и) введение испытания согласно статье Фармакопеи Союза 2.1.9.14 «Однородность дозированных единиц» вместо ранее одобренного зарегистрированного метода или испытания согласно статье 2.1.9.5 «Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата» | 1, 2, 8 | 1, 2, 3 | IA |
| к) сокращение частоты рутинных испытаний вплоть до исключения испытания или периодических испытаний (например, микробиологические испытания лекарственного препарата) | | 1, 2, 5 | IB |
| л) изменение показателей и (или) пределов спецификации лекарственного препарата для более точного описания внешнего вида лекарственного препарата | 2 | 1, 2 | IA |

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства (например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей) или испытаний лекарственного препарата.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Методика остается без изменений или изменения являются незначительными.
5. Изменение не затрагивает какие-либо примеси (включая генотоксичные) или растворение.
6. Изменение затрагивает обновление критериев приемлемости микробиологических контролей в целях соответствия действующей Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации, а текущие зарегистрированные критерии приемлемости микробиологических контролей не включают какие-либо дополнительные контроли, включенные в спецификацию, помимо фармакопейных требований в отношении определенной лекарственной формы.

| |
|---|
| 7. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например:<br>количественное определение;<br>примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве лекарственного препарата);<br>любую критическую физическую характеристику (устойчивость таблеток к раздавливанию и истираемость таблеток, не покрытых оболочкой, размеры, и др.);<br>любой запрос на пропуск испытания.<br>8. Предлагаемый контроль полностью соответствует таблице 2.1.9.14.-1 статьи Фармакопеи Союза «Однородность дозированных единиц» и не включает в себя альтернативные предложения испытаний однородности с использованием расчетно-массового способа вместо способа прямого определения, если последний указан в вышеуказанной таблице. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.<br>3. Данные анализа 2 промышленных серий (при отсутствии должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – 3 серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.<br>4. Обоснование (оценка рисков), подтверждающее, что параметр является незначимым.<br>5. Обоснование (оценка рисков), подтверждающее, что частота испытаний по параметру может быть изменена. |

| | |
|---|---|
| (*) Примечание | Если в регистрационном досье и (или) нормативном документе по качеству зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание (действующее издание в соответствии с законодательством государства-члена)» отсутствует необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена (в случае регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене). В связи с этим такое изменение применяется при отсутствии упоминания обновленной фармакопейной статьи в регистрационном досье и (или) нормативном документе по качеству, а изменение осуществляется в целях включения упоминания обновленной версии. |

| Б.II.г.2. Изменение аналитической методики лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначительные изменения утвержденной аналитической методики | 1, 2, 3 | 1 | IB |
| б) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена | 3 | 1 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| в) изменение (замена) биологического (иммунологического, иммунохимического) испытания или метода, в котором используется биологический реактив, или замена биологического препарата сравнения, не охваченного утвержденным протоколом | – | – | II |
| г) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) | – | – | II |
| д) обновление аналитической методики в целях соответствия обновленной общей статьей Фармакопеи Союза или фармакопей государства-члена (при регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене) | 1, 2, 3, 4 | 1 | IA |
| е) в целях отражения соответствия Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена (при регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене) и исключения упоминания устаревшей собственной аналитической методики и ее номера* | 1, 2, 3, 4 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.<br>2. Отсутствуют существенные изменения, влияющие на воспроизводимость аналитической методики.<br>3. Метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов). | | | |
| 4. Зарегистрированная аналитическая методика уже ссылается на общую статью Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена (при регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене), а любые изменения являются незначимыми и требуют технического обновления регистрационного досье. | | | |

| | |
|---|---|
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание аналитической методики, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо). | |
| (*) Примечание | Если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание (действующее издание в соответствии с законодательством государства-члена)», необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена отсутствует. |

| Б.II.г.3. Изменение, затрагивающее введение выпуска в реальном времени или выпуска по параметрам при производстве лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | – | – | II |

## Б.II.д) Система упаковки (укупорки)

| Б.II.д.1. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) качественный и (или) количественный состав материала системы упаковки (укупорки) первичной упаковки | | | |
| 1. Твердые лекарственные формы | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| 2. Мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы | – | 1, 2, 3, 5, 6 | IB |
| 3. Стерильные лекарственные препараты и биологические лекарственные препараты | – | – | II |
| 4. Изменение затрагивает упаковку, обладающую меньшими защитными свойствам при одновременных изменениях условий хранения и (или) сокращении срока годности | – | – | II |
| б) изменение вида первичной упаковки или добавление | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| нового вида первичной упаковки | | | |
| 1. Твердые, мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы | – | 1, 2, 3, 5, 6, 7 | IB |
| 2. Стерильные лекарственные препараты и биологические лекарственные препараты | – | – | II |
| 3. Исключение вида первичной упаковки, которое не приводит к полному исключению дозировки или лекарственной формы | 4 | 1, 8 | IA |

Условия

1. Изменение затрагивает только один и тот же вид упаковки (например, блистер на блистер).
2. По значимым свойствам предлагаемый упаковочный материал должен быть по меньшей мере эквивалентным одобренному.
3. Начаты соответствующие исследования стабильности и заявителем на момент введения изменений проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности. Однако, если предлагаемая упаковка более устойчива по сравнению с одобренной, то 3-месячные данные по стабильности не требуются. Исследования должны быть завершены, если их результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
4. Оставшаяся форма (формы) выпуска лекарственного препарата должна быть достаточна для выполнения рекомендаций по дозированию и продолжительности лечения, указанных в общей характеристике лекарственного препарата.

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для $O_2$, $CO_2$, влаги и т.д.).
3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты лекарственного препарата не переходят в упаковку), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или актам органов Союза о безопасности материалов контактирующих с пищевой продукцией.
4. Декларация держателя регистрационного удостоверения, что начаты требуемые исследования стабильности (с указанием номеров серий) и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в распоряжении заявителя находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по

| |
|---|
| стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.<br>5. Результаты исследований стабильности по значимым параметрам стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение того, что указанные исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.<br>6. Сравнение текущих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).<br>7. При необходимости фото и (или) схематический рисунок новой системы упаковки (укупорки).<br>8. Декларация держателя регистрационного удостоверения, что оставшийся размер (размеры) упаковки соответствует режиму дозирования и продолжительности лечения и достаточны для выполнения рекомендаций по дозированию, приведенных в общей характеристике лекарственного препарата. |

| | |
|---|---|
| Примечание | Для Б.II.Д.1.б) – если изменение приводит к образованию новой лекарственной формы, такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации. |

| Б.II.д.2. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости первичной упаковки лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующей ему аналитической методики | 1, 2, 5 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| в) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2 | 1, 2, 5 | IA |
| г) добавление или замена параметра спецификации из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |
| д) расширение критериев приемлемости для параметра | 6, 7 | 1, 2, 4, 5, 6, 7 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| «общая толщина» блистерной фольги (покрывной алюминиевой фольги) первичной упаковки твердых лекарственных форм, вызванное разницей в количестве наносимого материала грунтовки | | | |
| Условия<br>1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).<br>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства.<br>3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.<br>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.<br>5. Новая методика испытания основана на общих методах анализа, описанных в Фармакопее Союза или Фармакопее государства-члена (в случае регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене) (например, ВЭЖХ, спектрофотометрия, титриметрия и пр.).<br>6. Материал грунтовки не изменяется.<br>7. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств не менее чем 2 опытно-промышленных или промышленных серий. Эти исследования должны быть завершены, а данные немедленно представлены уполномоченным органам, если они выходят за пределы спецификаций или потенциально выйдут за пределы спецификаций в конце одобренного срока годности. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.<br>3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).<br>4. Данные анализа 2 серий упаковочного материала по всем параметрам (показателям) спецификации.<br>5. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что параметр является незначимым.<br>6. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.<br>7. Подтверждение начала соответствующих исследований стабильности в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств не менее чем 2 опытно-промышленных или промышленных серий. | | | |
| Б.II.д.3. Изменение аналитической методики для первичной упаковки лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| а) незначимые изменения одобренной аналитической методики | 1, 2, 3 | 1, 2 | IA |
| б) прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление) | 1, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| в) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена | 5 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Согласно соответствующим актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другая колонка или метод).<br>3. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методике или стандартной методике, используемой по-новому.<br>4. Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими.<br>5. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика. | | | |
| Б.II.д.4. Изменение формы или размеров системы упаковки (укупорки) первичной упаковки | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) нестерильные лекарственные препараты | 1, 2, 3 | 1, 2, 4 | IA |
| б) изменение формы или размеров затрагивает ключевые показатели упаковочного материала, которые могут существенно повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата | – | – | II |
| в) стерильные лекарственные препараты | – | 1, 2, 3, 4 | IB |

| |
|---|
| Условия<br>1. Качественный и количественный состав материала первичной упаковки не изменился.<br>2. Изменение не затрагивает ключевые показатели качества упаковочного материала, которые могут повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.<br>3. При изменении свободного пространства или изменении отношения поверхности к объему начаты соответствующие исследования стабильности; проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных (для биологических лекарственных препаратов – 3 сериях) или промышленных сериях; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности (для биологических лекарственных препаратов – 6-месячного). Подтверждение того, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание, подробный чертеж и состав материала первичной упаковки или укупорки, а также пересмотр информации о лекарственном препарате.<br>2. При необходимости фото и (или) схематический рисунок новой упаковки (укупорки)<br>3. Проведены повторные валидационные исследования стерильных препаратов, подвергающихся финишной стерилизации. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, использованных в валидационных исследованиях.<br>4. При изменении свободного пространства или отношения поверхности к объему декларация держателя регистрационного удостоверения, что начаты требуемые исследования стабильности (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент реализации уведомления об изменении IA типа и подачи уведомления об изменении IB типа в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты изучения стабильности; и что имеющиеся данные не указывают на какие-либо проблемы. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. |

| Б.II.д.5. Изменение формы выпуска лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение количества единиц лекарственной формы (например, таблеток, ампул и т. д.) в упаковке | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. Изменение укладывается в одобренный диапазон количества лекарственной формы (числа доз) в упаковке | 1, 2 | 1, 3 | IAну |
| 2. Изменение не укладывается в одобренный диапазон количества лекарственной формы (числа доз) в упаковке | | 1, 2, 3 | IB |
| б) исключение форм выпуска | 3 | 1, 2 | IAну |
| в) изменение номинальной массы (номинального объема) стерильных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) парентеральных лекарственных препаратов и биологических многодозных парентеральных лекарственных препаратов | – | – | II |
| г) изменение номинальной массы (номинального объема) непарентеральных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) лекарственных препаратов | – | 1, 2, 3 | IB |
| Условия<br>1. Новый размер упаковки должен соответствовать режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.<br>2. Материал первичной упаковки не изменяется.<br>3. Оставшиеся формы выпуска позволяют выполнить рекомендации по дозированию и длительности лечения, указанные в общей характеристике лекарственного препарата. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате.<br>2. Обоснование, что новые (остающиеся) размеры упаковок соответствуют режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.<br>3. Декларация, что если ожидается влияние на стабильность, согласно актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств будут начаты исследования стабильности. Данные необходимо представить (с предлагаемым планом действий), в случае если они не укладываются в спецификации. | | | |
| Примечание | Для Б.II.д.5.в и Б.II.д.5.г – если изменение приводит к изменению дозировки лекарственного препарата, такое изменение требует подачи заявления о расширении. | | |

| Б.II.д.6. Изменение какой-либо составляющей упаковки (упаковочного материала), непосредственно не соприкасающейся с лекарственным препаратом (например, цвет съемных колпачков, цветные кодовые кольца на ампулах, изменение колпачка, защищающего иглу (использование другого пластика), изменение дизайна (цвета) макетов промежуточной или вторичной упаковки, нанесение штрих кода (2D, 3D), нанесение шрифта Брайля) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение, затрагивающее информацию о лекарственном препарате, указанную в пункте 1.6.1 приложения № 19 к Правилам регистрации | 1 | 1 | $IA_{НУ}$ |
| б) изменение, не затрагивающее информацию о лекарственном препарате, указанную в пункте 1.6.1 приложения № 19 к Правилам регистрации | 1 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Изменение не затрагивает части упаковочного материала, которые могут повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате. | | | |
| Б.II.д.7. Изменение производителя компонентов системы упаковки (укупорки) первичной упаковки или дополнительной продукции (в том числе устройства, комплектующего средства), (если указано в регистрационном досье) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) исключение производителя | 1 | 1 | IA |
| б) замена или добавление производителя | 1, 2, 3, 4 | 1, 2, 3 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| в) любое изменение производителя спейсеров дозированных ингаляторов | – | – | II |
| г) изменение наименования производителя компонента системы упаковки (укупорки) первичной упаковки* | 5 | 1 | IA |

Условия
1. Исключение компонента упаковки или изделия не происходит.
2. Качественный и (или) количественный состав материалов компонентов системы упаковки (укупорки) первичной упаковки или дополнительной продукции (в том числе устройства, комплектующего средства) и спецификации эскиза не изменяются.
3. Спецификации и методы контроля качества по меньшей мере эквивалентны.
4. Метод стерилизации и ее условия не изменяются (если применимо).
5. Изменение производителя компонента системы упаковки (укупорки) первичной упаковки или дополнительной продукции (в том числе устройства, комплектующего средства) не происходит.

Документация
1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Документы и сведения о медицинском изделии, прилагаемые к лекарственному препарату, в соответствии с пунктом 187 Правил регистрации.
3. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций (если применимо).

| | |
|---|---|
| (*) Примечание | При необходимости данная информация подлежит удалению из регистрационного досье лекарственного препарата. |

| Б.II.д.8. Добавление или изменение календарной упаковки для уже зарегистрированной формы выпуска лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1, 2, 3, 4, 5 | IAну |

Условия
1. Материал первичной упаковки остается прежним, функциональные характеристики (защитные свойства) материала остаются прежними.

Документация
1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке.
3. Сравнение текущих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).
4. В соответствующих случаях изображения нового контейнера (укупорки).
5. Подтверждение, что форма выпуска соответствует режиму дозирования и продолжительности лечения и подходит для выполнения рекомендаций по дозированию, приведенных в общей характеристике лекарственного препарата.

## Б.II.e) Стабильность

| Б.II.e.1. Изменение срока годности или условий хранения лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) сокращение срока годности лекарственного препарата | | | |
| 1. Упакованного во вторичную упаковку | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| 2. После первого вскрытия | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| 3. После разведения или восстановления | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| б) увеличение срока годности лекарственного препарата | | | |
| 1. Упакованного во вторичную упаковку (подтвержденное данными в реальном времени) | – | 1, 2, 3 | IB |
| 2. После первого вскрытия (подтвержденное данными в реальном времени) | – | 1, 2, 3 | IB |
| 3. После разведения или восстановления (подтвержденное данными в реальном времени) | – | 1, 2, 3 | IB |
| 4. Увеличение срока годности путем экстраполяции данных по стабильности, не в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств* | – | – | II |
| 5. Увеличение срока хранения биологического лекарственного препарата в соответствии с одобренной программой изучения стабильности | – | 1, 2, 3 | IB |
| в) изменение условий хранения биологических лекарственных препаратов, если исследования стабильности проведены не в соответствии с одобренной программой изучения стабильности | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| г) изменение условий хранения лекарственного препарата или лекарственного препарата после разведения (восстановления) | – | 1, 2, 3 | IB |
| д) изменение одобренной программы изучения стабильности | 1, 2 | 1, 4 | IA |
| Условия<br>1. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.<br>2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытуемых параметров, исключению параметра стабильности, или снижению частоты испытаний. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. Она должна содержать результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени (охватывающих весь срок годности), проведенных в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств по меньшей мере на 2 опытно-промышленных сериях[1] лекарственного препарата, упакованного с помощью зарегистрированного упаковочного материала и (или) соответственно после первого вскрытия или разведения. В соответствующих случаях необходимо представить результаты микробиологических испытаний.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.<br>3. Копии утвержденных спецификаций на конец срока годности и, если применимо, спецификации после разведения (восстановления) или после первого вскрытия (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму).<br>4. Обоснование предлагаемых изменений. | | | |

| | |
|---|---|
| (*) Примечание | В отношении биологического лекарственного препарата экстраполяция неприменима. |
| [1] | При наличии обязательства проверить срок годности на промышленных сериях допустимы опытно-промышленные серии. |

## Б.II.ж) Проектное поле и протокол пострегистрационных изменений

| Б.II.ж.1. Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля лекарственного препарата (за исключением биологического), затрагивающее: | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) одну или более отдельные операции процесса производства | – | 1, 2, 3 | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| лекарственного препарата, включая соответствующий внутрипроизводственный контроль и (или) аналитические методики | | | |
| б) аналитические методики для вспомогательных веществ (промежуточных продуктов) и (или) лекарственного препарата | – | 1, 2, 3 | II |
| Документация<br>1. Результаты исследований разработки препарата и процесса (включая оценку рисков и многомерные исследования соответственно), подтверждающие то, что достигнуто целостное механистическое понимание показателей качества материалов и параметров процесса и критических параметров качества лекарственного препарата.<br>2. Описание проектного поля в табличном виде, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.<br>3. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. | | | |
| Б.II.ж.2. Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1, 2, 3 | II |
| Документация<br>1. Подробное описание предлагаемого изменения.<br>2. Протокол управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат.<br>3. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. | | | |
| Б.II.ж.3. Исключение утвержденного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат, не является следствием непредвиденных ситуаций или несоответствия спецификации в ходе введения изменений, описанных в протоколе, и никак не влияет на утвержденные сведения, включенные в регистрационное досье. | | | |
| Документация<br>1. Обоснование предлагаемого исключения.<br>2. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. | | | |

| Б.II.ж.4. Изменения утвержденного протокола управления изменениями | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) значимые изменения протокола управления изменениями | – | – | II |
| б) незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе | – | 1 | IB |
| Документация<br>1. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, подтверждение, что в отношении биологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости. | | | |

| Б.II.ж.5. Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных | 1 | 1, 2, 4 | $IA_{НУ}$ |
| б) реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| в) реализация изменения биологического лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| Условия<br>1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями, требующее немедленного уведомления после его реализации. | | | |
| Документация<br>1. Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.<br>2. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и что результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренные в протоколе. Помимо этого, подтверждение того, что в отношении биологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.<br>3. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.<br>4. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. | | | |

| |
|---|
| 5. Копия утвержденных спецификаций на лекарственный препарат (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму). |

## Б.II.з) Безопасность в отношении посторонних агентов

| Б.II.з.1. Обновление информации «Оценка безопасности лекарственных препаратов относительно наличия посторонних агентов» (раздел 3.2.A.2 регистрационного досье) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) исследования, затрагивающие производственные этапы, изученные впервые на предмет одного или более посторонних агентов | – | – | II |
| б) замена устаревших исследований, затрагивающих производственные этапы и посторонние агенты, ранее включенные в регистрационное досье | | | |
| 1. С изменением оценки рисков | – | – | II |
| 2. Без изменения оценки рисков | – | 1, 2, 3 | IB |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая введение новых исследований, направленных на изучение способности производственных этапов инактивировать (элиминировать) посторонние агенты.<br>2. Обоснование того, что исследования не изменяют оценку рисков.<br>3. Поправка к информации о лекарственном препарате (если применимо). | | | |

## Б.III. Сертификат соответствия Европейской Фармакопее (CEP) (при наличии), и (или) ГЭ, и (или) изменения активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ в целях соответствия Фармакопее Союза, фармакопее государства-члена или другим фармакопеям согласно Концепции гармонизации

| Б.III.1. Подача нового или обновленного сертификата соответствия Европейской Фармакопее или исключение | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| сертификата соответствия Европейской Фармакопее на: фармацевтическую субстанцию; исходный материал (реактив, промежуточный продукт), используемый в процесс производства фармацевтической субстанции; вспомогательное вещество | | | |
| а) сертификат соответствия Европейской Фармакопее | | | |
| 1. Новый сертификат от ранее одобренного производителя | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 | 1, 2, 3, 4, 5 | $IA_{НУ}$ |
| 2. Обновленный сертификат от ранее одобренного производителя | 1, 2, 3, 4, 6 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 3. Новый сертификат от нового производителя (замена или добавление) | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 | 1, 2, 3, 4, 5 | $IA_{НУ}$ |
| 4. Исключение сертификатов (если к материалу прилагались несколько сертификатов) | 8 | 3 | IA |
| 5. Новый сертификат на нестерильную активную фармацевтическую субстанцию, подлежащую использованию в стерильном лекарственном препарате, при использовании воды на последнем этапе синтеза, а в отношении материала не заявлено отсутствие в нем эндотоксинов | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| б) сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ГЭ на активную фармацевтическую субстанцию (исходный материал (реактив, промежуточный продукт), вспомогательное вещество) | | | |
| 1. Новый сертификат на активную фармацевтическую субстанцию от нового или ранее одобренного производителя | 3, 5, 9 | 1, 2, 3, 4, 5 | $IA_{НУ}$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 2. Новый сертификат на фармацевтическую субстанцию (исходный материал, реактив, промежуточный продукт, вспомогательное вещество) от нового или ранее одобренного производителя | 3, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 3. Обновленный сертификат от ранее одобренного производителя | 7 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 4. Исключение сертификатов (если к материалу прилагались несколько сертификатов) | 8 | 3 | IA |
| 5. Новый (обновленный) сертификат от ранее одобренного (нового) производителя, использующего материалы человеческого или животного происхождения, в отношении которых требуется оценка на предмет риска потенциальной контаминации посторонними агентами | – | – | II |

Условия

1. Спецификации на выпуск и на конец срока годности лекарственного препарата не изменяются.
2. Неизмененные (исключая ужесточение) дополнительные (к Европейской Фармакопее) спецификации на примеси (исключая остаточные растворители, при условии их соответствия требованиям руководств Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения) продукт-специфичные требования (например, профили размеров частиц, полиморфные формы), если применимо.
3. Процесс производства активной фармацевтической субстанции, исходного материала (реактива, промежуточного продукта) не включает использование материалов человеческого или животного происхождения, для которых требуется проанализировать данные о вирусной безопасности.
4. Исключительно для активной фармацевтической субстанции: она будет испытана непосредственно перед использованием, если период повторного испытания не включен в сертификат соответствия Европейской Фармакопее или данные, обосновывающие период повторного испытания, уже не включены в досье.
5. Активная фармацевтическая субстанция (исходный материал (реактив, промежуточный продукт), вспомогательное вещество) нестерильны.
6. Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагирующий растворитель и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.
7. Если в составе лекарственного препарата для парентерального введения используется желатин, произведенный из костей, его производство должно

| |
|---|
| осуществляться исключительно в соответствии с требованиями страны производителя.<br>8. В регистрационном досье остается по меньшей мере один производитель этой субстанции.<br>9. Если активная фармацевтическая субстанция нестерильна, но будет использоваться в составе стерильного лекарственного препарата, тогда, в соответствии с СЕР, на последнем этапе синтеза нельзя использовать воду или, если такое происходит, необходимо обеспечить отсутствие бактериальных эндотоксинов в активной фармацевтической субстанции. |
| Документация<br>1. Копия действующего (обновленного) сертификата соответствия Европейской Фармакопее.<br>2. При добавлении производственной площадки – в заявлении о внесении изменений, а также дополнительно в сопроводительном письме, необходимо четко указать текущих и предлагаемых производителей.<br>3. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье<br>4. Если применимо, документ, содержащий сведения о всех материалах, входящих в сферу применения статьи Фармакопеи Союза или Европейской Фармакопеи по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения, включая используемые в производстве активные фармацевтической субстанции (вспомогательного вещества). Для каждого такого рода материала необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных и его использование.<br>5. В отношении активной фармацевтической субстанции: декларация уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении, использующего активную фармацевтическую субстанцию в качестве исходного материала, и уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении в качестве ответственного за выпуск серий. В декларациях необходимо указать, что производитель активной фармацевтической субстанции, указанный в заявлении, осуществляет свою деятельность в соответствии с Правилами производственной практики в отношении исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.II.б.1). Если затрагиваются какие-либо обновления сертификатов на активные фармацевтические субстанции и промежуточные продукты, от производителей промежуточных продуктов также требуется декларация уполномоченного лица; декларация уполномоченного лица нужна, только если по сравнению с ранее зарегистрированной версией сертификата имеется изменение действующих, включенных в перечень производственных площадок.<br>6. Надлежащее подтверждение, свидетельствующее о соответствии воды, используемой на последнем этапе синтеза активной фармацевтической субстанции, соответствующим требованиям качества для воды для фармацевтического применения. |

| Б.III.2. Изменения активной фармацевтической субстанции и вспомогательного вещества в целях соответствия Фармакопее | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Союза, фармакопее государства-члена или другим фармакопеям согласно Концепции гармонизации | | | |
| а) изменение спецификации (спецификаций) ранее нефармакопейной субстанции в целях соответствия Фармакопее Союза или фармакопее государства-члена | | | |
| 1. Активной фармацевтической субстанции | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | $IA_{НУ}$ |
| 2. Изменение исходного материала для вспомогательного вещества или активной фармацевтической субстанции | 1, 2, 4 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| б) изменения в целях соответствия обновленной соответствующей статье Фармакопеи Союза, фармакопее государства-члена или других фармакопей согласно Концепции гармонизации | 1, 2, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| в) изменение спецификаций с фармакопеи государства-члена на Фармакопею Союза | 1, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| г) изменение с целью замены методики испытаний производителя на методики Фармакопеи Союза, фармакопеи государства-члена и (или) других фармакопей согласно Концепции гармонизации в отношении активной фармацевтической субстанции, вспомогательного вещества, исходного материала и (или) материала первичной упаковки | | 1, 2, 3, 4 | IA |
| д) изменение классификации вспомогательного вещества с «нового вспомогательного вещества» (3.2.P.4.6) на «вспомогательное вещество согласно Фармакопее Союза и (или) других фармакопей | 6, 7, 8, 9, 10 | 1, 2 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| согласно Концепции гармонизации» (3.2.P.4.1) | | | |

Условия

1. Изменение осуществляется исключительно в целях полного соответствия фармакопее. Все испытания в спецификации должны соответствовать фармакопейному стандарту после изменения, за исключением любых дополнительных вспомогательных испытаний
2. Дополнительные к фармакопее спецификации на продукт-специфичные свойства не изменяются (например, профили размеров частиц, полиморфная форма или, к примеру, биологические методики, агрегаты).
3. Значимые изменения качественного и количественного профилей примесей отсутствуют (за исключением ужесточения спецификаций).
4. Дополнительная валидация новой или измененной фармакопейной методики не требуется.
5. Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагент и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.
6. Вспомогательное вещество полностью соответствуют требованиям монографии соответствующей фармакопеи, и все испытания соответствуют фармакопейным стандартам
7. Дополнительные параметры спецификации, касающиеся специфических свойств, не изменяются (например, распределение частиц по размерам, полиморфная форма или, например, количественное определение биологическим методом, агрегаты)
8. Вспомогательное вещество должно оставаться неизменным
9. Дополнительная валидация нового или измененного фармакопейного метода не требуется
10. Вспомогательное вещество уже было одобрено уполномоченным органом для применения в лекарственном препарате с конкретным путем введения.

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 2 промышленных серий соответствующей субстанции (вещества) по всем испытаниям новой спецификации и, дополнительно, если применимо, результаты теста сравнительной кинетики растворения по меньшей мере 1 опытно-промышленной серии лекарственного препарата. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
4. Данные, подтверждающие пригодность статьи для контроля качества субстанции, например, сравнение потенциальных примесей с иными специфицированными и определяемыми примесями в АФС, исходном материале или вспомогательном веществе.

| | |
|---|---|
| Примечание | Не требуется уведомлять уполномоченные органы об обновлении статьи Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена в случае внедрения спецификации соответствующей обновленной статье в течение 6 месяцев после ее опубликования и наличии ссылки на «текущее издание (действующее издание в соответствии |

| | |
|---|---|
| | с законодательством государства-члена)» в регистрационном досье зарегистрированного лекарственного препарата. |

Б.IV. Медицинские изделия или иная продукция (устройство, комплектующее средство), входящая в комплект упаковки лекарственного препарата

| Б.IV.1. Изменение комплектующего средства для дозирования включая медицинское изделие для введения | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) добавление или замена устройства, комплектующего средства, включая медицинское изделие, не являющегося частью первичной упаковки | | | |
| 1. Медицинские изделия, зарегистрированные в соответствии Правилами регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 г. № 46 или в соответствии с законодательством государства-члена или разрешенные к обращению в третьих странах | 1, 2, 3, 5, 6 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| 2. Медицинские изделия или иная продукция (устройство, комплектующее средство), которые могут оказать существенное влияние на доставку действующего вещества лекарственного препарата (например, спейсеры дозирующих ингаляторов, небулайзер) | – | – | II |
| б) исключение или замена медицинского изделия или иной продукции (устройства, комплектующего средства), входящих в комплект упаковки лекарственного препарата | 4 | 1, 4 | $IA_{НУ}$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| в) добавление или замена устройства или комплектующего средства, являющихся частью первичной упаковки | – | – | II |
| Условия<br>1. Предлагаемое изделие с измеряющей функцией (устройство для дозирования) должно точно отмеривать необходимую дозу рассматриваемого лекарственного препарата согласно одобренному способу применения. Результаты таких исследований имеются в наличии.<br>2. Новое изделие с измеряющей функцией (устройство для дозирования) совместимо с лекарственным препаратом.<br>3. Изменение не должно приводить к значимому изменению информации о лекарственном препарате.<br>4. Лекарственный препарат можно продолжать точно дозировать.<br>5. Медицинское изделие не используется в качестве растворителя лекарственного препарата.<br>6. Если предусмотрена функция точного дозирования, информация о ней должна быть включена в регистрационное досье лекарственного препарата. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая схему комплектующего средства или медицинского изделия, а также состав их материалов, информацию о производителе, если применимо, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.<br>2. Документ, подтверждающий регистрацию медицинского изделия в Союзе или в соответствии с законодательством государства-члена или разрешение к обращению в третьих странах (если применимо)<br>3. Документы и сведения, подтверждающие точность дозирования и совместимость комплектующего средства или медицинского изделия с лекарственным препаратом.<br>4. Обоснование исключения или замены медицинского изделия или иной продукции (устройства, комплектующего средства). | | | |
| Примечание | Для Б.IV.1.в – если изменение приводит к образованию новой лекарственной формы, такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации. | | |

## Б.V. Внесения изменений в регистрационное досье, обусловленные иными регуляторными процедурами

### Б.V.а) МФП (МФВА)

| Б.V.а.1. Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла плазмы в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФП 2-го этапа) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) первое включение нового мастер-файла плазмы, влияющего | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| на свойства лекарственного препарата | | | |
| б) первое включение нового мастер-файла плазмы, не влияющего на свойства лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| в) включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения влияют на свойства лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| г) включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата | 1 | 1, 2, 3, 4 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. На обновленный или измененный МФП выдано заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП, в соответствии с приложением № 1 к Правилам регистрации. | | | |
| Документация<br>1. Подтверждение, что заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату. Держатель МФП представил держателю регистрационного удостоверения (если держатель регистрационного удостоверения и держатель МФП не являются одним и тем же лицом) заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП, экспертный отчет и досье на МФП. Заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФП для данного лекарственного препарата.<br>2. Заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП и экспертный отчет.<br>3. Декларация уполномоченного лица, характеризующая все вводимые с помощью сертифицированного МФП изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.<br>4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить действующее и предлагаемое заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также следует четко перечислить все прочие МФП, на которые содержатся ссылки в регистрационном досье лекарственного препарата, даже если эти МФП не являются предметом заявления. | | | |
| Б.V.a.2. Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла вакцинного антигена в регистрационное досье | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| лекарственного препарата (процедура МФВА 2-го этапа) | | | |
| а) первое включение нового мастер-файла вакцинного антигена | – | – | II |
| б) включение обновленного (исправленного) мастер-файла вакцинного антигена: изменения влияют на свойства лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| в) включение обновленного (исправленного) мастер-файла вакцинного антигена: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата | 1 | 1, 2, 3, 4 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. На обновленный или измененный МФВА выдано заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА в соответствии с приложением № 1 к Правилам регистрации. | | | |
| Документация<br>1. Декларация, что заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату. Держатель МФВА представил держателю регистрационного удостоверения (если держатель регистрационного удостоверения и держатель МФВА не являются одним и тем же лицом) заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА, экспертный отчет и досье на МФВА. Заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФВА для данного лекарственного препарата.<br>2. Заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА и экспертный отчет.<br>3. Декларация уполномоченного лица, характеризующая все вводимые с помощью сертифицированного МФВА изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.<br>4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить действующее и предлагаемое заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также следует четко перечислить все прочие МФВА, на которые содержатся ссылки в регистрационном досье лекарственного препарата, даже если эти МФВА не являются предметом заявления. | | | |

Б.V.б) Обновления в результате запросов уполномоченных органов (экспертных организаций), в том числе по итогам рассмотрения вопросов Экспертным комитетом

| Б.V.б.1. Обновление досье по качеству, направленное на реализацию заключения запроса уполномоченного органа (экспертной организации) (рекомендации Экспертного комитета) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение реализует заключение или запрос уполномоченного органа (экспертной организации) (рекомендации Экспертного комитета) | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| б) гармонизация досье по качеству не являлась частью заключения или запроса уполномоченного органа (экспертной организации) (рекомендации Экспертного комитета), и обновление направлено на его гармонизацию | – | – | II |
| Условия<br>1. Результат не требует дальнейшей экспертизы. | | | |
| Документация<br>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на рассматриваемое заключение или на запрос уполномоченного органа (экспертной организации) (рекомендацию Экспертного комитета).<br>2. В досье необходимо четко указать изменения, внесенные в ходе процедуры обращения в уполномоченный орган (экспертную организацию). | | | |

»;

в разделе В таблицы:

подразделы В.I.1 – В.I.8 изложить в следующей редакции:

«В.I. Лекарственные препараты для медицинского применения

| В.I.1 Изменение общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок или инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), направленные на реализацию требований, указанных в заключении или запросе уполномоченного органа (экспертной организации) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| а) регистрационное досье лекарственного препарата проходит экспертизу в уполномоченном органе (экспертной организации) | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| б) регистрационное досье лекарственного препарата не подавалось на экспертизу в уполномоченный орган (экспертную организацию), но изменения реализуют требования, указанные в заключении или запросе уполномоченного органа (экспертной организации), новые дополнительные данные держателем регистрационного удостоверения не представлены | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| в) изменения реализуют требования, указанные в заключении или запросе уполномоченного органа (экспертной организации), держатель регистрационного удостоверения представил новые дополнительные данные | – | – | II |
| Условия<br>1. Изменение реализует формулировку, затребованную уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы. | | | |
| Документация<br>1. Заявление о внесении изменений: ссылка на заключение или запрос уполномоченного органа (экспертной организации) с приобщенной общей характеристикой лекарственного препарата, макетами упаковок или листком-вкладышем.<br>2. Декларация, что соответствующие разделы предлагаемых общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок и инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) идентичны приобщенным к заключению или запросу уполномоченного органа (экспертной организации).<br>3. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| B.I.2. Изменение общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок или инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) воспроизведенного, или гибридного, или биоаналогичного лекарственного препарата после оценки того же изменения | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| референтного лекарственного препарата | | | |
| а) реализация изменения (изменений), в отношении которого от держателя регистрационного удостоверения не требуется представлять новые дополнительные данные | – | 1, 2 | IB |
| б) реализация изменения (изменений), требующих представления держателем регистрационного удостоверения новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения (например, сопоставимость) | – | – | II |
| Документация<br>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: запрос уполномоченного органа (если применимо).<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| B.I.3. Изменение (изменения) общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок или инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) лекарственного препарата для медицинского применения, направленное на реализацию результатов пострегистрационного исследования безопасности или заключения и предлагаемых последующих действий периодического обновляемого отчета по безопасности | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) внесение формулировки, согласованной уполномоченным органом | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| б) внесение изменений, требующих представления держателем регистрационного удостоверения новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Условия<br>1. Изменение направлено на внесение формулировки, согласованной уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы. | | | |
| Документация<br>1. Ссылка на согласие (оценку) уполномоченного органа в форме приложения к сопроводительному письму заявления о внесении изменений.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| B.I.4. Изменения, заключающиеся в значимом изменении общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок или инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) вследствие новых данных по качеству, доклиническим, клиническим данным или данным фармаконадзора | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | – | II |
| Примечание | Это изменение не применяется, если новые данные поданы в соответствии с изменением B.I.13. В таких случаях изменение общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок и (или) инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) классифицируется кодом изменения B.I.13. | | |
| B.I.5. Изменение условий отпуска лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) воспроизведенных или гибридных или биоаналогичных лекарственных препаратов после изменения условий отпуска референтного лекарственного препарата | – | 1, 2 | IB |
| б) иные причины изменения условий отпуска | – | – | II |
| Документация<br>1. Подтверждение изменения условий отпуска референтного лекарственного препарата (например, ссылка на соответствующее решение уполномоченного органа государства-члена), приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| B.I.6. Изменение показания (показаний) к применению и (или) режима дозирования | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| а) включение нового показания к применению и (или) режима дозирования или изменение ранее одобренных | – | – | II |
| б) исключение показания к применению и (или) режима дозирования | – | – | IB |

| | |
|---|---|
| Примечание | Если у воспроизведенного, или гибридного, или биоаналогичного лекарственного препарата добавление или изменение показания к применению и (или) режима дозирования происходит вследствие реализации требований, указанных в заключении или запросе уполномоченного органа (экспертной организации) или изменений информации о лекарственном препарате после экспертизы аналогичных изменений у референтного лекарственного препарата, такие изменения классифицируются кодами B.I.1 и B.I.2 соответственно. |

| B.I.7. Исключение: | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) лекарственной формы и (или) формы выпуска | – | 1, 2 | IB |
| б) дозировки | – | 1, 2 | IB |

Документация
1. Декларация, что оставшаяся лекарственная форма и (или) форма (формы) выпуска достаточна для выполнения рекомендаций по дозированию и длительности лечения, описанных в общей характеристике лекарственного препарата.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

| | |
|---|---|
| Примечание | Если рассматриваемая лекарственная форма или дозировка была зарегистрирована в виде отдельного лекарственного препарата, то исключение такой лекарственной формы или дозировки будет считаться не внесением изменений, а отменой ее регистрации. |

| B.I.8. Введение или изменение краткой характеристики системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения* | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) введение краткой характеристики системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата, изменений уполномоченного лица | – | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| по фармаконадзору (включая контактную информацию) и (или) изменение месторасположения мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ) | | | |
| Документация<br>1. Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата или обновление значимых элементов (соответственно):<br>подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор, и утверждение, подписанное заявителем, что уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор обладает необходимыми способами выполнения задач и обязанностей, перечисленных в Правилах надлежащей практики фармаконадзора;<br>контактная информация об уполномоченном лице по фармаконадзору, государства-члена, в котором располагается и выполняет свои задачи это уполномоченное лицо;<br>месторасположение МФСФ.<br>2. Номер МФСФ (при наличии). | | | |

подраздел B.I.9 признать утратившим силу;

подразделы B.I.10 – B.I.13 изложить в следующей редакции:

«

| B.I.10. Изменение частоты и (или) даты подачи периодического обновляемого отчета по безопасности (ПООБ) лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Изменение частоты и (или) даты подачи периодического обновляемого отчета по безопасности согласовано уполномоченным органом государства-члена. | | | |
| Документация<br>1. Ссылка на ответ уполномоченного органа, в форме приложения к сопроводительному письму заявления о внесении изменений.<br>2. Пересмотренная частота и (или) дата подачи периодического обновляемого отчета по безопасности. | | | |
| Примечание | Данное изменение применяется, в случае если частота обновления периодического обновляемого отчета по безопасности указана в регистрационном досье способами, отличными от указания ссылки на перечень отчетных дат в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, и при необходимости подачи периодического обновляемого отчета по безопасности. | | |

| B.I.11. Введение или изменения обязательств и условий регистрации, включая план управления рисками | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) реализация формулировки, согласованной с уполномоченным органом | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| б) реализация изменений, требующих представления держателем регистрационного удостоверения новых дополнительных данных, нуждающихся в экспертизе уполномоченным органом* | – | – | II |
| Условия<br>1. Изменение реализует действие, затребованное уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы. | | | |
| Документация<br>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соответствующее решение уполномоченного органа.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| Примечание | Это изменение охватывает только ситуацию, в которой вводимое изменение затрагивает исключительно условия и (или) обязательства регистрации, включая план управления рисками и условия и (или) обязательства регистраций в исключительных случаях и условной регистрации. | | |
| (*) Примечание | Введение плана управления рисками, затребованное уполномоченным органом, всегда требует экспертизы. | | |

| B.I.12. Включение или исключение символа черного треугольника или пояснительных указаний в отношении лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу в соответствии с рекомендацией Экспертного комитета | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу в соответствии с рекомендацией Экспертного комитета. | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Документация<br>1. Ссылка на рекомендацию Экспертного комитета в форме приложения к сопроводительному письму.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| Примечание | Данное изменение относится к ситуации, при которой включение или исключение символа черного треугольника или пояснительных указаний не производится в рамках другой процедуры, связанной с регистрацией (например, процедуры подтверждения регистрации (перерегистрации) или процедуры внесения изменений, затрагивающих информацию о лекарственном препарате). | | |
| B.I.13. Прочие изменения, не описанные в других разделах настоящего Дополнения, включающих подачу результатов клинических исследований уполномоченному органу* | | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | | – | – | II |
| Примечание | Если экспертиза уполномоченным органом поданных данных приводит к изменению общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок или инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), данным изменением охватываются соответствующие поправки к общей характеристике лекарственного препарата, макетов упаковок или инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу). | | |
| (*) Примечание | Данное изменение не применяется к изменениям, которые могут быть приняты в качестве изменений IB типа по умолчанию в соответствии с любым другим разделом настоящего Дополнения. | | |

»;

дополнить подразделом B.I.14. следующего содержания:

«

| | | | |
|---|---|---|---|
| B.I.14. Уточнение условий хранения при применении лекарственного препарата в разделе 6.3 общей характеристики лекарственного препарата и разделе 5 инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) для обеспечения правильного обращения с лекарственным препаратом | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1,2,3 | IB |

| |
|---|
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. Поправка должна содержать результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени (охватывающих весь срок годности, если применимо), проведенных в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств по крайней мере на 1 опытно-промышленной серии лекарственного препарата, упакованного с помощью зарегистрированного упаковочного материала и (или) соответственно после первого вскрытия или разведения. В соответствующих случаях необходимо представить результаты микробиологических испытаний.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.<br>3. Копии утвержденных спецификаций на конец срока годности и, если применимо, спецификации после разведения (восстановления) или после первого вскрытия (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму). |

»;

раздел Г таблицы изложить в следующей редакции:

«Г. МФП (МФВА)

| Г.1. Изменение названия и (или) адреса держателя сертификата МФВА | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Держатель сертификата МФВА должен оставаться тем же юридическим лицом. | | | |
| Документация<br>1. Официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес. | | | |
| Г.2. Изменение названия и (или) адреса держателя сертификата МФП | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Держатель сертификата МФП должен оставаться тем же юридическим лицом. | | | |
| Документация<br>1. Официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес. | | | |
| Г.3. Изменение или трансфер сертификата МФП от текущего держателя новому держателю (другому юридическому лицу) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | $IA_{НУ}$ |

| |
|---|
| Документация<br>1. Документ, включая идентификацию (название и адрес) текущего держателя МФП (правоотчуждателя) и идентификацию (название и адрес) лица, принимающего трансфер (правоприобретателя), а также предлагаемую дату сделки, подписанной обеими компаниями.<br>2. Копия последней страницы заключения (сертификата, свидетельства) Союза на МФП.<br>3. Подтверждение регистрации нового держателя (выписка из реестра юридических лиц и перевод ее на русский язык), подписанное обеими компаниями.<br>4. Подтверждение трансфера всей документации МФП с первой сертификации МФП правоприобретателю, подписанное обеими компаниями.<br>5. Доверенность, включая контактные сведения лица, ответственного за связи между уполномоченным органом и держателем МФП, подписанная правоприобретателем.<br>6. Письмо-обязательство выполнения всех открытых и оставшихся обязательств (при наличии), подписанное правоприобретателем. |

| Г.4. Изменение названия и (или) адреса учреждений по забору (проверке) крови, включая центры для заготовки крови (плазмы) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1, 2 | 1, 2, 3 | IA |

| |
|---|
| Условия<br>1. Учреждение по забору (проверке) крови должно оставаться тем же юридическим лицом.<br>2. Изменение должно быть административным (например, слияние, поглощение); изменение названия учреждения по забору (проверке) крови (центра для заготовки крови (плазмы)), при сохранении его организационно-правовой формы собственности и места нахождения. |
| Документация<br>1. Подписанная декларация того, что изменение не включает изменение системы качества учреждения по забору (проверке) крови.<br>2. Подписанная декларация того, что изменения перечня центров для заготовки крови (плазмы) не происходит.<br>3. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. |

| Г.5. Замена или добавление центра для заготовки крови (плазмы) в рамках учреждения по забору (проверке) крови, включенного в МФП | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | – | 1, 2, 3 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Документация<br>1. Эпидемиологические данные о вирусных маркерах, затрагивающие центр для заготовки крови (плазмы), охватывающие 3 года. В отношении вновь открытого центра (центров) для заготовки крови (плазмы) или в случае отсутствия данных, подтверждение того, что эпидемиологические данные будут представлены в очередном ежегодном обновлении.<br>2. Указание, что центр для заготовки крови (плазмы) функционирует в тех же условиях, что и другие центры, принадлежащие учреждению по забору (проверке) крови, согласно положениям стандартного договора между учреждением по забору (проверке) крови и держателем МФП.<br>3. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. | | | |
| Г.6. Исключение или изменение статуса (функционирующий или нефункционирующий) учреждений по забору (проверке) крови, (центров для заготовки крови (плазмы)), используемых для сбора крови (плазмы) или для испытания крово- и плазмодач и пулов плазмы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1, 2 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Причины исключения или изменения статуса не должны быть обусловлены проблемами, связанными с соблюдением требований Правил производственной практики.<br>2. Учреждения по забору (проверке) крови (центры для заготовки крови (плазмы)) должны соответствовать актам органов Союза в сфере проведения фармацевтических инспекций и законодательству государства-члена в части, не урегулированной актами органов Союза, при изменении статуса с нефункционирующих на функционирующие. | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. | | | |
| Г.7. Включение нового учреждения по забору (проверке) крови в целях сбора крови (плазмы), не включенного в МФП | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | – | II |
| Г.8. Замена или включение нового центра для заготовки крови (плазмы) в целях испытания донаций крови и плазмы и (или) пулов плазмы в рамках учреждения по забору (проверке) крови, включенного в МФП | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | – | 1, 2 | IB |
| Документация<br>1. Указание, что испытания проводятся согласно тем же утвержденным стандартными операционными процедурами и (или) методам испытаний.<br>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. | | | |
| Г.9. Включение нового учреждения по забору (проверке) крови, для испытаний донаций крови и плазмы и (или) пулов плазмы, не включенных в МФП | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | – | II |
| Г.10. Замена или включение нового учреждения по забору (проверке) крови или центра в котором хранится плазма | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1, 2 | IB |
| Документация<br>1. Указание, что центр хранения плазмы функционирует в соответствии с теми же стандартными операционными процедурами, утвержденными в учреждении по забору (проверке) крови.<br>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. | | | |
| Г.11. Исключение учреждения по забору (проверке) крови или центра в котором хранится плазма | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1 | IA |
| Условие<br>1. Причина исключения не должна быть обусловлена проблемами, связанными с соблюдением требований Правил производственной практики. | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. | | | |
| Г.12. Замена или включение учреждения, принимавшего участие в транспортировке плазмы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1 | IB |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая все учреждения по забору (проверке) крови, использующие это учреждение, принимающее участие в транспортировке плазмы, резюме действующей системы, обеспечивающей транспортировку в надлежащих условиях (время, | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| температура и соответствие Правилам производственной практики) и подтверждение того, что условия транспортировки валидированы. | | | |
| Г.13. Исключение учреждения, принимавшего участие в транспортировке плазмы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1 | IA |
| Условие<br>1. Причина исключения не должна быть обусловлена проблемами, связанными с соблюдением Правил производственной практики. | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. | | | |
| Г.14. Включение тест-системы, зарегистрированной в Союзе в качестве медицинского изделия, в целях испытания отдельных донаций крови и плазмы в качестве новой тест-системы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1, 2 | IA |
| Условия<br>1. Новая тест-система зарегистрирована в Союзе в качестве медицинского изделия. | | | |
| Документация<br>1. Перечень испытательных площадок, в которых используется тест-система.<br>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая обновленные сведения об испытаниях в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств. | | | |
| Г.15. Включение тест-системы, не зарегистрированной в Союзе в качестве медицинского изделия, в целях испытания отдельных донаций крови и плазмы в качестве новой тест-системы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) новая тест-система ранее не была одобрена в МФП ни для одного центра для заготовки крови (плазмы) в целях испытания донаций крови и плазмы | – | – | II |
| б) новая тест-система была одобрена в МФП для других центров для заготовки крови (плазмы) в целях испытания донаций крови и плазмы | – | 1, 2 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Документация<br>1. Перечень испытательных центров, в которых используется тест-система, и перечень испытательных центров, в которых она будет использоваться.<br>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая обновленные сведения об испытаниях в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств. | | | |
| Г.16. Изменение тест-системы (метода), используемого для испытания пулов (испытание на антитела, антигены или амплификация нуклеиновых кислот) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | – | II |
| Г.17. Введение или расширение процедуры карантинного хранения | Необходимые условия | Требуемая документация | Вид процедуры |
| | 1 | 1 | IA |
| Условие<br>1. Процедура карантинного хранения является более строгой (например, выпуск лишь после повторной проверки доноров). | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая основания введения или расширения процедуры карантинного хранения, площадки, в которых осуществляется карантинное хранение, и изменения процедуры, дерево решений, включая новые условия. | | | |
| Г.18. Исключение периода карантинного хранения или сокращение его продолжительности | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1 | IB |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы досье МФП. | | | |
| Г.19. Замена или добавление контейнеров для крови (например, мешков, флаконов) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) новые контейнеры для крови зарегистрированы в Союзе в качестве медицинских изделий | 1, 2 | 1 | IA |
| б) новые контейнеры для крови не зарегистрированы в Союзе в качестве медицинских изделий | – | – | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Условия<br>1. Контейнер зарегистрирован в Союзе в качестве медицинского изделия.<br>2. Критерии качества крови, заключенной в контейнер, не изменяются. | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая наименование контейнера, производителя, спецификацию раствора антикоагулянта, подтверждение регистрации в Союзе или государстве-члене и название учреждения по забору (проверке) крови, в котором используется контейнер. | | | |
| Г.20. Изменение хранения (транспортировки) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) условий хранения и (или) транспортировки | 1 | 1 | IA |
| б) максимального срока хранения плазмы | 1, 2 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Изменение должно ужесточать условия и соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов, предъявляемым к плазме крови человека для фракционирования.<br>2. Максимальный срок хранения короче предыдущего. | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая подробное описание новых условий, подтверждение валидации условий хранения (транспортировки) и название учреждения по забору (проверке) крови, в которых происходит изменение (если применимо). | | | |
| Г.21. Введение испытания на вирусные маркеры, если такое введение окажет значительное влияние на оценку вирусных рисков | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | – | II |
| Г.22. Изменение приготовления пула плазмы (например, метода производства, размера пула, хранения образцов пула плазмы) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1 | IB |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы досье МФП. | | | |
| Г.23. Изменение мер, принимаемых при | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ретроспективном обнаружении, что донации крови и плазмы подлежат исключению из обработки (процедура ретроспективного анализа) | | | |
| | – | – | II |

в) в дополнении VI:

подразделы A.1 – A.7 изложить в следующей редакции:

«A. Административные изменения

| A.1. Изменение держателя регистрационного удостоверения | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение названия и (или) адреса держателя регистрационного удостоверения | 1 | 1, 3 | $IA_{НУ}$ |
| б) трансфер регистрационного удостоверения от одного держателя регистрационного удостоверения другому юридическому лицу | 2 | 1, 2, 3, 4 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Держатель регистрационного удостоверения должен оставаться тем же юридическим лицом.<br>2. Держатель регистрационного удостоверения является другим юридическим лицом. | | | |
| Документация<br>1. Копия документа, выданного соответствующим уполномоченным органом страны регистрации юридического лица держателя регистрационного удостоверения (например, налогового органа), в котором указано наименование и адрес юридического лица нового держателя регистрационного удостоверения или новое название и (или) адрес держателя регистрационного удостоверения.<br>2. Документы, обосновывающие трансфер регистрационного удостоверения (удостоверений) и подтверждающие возможность нового держателя регистрационного удостоверения обеспечивать надлежащее выполнение всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения;<br>копия документа, подтверждающего трансфер регистрационного удостоверения от одного юридического лица другому юридическому лицу;<br>пересмотренная краткая характеристика системы фармаконадзора или пересмотренный мастер-файл системы фармаконадзора, если он включен в регистрационное досье;<br>сведения об организации, ответственной за работу с рекламациями в Евразийском экономическом союзе. | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3. Пересмотренная в соответствующих разделах информация о лекарственном препарате.<br>4. Документ (документы), представленные юридическим лицом, которому передаются полномочия держателя регистрационного удостоверения, подтверждающий отсутствие изменений в информации о лекарственном препарате, не относящихся к трансферу регистрационного удостоверения. | | | |
| A.2. Изменение (торгового) наименования лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| б) лекарственные препараты, зарегистрированные только в референтном государстве | – | 1, 2 | IB |
| Условия<br>1. Подтверждение уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства приемлемости нового (торгового) наименования. | | | |
| Документация<br>1. Обоснование заявителя приемлемости нового (торгового) наименования.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| A.3. Изменение наименования активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Активная фармацевтическая субстанция (вспомогательное вещество) не изменяется. | | | |
| Документация<br>1. Обоснование изменения наименования активной фармацевтической субстанции ВОЗ. Для вспомогательного вещества – обоснование изменения справочника (классификатора) вспомогательных веществ Союза. Подтверждение того, что изменение соответствует Фармакопее Союза (если применимо), а при отсутствии в ней – фармакопее государства-члена. Декларация, что наименование лекарственных растительных препаратов соответствует актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| A.4. Изменение названия и (или) адреса: производителя (включая, если применимо, площадки по контролю качества), или держателя МФАФС, или поставщика активной фармацевтической субстанции, исходных материалов, реактивов или промежуточных продуктов, | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| используемых в производстве активной фармацевтической субстанции (если указано в регистрационном досье), если в регистрационном досье отсутствуют сертификаты соответствия Европейской фармакопее, или производителя нового вспомогательного вещества (если указано в регистрационном досье) | | | |
| | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| Условия<br>1. Производственная площадка и ни одна из производственных операций не изменяется. | | | |
| Документация<br>1. Официальный документ от уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название и (или) адрес.<br>2. Поправка к соответствующему разделу регистрационного досье.<br>3. При изменении названия держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) – обновленное разрешение на доступ. | | | |
| A.5. Изменение названия и (или) адреса производителя лекарственного препарата, включая выпускающие площадки и площадки по контролю качества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) действия, за которые отвечает производитель (импортер), включают выпуск серий | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| б) действия, за которые отвечает производитель (импортер), не включают выпуск серий | 1 | 1, 2 | IA |
| Условия<br>1. Производственная площадка, название и (или) адрес которой изменяются, и ни один из процессов производства не изменяются. | | | |
| Документация<br>1. Копия лицензии на производство (при наличии) или официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название и (или) адрес.<br>2. Если применимо, поправка к соответствующему разделу регистрационного досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате. | | | |
| A.6. Изменение кода АТХ | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| а) изменение вследствие утверждения или изменения ВОЗ кода АТХ | 1 | 1 | IA |
| б) изменение по инициативе заявителя кода, не являющегося кодом, присвоенным ВОЗ | – | 1 | IB |
| Условия<br>1. Изменение вследствие утверждения или изменения ВОЗ кода АТХ. | | | |
| Документация<br>1. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| A.7. Исключение производственной площадки (в том числе для активной фармацевтической субстанции, промежуточных продуктов, лекарственного препарата, упаковщика, производителя, ответственного за выпуск серии, контроля качества серий или поставщика исходного материала, реактива или вспомогательного вещества (если указаны в регистрационном досье)) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1, 2 | 1, 2 | IA |
| Условия<br>1. Должно остаться не менее 1 ранее одобренной производственной площадки (производителя), осуществляющей те же функции, что и подлежащие исключению.<br>2. Исключение не должно быть следствием критических недостатков производства. | | | |
| Документация<br>1. В пункте о вносимых изменениях заявления о внесении изменений необходимо четко указать ранее одобренных и предлагаемых к удалению производителей, как указано в разделе 2 формы заявления.<br>2. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате. | | | |

»;

подраздел А.8 признать утратившим силу;

раздел Б таблицы изложить в следующей редакции:

«Б. Изменения качества

Б.I. Активная фармацевтическая субстанция

Б.I.a) Производство

| Б.I.a.1. Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества), если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) предлагаемый производитель принадлежит к той же группе фармацевтических компаний, что и одобренный производитель | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 | $IA_{НУ}$ |
| г) новый производитель материала, требующего оценки вирусной безопасности и (или) риска ГЭ | – | – | II |
| е) изменение порядка контроля качества активной фармацевтической субстанции: смена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль (испытание) серий | 2, 4 | 1, 5 | IA |
| з) включение альтернативной площадки по стерилизации активной фармацевтической субстанции с использованием метода Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – с использованием методов других фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической | – | 1, 2, 4, 5, 8 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| комиссии от 22 сентября 2015 г. № 119 (далее – Концепция гармонизации) | | | |
| и) внесение новой площадки по микронизации* | 2, 5 | 1, 4, 5, 6 | IA |
| к) изменения порядка контроля качества биологической активной фармацевтической субстанции: замена или включение площадки, на которой осуществляется контроль (испытания) серий, включая биологический (иммунологический, иммунохимический) метод | – | – | II |
| л) новая площадка по хранению главного банка клеток и (или) рабочего банка клеток | – | 1, 5 | IB |

Условия

1. Спецификации исходных материалов и реактивов (включая внутрипроизводственные контроли, методы анализа всех материалов) идентичны ранее одобренным. Спецификации (включая внутрипроизводственный контроль, методы анализа всех материалов), способы приготовления (включая размер серии) и подробный способ синтеза промежуточных продуктов и активных фармацевтических субстанций идентичны ранее одобренным.
2. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической или стерильной.
3. Если в процессе производства используются материалы человеческого или животного происхождения и производитель активной фармацевтической субстанции:
   не использует нового поставщика, в отношении которого требуется оценка вирусной безопасности и оценка соответствия Фармакопее Союза или другим фармакопеям в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей и главе 24 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств, по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения;
   использует нового поставщика в отношении которого такая оценка проведена.
4. Трансфер метода со старой на новую площадку произведен успешно.
5. Спецификация размера частиц активной фармацевтической субстанции и соответствующий аналитический метод не изменяются.

Документация

1. Если применимо, поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.

| | |
|---|---|
| 2. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что процедуры контроля качества, способа синтеза (или для лекарственных растительных препаратов – метода приготовления, географического источника происхождения растительной фармацевтической субстанции и процесса ее производства (соответственно)) и спецификации активной фармацевтической субстанции и исходного материала, реактива, промежуточного продукта в процессе производства активной фармацевтической субстанции (если применимо) не отличаются от ранее одобренных.<br>3. Сертификат соответствия Европейской Фармакопее по ГЭ для любого нового источника материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ГЭ, ранее исследовался уполномоченным органом и было подтверждено его соответствие Фармакопее Союза или другим фармакопеям в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей и главе 24 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского применения. При этом, такое документальное подтверждение должно включать в себя в том числе следующие сведения: название производителя, вид животного и его ткани, из которых получен материал; страна происхождения материала, использование данного материала в прошлом и его приемлемость.<br>4. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных) активной фармацевтической субстанции от текущих и предлагаемых производителей (площадок).<br>5. В заявлении о внесении изменений и в сопроводительном письме необходимо четко указать ранее одобренных и предлагаемых производителей.<br>6. Если активная фармацевтическая субстанция используется в качестве исходного материала, декларация уполномоченного лица каждого держателя лицензии на производство лекарственного препарата, указанного в заявлении, или уполномоченного лица каждого держателя лицензии на производство, указанного в заявлении как осуществляющего стадию проведения выпускающего контроля качества лекарственного препарата. В декларациях необходимо указать, что производитель активной фармацевтической субстанции, указанный в заявлении, осуществляет свою деятельность в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики. При определенных обстоятельствах допускается представлять 1 декларацию (см. примечание к изменению Б.II.б.1).<br>7. Обязательство (при необходимости) производителя активной фармацевтической субстанции оповещать держателя регистрационного удостоверения о любых изменениях процесса производства, спецификаций и аналитических методик активной фармацевтической субстанции.<br>8. Подтверждение, что предлагаемая площадка должным образом лицензирована в отношении рассматриваемой производственной операции.<br>9. Документы, подтверждающие принадлежность производителя активной фармацевтической субстанции к одной группе фармацевтических компаний (например, письмо подтверждение). | |
| (*) Примечание | В применимых случаях представляется также тест сравнительной кинетики растворения на лекарственный препарат с активной фармацевтической субстанцией, |

| | |
|---|---|
| | произведенной на прежней площадке, и 2 сериями лекарственного препарата, произведенного с активной фармацевтической субстанцией, произведенной на новой производственной площадке. |

| Б.I.a.2. Изменения процесса производства активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) несущественное изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 2, 3 | IA |
| д) несущественное изменение закрытой части МФАФС | – | 1, 2, 3, 4 | IB |

Условия

1. Нежелательное изменение качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствует.
2. Способ синтеза остается тем же, то есть промежуточные продукты не изменяются и в процесс не вводятся новые реактивы, катализаторы или растворители. Географический источник происхождения лекарственного растительного сырья, приготовление лекарственного растительного сырья и способ производства лекарственных растительных препаратов не изменяются.
3. Спецификации активной фармацевтической субстанции и промежуточных продуктов не изменяются.
4. Изменение полностью описывается в открытой части (части «заявителя») МФАФС (если применимо).
5. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической субстанцией.
6. Изменение не затрагивает географический источник происхождения лекарственного растительного сырья, способ производства или приготовления лекарственного растительного препарата.
7. Изменение не затрагивает закрытую часть МФАФС.

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая прямое сравнение текущего и нового процессов.
2. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 2 серий (по меньшей мере, опытно-промышленных), произведенных с помощью одобренного и предлагаемого процессов.
3. Копии утвержденных спецификаций активной фармацевтической субстанции (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности регистрационного досье или приложения к сопроводительному письму).
4. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что изменение качественного и количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствует, способ синтеза, спецификации активной фармацевтической субстанции и промежуточных продуктов не изменяются.

| | |
|---|---|
| Примечание | Под значительными изменениями активных фармацевтических субстанций, полученных путем химического синтеза, подразумеваются изменения способа синтеза или условий производства, которые способны изменить важные показатели качества активной фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность. |

| Б.I.а.3. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта, используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) увеличение размера серии до 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | 1, 2, 5 | IA |
| б) уменьшение размера серии до 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 5 | IA |
| г) увеличение размера серии более чем в 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| д) увеличение (уменьшение) масштаба производства биологической активной фармацевтической субстанции без изменения процесса производства (например, дублирование линии) | – | 1, 2, 3, 4 | IB |

Условия

1. Все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые процессы для увеличения или уменьшения размера серии, например, использование оборудование другого размера.
2. Необходимо представить результаты испытаний согласно спецификациям не менее 2 серий предлагаемого размера серии.
3. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом.
4. Изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса.
5. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности.
6. Спецификации активной фармацевтической субстанции (промежуточных продуктов) не изменяются.

| |
|---|
| 7. Активная фармацевтическая субстанция не является стерильной.<br>8. Размер серии находятся в пределе 10-кратного диапазона размера серии, предусмотренного при регистрации или после последующего изменения размера серии, не являвшегося изменением IA типа. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Номера серий испытанных серий имеют предлагаемый размер серии.<br>3. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 1 промышленной серии активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта соответственно, произведенной в утвержденном и предлагаемом размере. По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям. Держатель обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.<br>4. Копии одобренных спецификаций активной фармацевтической субстанции (и промежуточных продуктов, если применимо) (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму).<br>5. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые процессы для увеличения или уменьшения размера серии (например, использование оборудования другого размера), изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса; изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности; спецификации активной фармацевтической субстанции (промежуточных продуктов) не изменяются. |

| Б.I.a.4. Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, использующихся при производстве активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение внутрипроизводственных критериев приемлемости | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление новых внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| в) исключение незначимого внутрипроизводственного испытания | 1, 2, 7 | 1, 2, 5 | IA |
| е) добавление или замена внутрипроизводственного | – | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| испытания из соображений безопасности или качества | | | |
| ж) незначительное изменение аналитической методики внутрипроизводственного контроля | 8, 9, 10, 11 | 1, 7, 8 | IA |

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации или внесения изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая неквалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон действующих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любое изменение частоты испытаний.
8. В соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.
9. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.
10. Метод анализа не изменился, а методика анализа изменилась незначительно (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки).
11. Метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний.

| |
|---|
| 3. Подробное описание новой нефармакопейной аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).<br>4. Данные анализа двух промышленных серий (для биологических активных фармацевтических субстанций, в отсутствие должных обоснований, – 3 промышленные серии) активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.<br>5. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственные параметры являются незначимыми или устаревшими.<br>6. Обоснование со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно новых внутрипроизводственных испытаний и пределов.<br>7. Сравнительная таблица изменений аналитической методики.<br>8. Подробное описание новой нефармакопейной аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях) подтверждающие, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей. |

| Б.I.а.5. Изменение активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) замена штамма (штаммов) сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа | – | – | II |

## Б.I.б) Контроль качества активной фармацевтической субстанции

| Б.I.б.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости активной фармацевтической субстанции, исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации биологического лекарственного препарата (в состав которого входит активная фармацевтическая субстанция), подлежащего выпуску серий официальным | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IАну |

| | | | |
|---|---|---|---|
| контрольным органом государства-члена | | | |
| б) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| в) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытания | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 7 | IA |
| г) исключение незначительного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2, 8 | 1, 2, 6 | IA |
| з) добавление или замена (исключая биологическую субстанцию) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытания из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | IB |

Условия

1. Изменение не является следствием любого обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2 Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Новый метод испытания основан на общих методах анализа, описанных в Фармакопее союза, а при отсутствии в ней – на основании методов, описанных в иных фармакопеях в соответствии с Концепцией гармонизации (например, ВЭЖХ, спектрофотометрия, титриметрия и др.).
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Изменение любого материала не затрагивает генотоксичную примесь. Если изменение затрагивает активную фармацевтическую субстанцию (за исключением остаточных растворителей, которые должны соответствовать пределам, указанным в соответствующей статье Фармакопеи Союза), контроль любой новой примеси должен соответствовать Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – иной фармакопее в соответствии с Концепцией гармонизации.
8. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только

| |
|---|
| определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любой пропуск испытания. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.<br>3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).<br>4. Данные анализа 2 промышленных серий (в отсутствие обоснования обратного для биологических активной фармацевтических субстанций – 3 серии) соответствующей активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.<br>5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, содержащего активную фармацевтическую субстанцию по меньшей мере из опытно-промышленной серии, соответствующую действующим и предлагаемым спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.<br>6. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.<br>7. Обоснование со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно новых параметра спецификации и критериев приемлемости. |

| Б.I.б.2. Изменение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначимые изменения одобренной аналитической методики | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) исключение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта, реактива), если альтернативная ей аналитическая методика уже одобрена | 7 | 1 | IA |
| в) прочие изменения аналитической методики | 1, 2, 3, 5, 6 | 1, 2 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| (включая замену или добавление) реактива, которая не оказывает значимого влияния на совокупное качество активной фармацевтической субстанции | | | |
| д) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта) | – | 1, 2 | IB |
| Условия<br>1. В соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.<br>3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).<br>4. Метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).<br>5. Новый метод испытания основан на общих методах анализа, описанных в Фармакопее союза, а при отсутствии в ней – в Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации (например, ВЭЖХ, спектрофотометрия, титриметрия и др.).<br>6. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической.<br>7. Альтернативная аналитическая методика для показателя спецификации уже одобрена. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).<br>2. Сравнительные результаты валидации или при наличии обоснования сравнительные результаты анализа, подтверждающие, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика. | | | |

## Б.I.в) Упаковочно-укупорочная система

| Б.I.в.1. Изменение первичной упаковки активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| а) качественный и (или) количественный состав (изменение состава материала упаковки, изменение материала упаковки или стандарта качества материала) | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| в) качественный и (или) количественный состав (изменение состава материала упаковки, изменение материала упаковки или стандарта качества материала) для жидких активных фармацевтических субстанций (нестерильные) | – | 1, 2, 3, 5, 6 | IB |

Условия

1. По соответствующим свойствам предлагаемый упаковочный материал по меньшей мере должен быть эквивалентным одобренному.
2. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств и заявителем на момент введения изменений проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности. В случае если предлагаемая упаковка более устойчива по сравнению с зарегистрированной, 3-месячные данные по стабильности не требуются. По завершении таких исследований, если результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности (периода повторного испытания), их необходимо немедленно представить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
3. Исключая стерильные, жидкие и биологические активные фармацевтические субстанции.

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для $O_2$, $CO_2$, влаги и др.), включая подтверждение того, что материал соответствует фармакопейным требованиям или актам органов Союза о безопасности материалов контактирующих с пищевой продукцией, а при отсутствии в них – законодательству государств-членов в части, не урегулированной актами органов Союза.
3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение , что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты активной фармацевтической субстанции не переходят в упаковку), включая подтверждение, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или актам органов Союза о безопасности материалов контактирующих с пищевой

продукцией, а при отсутствии в них – законодательству государств-членов в части, не урегулированной актами органов Союза.

4. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС, что требуемые исследования стабильности начаты в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент реализации изменений в его распоряжении находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности и, что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение, что исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности (периода повторного испытания), их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
5. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, по значимым параметрам стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение, что указанные исследования будут завершены и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности (периода повторного испытания), их немедленно представят уполномоченному органу вместе с предлагаемым планом действий.
6. Сравнение действующих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).

| Б.I.в.2. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости первичной упаковки активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующему ему метода испытаний | 1, 2, 5 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| в) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2 | 1, 2, 5 | IA |
| г) добавление или замена параметра спецификации из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |
| Условия | | | |

| |
|---|
| 1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесения изменений II типа), если только оно ранее не рассмотрено и одобрено в качестве меры последующего наблюдения.<br>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства упаковочного материала или при хранении активной фармацевтической субстанции.<br>3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.<br>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.<br>5. Новый метод испытания основан на общих методах анализа, описанных в Фармакопее союза, а при отсутствии в ней – в Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации (например, ВЭЖХ, спектрофотометрия, титриметрия и др.). |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.<br>3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).<br>4. Данные анализа 2 серий упаковочного материала по всем параметрам спецификации.<br>5. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.<br>6. Обоснование со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС нового параметра спецификации и критериев приемлемости. |

| Б.I.в.3. Изменение аналитической методики испытания первичной упаковки активной фармацевтической субстанции | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначительные изменения утвержденной аналитической методики | 1, 2, 3 | 1, 2 | IA |
| б) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) | 1, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| в) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже утверждена | 5 | 1 | IA |
| Условия | | | |

| |
|---|
| 1. Согласно актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).<br>3. Ни один новый метод испытаний не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.<br>4. Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими.<br>5. В отношении параметра спецификации сохраняется аналитическая методика. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации.<br>2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика. |

## Б.I.г) Стабильность

| Б.I.г.1. Изменение периода до повторного испытания (периода хранения) или условий хранения активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее, охватывающий период повторного испытания | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) период повторного испытания (период хранения) | | | |
| 1. Сокращение периода до повторного испытания | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| 4. Увеличение или введение периода повторного испытания (периода хранения), подтвержденного данными естественного хранения | – | 1, 2, 3 | IB |
| б) условия хранения | | | |
| 1. Изменение условий хранения активной фармацевтической субстанции на более строгие | 1 | 1, 2, 3 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3. Изменение условий хранения активной фармацевтической субстанции | – | 1, 2, 3 | IB |
| в) изменение утвержденной программы изучения стабильности | 1, 2 | 1, 4 | IA |
| Условия<br>1. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.<br>2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытуемых параметров, исключению параметра стабильности или снижению частоты испытаний. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. Необходимо представить результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени, проведенных в соответствии с соответствующими руководствами по стабильности не менее чем на 2 (для биологических лекарственных препаратов – 3) опытно-промышленных или промышленных сериях активной фармацевтической субстанции, упакованной с помощью зарегистрированного упаковочного материала, и охватывающих весь предлагаемый период повторного испытания или предлагаемые условия хранения.<br>2. Подтверждение того, что исследования стабильности проведены в соответствии с текущей одобренной программой. Результаты исследования должны подтверждать, что соответствующие одобренные спецификации продолжают соблюдаться.<br>3. Копии утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию или ссылка на соответствующий документ регистрационного досье.<br>4. Обоснование предлагаемых изменений. | | | |
| (*) Примечание | Период повторного испытания не применим к биологическим активным фармацевтическим субстанциям. | | |

## Б.I.д) Проектное поле и протокол пострегистрационных изменений

| Б.I.д.1. Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля активной фармацевтической субстанции, затрагивающее: | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) одну операционную единицу процесса производства активной фармацевтической субстанции, включая соответствующие внутрипроизводственный | – | 1, 2, 3 | II |

| | | | |
|---|---|---|---|
| контроль и (или) аналитические методики | | | |
| б) аналитические методики исходных материалов (промежуточных продуктов) и (или) активной фармацевтической субстанции | – | 1, 2, 3 | II |
| Документация<br>1. Проектное поле разработано на основании актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств и международных научных руководств. Результаты исследований разработки продукта, процесса и аналитической методологии (например, взаимодействие различных параметров, формирующих подлежащее изучению проектное поле, включая оценку рисков и многомерные исследования соответственно), в соответствующих случаях подтверждающие, что достигнуто целостное механистическое понимание показателей качества материалов, параметров процесса и критических показателей качества активной фармацевтической субстанции.<br>2. Описание проектного поля в форме таблицы, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.<br>3. Поправка к соответствующим разделам регистрационного досье. | | | |
| Б.I.д.3. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию, не является следствием непредвиденных ситуаций или несоответствия спецификации в ходе введения изменений, описанных в протоколе, и никак не влияет на утвержденные сведения, включенные в регистрационное досье. | | | |
| Документация<br>1. Обоснование предлагаемого исключения.<br>2. Поправка к соответствующим разделам регистрационного досье. | | | |
| Б.I.д.4. Изменения утвержденного протокола управления изменениями | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| б) незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе | – | 1 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Документация<br>1. Декларация уполномоченного лица производителя, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация что в отношении биологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости. | | | |
| Б.I.д.5. Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных | 1 | 1, 3 | $IA_{НУ}$ |
| б) реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных | – | 1, 2, 3 | IB |
| в) реализация изменения биологического лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| Условия<br>1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями. | | | |
| Документация<br>1. Подтверждение, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и, что результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренные в протоколе. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.<br>2. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.<br>3. Поправка к соответствующему разделу регистрационного досье.<br>4. Копия утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию или ссылка на соответствующий раздел регистрационного досье. | | | |

## Б.II. Лекарственный препарат

### Б.II.а) Внешний вид и состав

| Б.II.а.1. Изменение или добавление надпечатки, оттисков, гравировки или иных знаков, включая замену или добавление чернил, используемых для нанесения таких знаков | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| а) изменения надпечатки, оттисков, гравировки или иных знаков | 1, 2, 3, 4 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменяются (за исключением внешнего вида).<br>2. Все чернила должны соответствовать действующему фармацевтическому законодательству.<br>3. Риски (линии разлома) не предназначены для разделения на равные дозы.<br>4. Знаки лекарственного препарата, используемые для различения дозировок, полностью не удалены. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая подробное графическое или повествовательное описание текущего и нового внешнего вида, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.<br>2. По согласованию с экспертной организацией образцы лекарственного препарата и (или) их визуальное изображение для возможности оценки внешнего вида.<br>3. Результаты соответствующих испытаний по Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования). | | | |
| Б.II.a.2. Изменение формы или размеров лекарственной формы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) таблетки, капсулы, суппозитории и пессарии с немедленным высвобождением | 1, 2, 3, 4 | 1, 4 | IA |
| б) лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением и таблетки с риской, предназначенной для разделения на равные дозы | – | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| Условия<br>1. Профиль растворения лекарственного препарата с новыми лекарственной формой или ее размерами сопоставим с профилем растворения лекарственного препарата со старыми лекарственной формой или ее размерами, если применимо. Для лекарственных растительных препаратов при невозможности проведения испытания ТСКР время распадаемости измененного лекарственного препарата сопоставимо с временем распадаемости неизменного лекарственного препарата. | | | |

| |
|---|
| 2. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменились (за исключением размеров лекарственной формы).<br>3. Качественный и количественный состав и средняя масса не изменились.<br>4. Изменение не затрагивает таблетки с риской, предназначенной для разделения лекарственной формы на равные дозы. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая подробное графическое изображение зарегистрированной и предлагаемой лекарственной формы, а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.<br>2. Сравнительные данные растворения как минимум 1 опытно-промышленной серии с текущими и предлагаемыми размерами (отсутствие значительных различий с точки зрения сопоставимости в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности). В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть приемлемы данные сравнительной распадаемости.<br>3. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности.<br>4. Образцы лекарственного препарата и (или) его визуальное изображение при необходимости по согласованию с экспертной организацией.<br>5. Результаты соответствующих испытаний по Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – результаты испытаний по Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования). |

| | |
|---|---|
| (*) Примечание | Для Б.II.a.2 в любое изменение дозировки лекарственного препарата требует подачи заявления о расширении регистрации, за исключением приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза, в случае, если новая дозировка зарегистрирована в соответствии с законодательством государства-члена только в одном из заявленных в рамках приведения в соответствие государств-членов. |

| Б.II.a.3. Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение состава вкусовых добавок (ароматизаторов) или красителей | | | |
| 1. Добавление, исключение или замена | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10 | 1, 2, 4, 5, 6 | IA |
| 2. Увеличение или уменьшение содержания | 1, 2, 3, 4, 10 | 1, 2, 4 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| б) прочие вспомогательные вещества | | | |
| 1. Любая незначительная коррекция количественного состава вспомогательных веществ лекарственного препарата | 1, 2, 4, 8, 9, 10 | 1, 2, 7 | IA |
| 6. Замена одного вспомогательного вещества сходным вспомогательным веществом с теми же функциональными характеристиками в аналогичном количестве | – | 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 | IB |

Условия

1. Изменения функциональных характеристик лекарственной формы, например, времени распадаемости, профиля растворения, отсутствуют.
2. Незначительную коррекцию состава для поддержания общей массы необходимо осуществлять вспомогательным веществом, составляющим в настоящее время основную часть готовой лекарственной формы.
3. Спецификация лекарственного препарата обновлена в части описания внешнего вида (запаха, вкуса) и, при необходимости, исключено испытание на подлинность.
4. Начаты соответствующие исследования стабильности (с указанием номеров серий); проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности (на момент реализации изменений IA типа и момент уведомления об изменениях IB типа); профиль стабильности схож с утвержденным в настоящее время профилем. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и если результаты на конец срока годности не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.
5. Все новые компоненты должны удовлетворять требованиям нормативных актов Союза, касающихся красителей, используемых в пищевой промышленности, и вкусовых добавок.
6. Ни один новый компонент не предполагает использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности или соответствия действующим требованиям Фармакопеи Союза и (или) других фармакопей согласно Концепции гармонизации по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского применения.

7. В соответствующих случаях изменения не влияют на возможность различения дозировок и не оказывают негативного влияния на вкусовые свойства лекарственных препаратов, предназначенных для детей.
8. Профиль растворения не менее чем 2 опытно-промышленных серий лекарственного препарата с новым и старым составом сопоставим, если применимо (отсутствуют значительные различия с точки зрения сопоставимости профиля растворения в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности). При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости измененного лекарственного препарата сопоставимо с неизмененным временем распадаемости.
9. Изменение не является следствием нарушения стабильности и (или) не должно сказываться на безопасности (возможности различения дозировок).
10. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом.

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая методы испытания на подлинность всех новых красителей (если применимо), а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.
2. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения, что начаты требуемые исследования стабильности (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент реализации изменений в распоряжении заявителя находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности и, что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
3. Результаты исследований стабильности, по значимым параметрам стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение, что указанные исследования будут завершены и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
4. Образцы лекарственного препарата и (или) его визуальное изображение при необходимости по согласованию с экспертной организацией.
5. Либо сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ГЭ на любой новый источник материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ГЭ, ранее проверен уполномоченным органом; и было подтверждено его соответствие действующей статье Фармакопеи Союза или других фармакопей согласно Концепции гармонизации по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского применения. Для каждого такого рода материала необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и

ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных и его использование.
6. В соответствующих случаях данные, подтверждающие то, что новое вспомогательное вещество не влияет на аналитические методики спецификации лекарственного препарата.
7. Необходимо посредством надлежащей фармацевтической разработки (включая вопросы стабильности и противомикробного консервирования, если применимо) представить обоснование смены (выбора) вспомогательных веществ и т.д.
8. Сравнительные данные профиля растворения твердых лекарственных форм не менее чем на 2 опытно-промышленных сериях лекарственного препарата нового и старого составов. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
9. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности.

| Б.II.a.4. Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) твердые лекарственные формы для приема внутрь | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |

Условия
1. Профиль растворения не менее чем 2 опытно-промышленных серий измененного лекарственного препарата сопоставим со старым. При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости измененного лекарственного препарата в сравнении со старым.
2. Оболочка не является ключевым фактором механизма высвобождения.
3. Спецификация лекарственного препарата обновлена лишь в части массы и размеров (если применимо).
4. Начаты соответствующие исследования стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях; в распоряжении заявителя на момент реализации изменений находятся удовлетворительные по меньшей мере 3-месячные данные по стабильности; подтверждение того, что исследования будут завершены. Если результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

Документация
1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Декларация держателя регистрационного удостоверения, что начаты требуемые исследования стабильности (с указанием номеров серий) и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в его распоряжении находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того,

что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу вместе с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.

| Б.II.a.6. Исключение контейнера с растворителем (разбавителем) из упаковки | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | – | 1, 2 | IB |

Документация
1. Обоснование исключения, включая указание на альтернативные способы получения растворителя (разбавителя) в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

| Б.II.a.7. Изменения, являющиеся расширением регистрации по дозировке лекарственного препарата* | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1, 2, 3 | 1, 2, 3 | IB |

Условия
1. Добавляемые или вводимые взамен ранее зарегистрированных дозировки, должны, на момент подачи заявления о приведении в соответствие регистрационного досье, быть зарегистрированы хотя бы в одном из государств-членов.
2. На момент подачи заявления о приведении в соответствие регистрационного досье, в референтном государстве должны быть зарегистрированы наименьшая и наибольшая дозировки, либо дозировка, определенная на основании анализа рисков, в отношении которых проведены соответствующие исследования биоэквивалентности или клинические испытания, результаты которых могут быть экстраполированы на остальные дозировки.
3. Должны быть соблюдены критерии биовейвера для дополнительных дозировок, описанные в Правилах проведения исследований биоэквивалентности.

Документация
1. Копии регистрационных удостоверений, подтверждающих регистрации вновь заявляемых дозировок.
2. Модуль 3 регистрационного досье на каждую новую дозировку в соответствии с требованиями части I приложения № 1 к Правилам регистрации. Возможна модификация существующих разделов с добавлением в них информации о дозировках в соответствующих случаях.
3. Обоснование возможности экстраполяции результатов исследований биоэквивалентности испытаний на новые дозировки, заявленные на биовейвер. В случае биовейвера на основании биофармацевтической классификационной

| | |
|---|---|
| системы условия биовейвера должны быть выполнены в отношении каждой дозировки. | |
| (*) Примечание | Любое изменение дозировки лекарственного препарата требует подачи заявления о расширении регистрации. |

## Б.II.б) Производство

| Б.II.б.1. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) площадка по вторичной упаковке | 1, 2 | 1, 3, 8 | $IA_{НУ}$ |
| б) площадка по первичной упаковке | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 | IA |
| д) площадка, на которой осуществляются любые производственные операции для нестерильных лекарственных препаратов, за исключением выпуска серий, контроля серий, первичной и вторичной упаковки | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 | IB |
| е) площадка, на которой осуществляются любые производственные операции со стерильными лекарственными препаратами, производящимися с использованием асептических методов (исключая биологические лекарственные препараты), за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки | – | 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10 | IB |
| Условия<br>1. Удовлетворительная инспекция в течение последних 3 лет инспектирующими органами государств-членов, или страной, с которой заключено действующее соглашение о взаимном признании сертификатов соответствия правилам надлежащей производственной практики.<br>2. Площадка лицензирована в установленном порядке (для производства рассматриваемой лекарственной формы или лекарственного препарата).<br>3. Рассматриваемый лекарственный препарат не является стерильным. | | | |

| |
|---|
| 4. В соответствующих случаях, например, в отношении суспензий или эмульсий, имеется план валидации процесса производства или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация производства на новой площадке с не менее чем 3 промышленными сериями.<br>5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом. |
| Документация<br>1. Подтверждение того, что предлагаемая площадка лицензирована уполномоченным органом страны местонахождения для производства лекарственной формы или рассматриваемого лекарственного препарата.<br>2. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, соответствующие размер серии и дату производства серий (≥ 3), использованные в валидационном исследовании, и представить данные по валидации или протокол (схему) валидации, подлежащий подаче.<br>3. В заявлении о внесении изменений необходимо четко указать ранее одобренных и предлагаемых производителей.<br>4. Копии утвержденных спецификаций на выпуск и конец срока годности (если применимо).<br>5. Данные анализа 1 промышленной серии и 2 опытно-промышленных серий, имитирующих процесс производства (или 2 промышленные серии) и сравнительные данные (в том числе тест сравнительной кинетики растворения в применимых случаях) с 3 сериями, произведенными на предыдущей производственной площадке. По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям; необходимо сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.<br>6. Соответствующие данные по валидации, включая результаты микроскопии распределения по размерам частиц и их морфологии мягких и жидких лекарственных форм, в которых фармацевтическая субстанция находится в нерастворенном состоянии.<br>7. Если на новой производственной площадке в качестве исходного материала используется активная фармацевтическая субстанция, – декларация уполномоченного лица площадки, ответственного за выпуск серий, что активная фармацевтическая субстанция произведена в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики для исходных материалов.<br>8. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>9. Если производственная площадка и площадка, на которой осуществляется первичная упаковка, различаются, необходимо описать и валидировать условия транспортировки и хранения нерасфасованного препарата (bulk).<br>10. Действующий документ, подтверждающий соответствие требованиям надлежащей производственной практики Союза, производственной площадки (производственных площадок), осуществляющей производство готовой лекарственной формы. |

| | |
|---|---|
| Примечания: | Декларации уполномоченного лица, затрагивающие активную фармацевтическую субстанцию<br>Владельцы лицензий на производство обязаны в качестве исходных материалов использовать исключительно активные фармацевтические субстанции, произведенные в соответствии с |

| | |
|---|---|
| | Правилами надлежащей производственной практики, поэтому каждый владелец лицензии на производство лекарственной формы обязан продекларировать, что он в качестве исходного материала использует активную фармацевтическую субстанцию, произведенную в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики. Кроме того, поскольку уполномоченное лицо, ответственное за выпуск серии, берет на себя общую ответственность за каждую серию, если площадка, выпускающая серию, отличается от производителя лекарственной формы, уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, должно представить дополнительную декларацию.<br>Во многих случаях вовлечен лишь один владелец лицензии на производство, поэтому потребуется лишь одна декларация. Однако, если вовлечены несколько владельцев лицензий на производство, вместо подачи нескольких деклараций допускается подать одну декларацию, подписанную одним уполномоченным лицом. Это допустимо при условии того, что:<br>в декларации четко указано, что она подписана от лица всех вовлеченных уполномоченных лиц;<br>договоренности скреплены техническим соглашением, описанным в главе 7 Правил надлежащей производственной практики, и уполномоченное лицо, подающее декларацию, указано в таком соглашении как берущее на себя обязательство по соответствию производителя (производителей) активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики. Примечание: указанные соглашения являются предметом инспекции уполномоченных органов. |

| Б.II.б.2. Изменение производителя по контролю качества лекарственного препарата и выпуску серий лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) замена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль качества (испытание) серий | 1, 2, 3 | 3, 4 | IA |
| в) замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий | | | |
| 1. За исключением контроля качества (испытания) серий | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| 2. Включая контроль качества (испытание) серий | 1, 2 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |

| |
|---|
| Условия<br>1. Площадка лицензирована в установленном порядке уполномоченным органом страны производства.<br>2. Лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом.<br>3. Трансфер аналитических методик на новую испытательную лабораторию произведен успешно. |
| Документация<br>1. В сопроводительном письме и форме заявления о внесении изменений необходимо четко указать ранее одобренных и предлагаемых производителей.<br>2. Декларация уполномоченного лица, ответственного за выпуск серии, в которой указывается, что производитель (производители) активной фармацевтической субстанции, указанной в регистрационном досье, работает в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики для исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.II.б.1).<br>3. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая информацию о лекарственном препарате и, при необходимости, данные по валидации (верификации) аналитических методик, перенесенных со старой на новую площадку, согласно актам органов Союза в сфере трансфера технологий и аналитических методик.<br>4. Действующий документ, подтверждающий соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики, производственной площадки (площадок), осуществляющей производство готовой лекарственной формы и выпускающий контроль качества лекарственного препарата. |

| Б.II.б.3. Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначимые изменения процесса производства | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 | 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 | IA |
| е) несущественное изменение процесса производства водной суспензии для приема внутрь и других специализированных лекарственных форм | – | 1, 2, 4, 6, 7, 8 | IB |

| |
|---|
| Условия<br>1. Изменения качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствуют.<br>2. Изменение касается:<br>твердой лекарственной формы с немедленным высвобождением для приема внутрь или наружного применения;<br>жидких лекарственных форм в виде раствора, мягких лекарственных форм, суппозиториев, которые не относятся к специализированным лекарственным формам, производимым нестандартными процессами в соответствии с актами |

| |
|---|
| органов Союза в сфере обращения лекарственных средств. При этом изменение относится к параметрам процесса производства, которые считаются не влияющими на качество лекарственного препарата (независимо от вида лекарственного препарата и (или) лекарственной формы), и рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим или лекарственным растительным препаратом.<br>3. Принцип производства, включая отдельные его этапы, не изменяется, например, обработка промежуточных продуктов, отсутствуют изменения каких-либо растворителей, используемых в процессе производства.<br>4. Зарегистрированный в настоящее время процесс производства подвергается процессам внутрипроизводственного контроля и изменение процессов такого контроля (расширение или исключение критериев приемлемости) не требуется.<br>5. Спецификации лекарственного препарата или промежуточных продуктов не изменяются.<br>6. По результатам нового процесса должен образовываться идентичный лекарственный препарат с точки зрения всех аспектов качества, безопасности и эффективности.<br>7. Согласно соответствующим документам Союза начаты соответствующие исследования стабильности не менее чем на 1 опытной или промышленной серии; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.<br>8. Вторичная упаковка не является функциональной для обеспечения стабильности, или по значимым свойствам по меньшей мере эквивалентна одобренной. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. В отношении мягких и жидких лекарственных форм, в которых активная фармацевтическая субстанция находится в нерастворенном состоянии: надлежащая валидация изменения, включая микроскопию частиц в целях проверки видимых изменений морфологии; сравнительные данные о распределении по размеру частиц (дисперсности), полученные надлежащим способом.<br>3. В отношении твердых лекарственных форм: данные профиля растворения 1 репрезентативной промышленной серии и сравнительные данные 3 последних серий, произведенных с помощью предыдущего процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям или сообщить, если результаты не укладываются в спецификацию и предложить план действий. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.<br>4. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности Союза. |

5. При изменении параметра (параметров) процесса, которые считаются не оказывающими влияние на качество лекарственного препарата, декларация, что это достигнуто в ходе ранее проведенной одобренной оценки рисков.
6. Копии спецификаций на выпуск и конец срока годности (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму).
7. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 1 серии, произведенной с помощью одобренного и предлагаемого процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям; следует сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.
8. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения, что начаты соответствующие исследования стабильности (с указанием номеров серий) и изучены необходимые параметры стабильности по меньшей мере на 1 опытно-промышленной или промышленной серии и на момент уведомления в распоряжении заявителя находились удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности; и профиль стабильности аналогичен текущей зарегистрированной ситуации. Представлено подтверждение того, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

| Б.II.б.4. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) увеличение вплоть до 10 раз по сравнению с одобренным | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | 1, 4 | IA |
| б) уменьшение размера серии до 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 4 | IA |
| д) увеличение более 10 раз по сравнению с одобренным размером серии лекарственных форм с немедленным высвобождением (для приема внутрь) | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| е) масштаб производства биологического лекарственного препарата увеличился (уменьшился) без изменения процесса производства (например, дублирование линии) | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| Условия | | | |

| |
|---|
| 1. Изменение не влияет на воспроизводимость и (или) постоянство качества лекарственного препарата.<br>2. Изменение затрагивает стандартные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением или нестерильные жидкие лекарственные формы.<br>3. Любые изменения методов производства и (или) методов внутрипроизводственных контролей необходимы лишь для изменения размера серии, например, использование оборудования другого размера.<br>4. Имеется схема валидации или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация производства не менее чем на 3 промышленных сериях с новым размером в соответствии с применимыми требованиями.<br>5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим лекарственным препаратом.<br>6. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.<br>7. Размер серии укладывается в 10-кратный диапазон, предусмотренный при регистрации, или после последующего изменения, не являвшегося изменением IA типа. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 1 промышленной серии, произведенной в зарегистрированном и предлагаемом размерах (в том числе тест сравнительной кинетики растворения в применимых случаях). По запросу необходимо представить данные по следующим 2 полным промышленным сериям; держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.<br>3. Копии одобренных спецификаций на выпуск и конец срока годности (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму).<br>4. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий с новым размером серии с датой их производства ($\geq$ 3), использованных в валидационном исследовании, или представить протокол (схему) валидации.<br>5. Необходимо представить результаты валидации.<br>6. Результаты исследований стабильности по значимым параметрам стабильности по меньшей мере на 1 опытной или промышленной серии, охватывающей по меньшей мере 3 месяца; подтверждение того, что такие исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. В отношении биологических лекарственных средств: декларация, что оценка сопоставимости не требуется. |

| Б.II.б.5. Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, использующихся при | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| производстве лекарственного препарата | | | |
| а) ужесточение внутрипроизводственных критериев приемлемости | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление новых испытаний или критериев приемлемости | 1, 2, 5, 6 | 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 | IA |
| в) исключение несущественного внутрипроизводственного испытания | 1, 2, 7 | 1, 2, 6 | IA |
| е) добавление или замена внутрипроизводственного испытания из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 | IB |

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации или внесения изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая неквалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Метод анализа не изменился, а методика анализа не изменилась или изменилась незначительно (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки).
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Внутрипроизводственное испытание не затрагивает контроль критического параметра, например:
   количественное определение;
   примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве);
   любую критическую физическую характеристику (размер частиц, насыпную плотностью до и после уплотнения и т. д.);
   испытание на подлинность (в отсутствие подходящего альтернативного контроля);
   микробиологический контроль (если только он не требуется в отношении определенной лекарственной формы).

| |
|---|
| 8. В соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>9. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний, критериев приемлемости или сравнительная таблица изменений аналитической методики.<br>3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях), с подтверждением (если применимо) что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – 3 серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.<br>5. В соответствующих случаях сравнительные данные профиля растворения лекарственного препарата не менее чем на 1 опытно-промышленной серии, произведенной с использованием текущих и новых внутрипроизводственных испытаний.<br>6. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.<br>7. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что внутрипроизводственное испытание является несущественным или устарело.<br>8. Обоснование нового внутрипроизводственного испытания и критериев приемлемости. |

## Б.II.в) Контроль качества вспомогательных веществ

| Б.II.в.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости вспомогательного вещества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление в спецификацию нового параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний | 1, 2, 5, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 6, 8 | IA |
| в) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2 | 1, 2, 7 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| е) добавление или замена (исключая биологический лекарственный препарат) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4,5, 6, 8 | IB |
| ж) если на вспомогательное вещество отсутствует статья Фармакопеи Союза или статьи фармакопеи государства-члена, изменение собственных данных спецификации на спецификацию фармакопеи согласно Концепции гармонизации, а при отсутствии в ней – на спецификацию фармакопеи, не входящей в Концепцию гармонизации | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 | IB |

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Изменение не касается генотоксичной примеси.
8. Параметр спецификации не затрагивает контроль критического параметра, например:
   примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве);
   любую критическую физическую характеристику (размер частиц, насыпную плотностью до и после уплотнения и др.);
   испытание на подлинность (в отсутствие подходящего альтернативного контроля);
   микробиологический контроль (если только он не требуется в отношении определенной лекарственной формы).

Документация
1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа 2 промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – 3 серий) вспомогательного вещества по всем параметрам спецификации.
5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата по меньшей мере 1 опытно-промышленной серии, содержащей вспомогательное вещество, соответствующего текущей и предлагаемой спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
6. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности.
7. Обоснование (оценка рисков) подтверждающее, что параметр является несущественным или устарел.
8. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

| Б.II.в.2. Изменение аналитической методики для вспомогательного вещества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначимые изменения одобренной аналитической методики | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена | 5 | 1 | IA |
| г) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) | – | 1, 2 | IB |

Условия
1. Согласно соответствующим документам, проведены необходимые валидационные исследования, подтверждающие то, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.
2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.
3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).
4. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
5. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).<br>2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Данное требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика. | | | |
| Б.II.в.3. Изменение источника получения вспомогательного вещества или реактива с риском ГЭ | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) из материала с риском ГЭ на материал растительного или синтетического происхождения | | | |
| 1. Для вспомогательных веществ или реактивов, не используемых в производстве биологической активной фармацевтической субстанции или биологического лекарственного препарата | 1 | 1 | IA |
| 2. Для вспомогательных веществ или реактивов, используемых в производстве биологической активной фармацевтической субстанции или биологического лекарственного препарата | – | 1, 2 | IB |
| Условия<br>1. Спецификации на выпуск и конец срока годности вспомогательного вещества и лекарственного препарата не изменяются.<br>2. Необходимо обеспечить соблюдение условий по минимизации риска контаминации ГЭ, указанных в актах органов Союза в сфере обращения лекарственных средств. | | | |
| Документация<br>1. Подтверждение производителя или держателя разрешительного документа на используемый материал, что он полностью растительного или синтетического происхождения.<br>2. Исследование эквивалентности материалов и влияние на производство готового материала и влияние на характеристики (например, характеристики растворения) лекарственного препарата. | | | |

| Б.II.в.4. Изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества (если описан в регистрационном досье) или нового вспомогательного вещества | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) несущественное изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества или нового вспомогательного вещества | 1, 2 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| Условия<br>1. Способ синтеза и спецификации идентичны и отсутствуют качественные и количественные изменения профиля примесей (исключая остаточные растворители, при условии того, что их контроль осуществляется в соответствии с предельным содержанием, указанным в актах органов Союза в сфере обращения лекарственных средств) или физико-химических свойств.<br>2. Вспомогательное вещество не является адъювантом.<br>3. Должен остаться как минимум один производственный процесс, одобренный ранее.<br>4. Исключение не должно быть связано с критическими недостатками производства. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 2 серий (по меньшей мере опытно-промышленных) вспомогательного вещества, произведенных с помощью старого и нового процессов.<br>3. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата по меньшей мере 2 серий (по меньшей мере опытно-промышленных). В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.<br>4. Копия одобренной и новой (если применимо) спецификаций вспомогательного вещества.<br>5. Подтверждение заявителя, что исключение не связано с критическими недостатками производства | | | |

## Б.II.г) Контроль качества лекарственного препарата

| Б.II.г.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| б) ужесточение критериев приемлемости иммунологического лекарственного препарата или препаратов, полученных из плазмы человека, серии которых подлежат выпуску в обращение официальным контрольным органом государства-члена | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IAну |
| г) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2, 7 | 1, 2, 4 | IA |
| з) обновление досье, в том числе нормативного документа по качеству, с целью соответствия положениям обновленной общей статьи Фармакопеи Союза или (в случае регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене) фармакопеи государства-члена (включая актуализацию ссылок) на лекарственный препарат* | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 1, 2 | IAну |
| и) введение испытания согласно статье Фармакопеи Союза 2.1.9.14 «Однородность дозированных единиц» вместо ранее одобренного зарегистрированного метода или испытания согласно статье 2.1.9.5 «Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата» | 1, 2, 8 | 1, 2, 3 | IA |
| Условия<br>1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).<br>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства (например, новой неквалифицированной примеси, | | | |

| | |
|---|---|
| изменения пределов содержания суммы примесей) или испытаний лекарственного препарата.<br>3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.<br>4. Методика остается без изменений или изменения являются незначительными.<br>5. Изменение не затрагивает какие-либо примеси (включая генотоксичные) или растворение.<br>6. Изменение затрагивает обновление критериев приемлемости микробиологических контролей в целях соответствия действующей Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в Фармакопее государства-члена или при отсутствии в указанных фармакопеях – иной фармакопее согласно Концепции гармонизации, а текущие зарегистрированные критерии приемлемости микробиологических контролей не включают какие-либо дополнительные контроли, включенные в спецификацию, помимо фармакопейных требований в отношении определенной лекарственной формы.<br>7. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например:<br>количественное определение;<br>примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве лекарственного препарата);<br>любую критическую физическую характеристику (устойчивость таблеток к раздавливанию и истираемость таблеток, не покрытых оболочкой, размеры, и др.);<br>любой запрос на пропуск испытания.<br>8. Предлагаемый контроль полностью соответствует таблице 2.1.9.14.-1 статьи Фармакопеи Союза «Однородность дозированных единиц» и не включает в себя альтернативные предложения испытаний однородности с использованием расчетно-массового способа вместо способа прямого определения, если последний указан в вышеуказанной таблице. | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.<br>3. Данные анализа 2 промышленных серий (при отсутствии должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – 3 серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.<br>4. Обоснование (оценка рисков), подтверждающее, что параметр является незначимым.<br>5. Обоснование (оценка рисков), подтверждающее, что частота испытаний по параметру может быть изменена. | |
| (*) Примечание | Если в регистрационном досье и (или) нормативном документе по качеству зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание (действующее издание в соответствии с законодательством государства-члена)» отсутствует необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена (в случае регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене). В связи с этим такое изменение применяется при отсутствии упоминания обновленной фармакопейной статьи в |

| | |
|---|---|
| | регистрационном досье и (или) нормативном документе по качеству, а изменение осуществляется в целях включения упоминания обновленной версии. |

| Б.II.г.2. Изменение аналитической методики лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначительные изменения утвержденной аналитической методики | 1, 2, 3 | 1 | IB |
| б) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена | 3 | 1 | IA |
| д) обновление аналитической методики в целях соответствия обновленной общей статьей Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена (при регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене) | 1, 2, 3, 4 | 1 | IA |
| е) в целях отражения соответствия Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена (при регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене) и исключения упоминания устаревшей собственной аналитической методики и ее номера* | 1, 2, 3, 4 | 1 | IA |

Условия

1. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.
2. Отсутствуют существенные изменения, влияющие на воспроизводимость аналитической методики.
3. Метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
4. Зарегистрированная аналитическая методика уже ссылается на общую статью Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена (при регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене), а любые изменения

| | |
|---|---|
| являются незначимыми и требуют технического обновления регистрационного досье. | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание аналитической методики, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо). | |
| (*) Примечание | Если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание (действующее издание в соответствии с законодательством государства-члена)», необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена отсутствует. |

## Б.II.д) Система упаковки (укупорки)

| Б.II.д.1. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) качественный и (или) количественный состав материала системы упаковки (укупорки) первичной упаковки | | | |
| 1. Твердые лекарственные формы | 1, 2, 3 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| 2. Мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы | – | 1, 2, 3, 5, 6 | IB |
| б) изменение вида первичной упаковки или добавление нового вида первичной упаковки | | | |
| 1. Твердые, мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы | – | 1, 2, 3, 5, 6, 7 | IB |
| 3. Исключение вида первичной упаковки, которое не приводит к полному исключению дозировки или лекарственной формы | 4 | 1, 8 | IA |

Условия

1. Изменение затрагивает только один и тот же вид упаковки (например, блистер на блистер).
2. По значимым свойствам предлагаемый упаковочный материал должен быть по меньшей мере эквивалентным одобренному.
3. Начаты соответствующие исследования стабильности и заявителем на момент введения изменений проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности. Однако, если предлагаемая упаковка более устойчива по сравнению с одобренной, то 3-месячные данные по стабильности не требуются. Исследования должны быть завершены, если их результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
4. Оставшаяся форма (формы) выпуска лекарственного препарата должна быть достаточна для выполнения рекомендаций по дозированию и продолжительности лечения, указанных в общей характеристике лекарственного препарата.

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для $O_2$, $CO_2$, влаги и т.д.).
3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты лекарственного препарата не переходят в упаковку), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или актам органов Союза по безопасности материалов контактирующих с пищевой продукцией.
4. Декларация держателя регистрационного удостоверения, что начаты требуемые исследования стабильности (с указанием номеров серий) и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в распоряжении заявителя находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
5. Результаты исследований стабильности по значимым параметрам стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение того, что указанные исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6. Сравнение текущих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).<br>7. При необходимости фото и (или) схематический рисунок новой системы упаковки (укупорки).<br>8. Декларация держателя регистрационного удостоверения, что оставшийся размер (размеры) упаковки соответствует режиму дозирования и продолжительности лечения и достаточны для выполнения рекомендаций по дозированию, приведенных в общей характеристике лекарственного препарата. | | | |
| Примечание | Для Б.II.Д.1.б) – если изменение приводит к образованию новой лекарственной формы, то такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации. | | |
| Б.II.д.2. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости первичной упаковки лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) ужесточение критериев приемлемости спецификации | 1, 2, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| б) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующей ему аналитической методики | 1, 2, 5 | 1, 2, 3, 4, 6 | IA |
| в) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра) | 1, 2 | 1, 2, 5 | IA |
| г) добавление или замена параметра спецификации из соображений безопасности или качества | – | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |
| д) расширение критериев приемлемости для параметра «общая толщина» блистерной фольги (покрывной алюминиевой фольги) первичной упаковки твердых лекарственных форм, вызванное разницей в количестве наносимого материала грунтовки | 6, 7 | 1, 2, 4, 5, 6, 7 | IA |

Условия
1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Новая методика испытания основана на общих методах анализа, описанных в Фармакопее Союза или Фармакопее государства-члена (в случае регистрации лекарственного препарата в одном государстве-члене) (например, ВЭЖХ, спектрофотометрия, титриметрия и пр.).
6. Материал грунтовки не изменяется.
7. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств не менее чем 2 опытно-промышленных или промышленных серий. Эти исследования должны быть завершены, а данные немедленно представлены уполномоченным органам, если они выходят за пределы спецификаций или потенциально выйдут за пределы спецификаций в конце одобренного срока годности.

Документация
1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа 2 серий упаковочного материала по всем параметрам (показателям) спецификации.
5. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что параметр является незначимым.
6. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.
7. Подтверждение начала соответствующих исследований стабильности в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств не менее чем 2 опытно-промышленных или промышленных серий.

| Б.II.д.3. Изменение аналитической методики для первичной упаковки лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) незначимые изменения одобренной аналитической методики | 1, 2, 3 | 1, 2 | IA |
| б) прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление) | 1, 3, 4 | 1, 2 | IA |
| в) исключение аналитической методики, | 5 | 1 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| если альтернативная ей методика уже одобрена | | | |
| Условия<br>1. Согласно соответствующим актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, проведена необходимая валидация, подтверждающая, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.<br>2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другая колонка или метод).<br>3. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методике или стандартной методике, используемой по-новому.<br>4. Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими.<br>5. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика. | | | |
| Б.II.д.4. Изменение формы или размеров системы упаковки (укупорки) первичной упаковки | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) нестерильные лекарственные препараты | 1, 2, 3 | 1, 2, 4 | IA |
| в) стерильные лекарственные препараты | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| Условия<br>1. Качественный и количественный состав материала первичной упаковки не изменился.<br>2. Изменение не затрагивает ключевые показатели качества упаковочного материала, которые могут повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.<br>3. При изменении свободного пространства или изменении отношения поверхности к объему начаты соответствующие исследования стабильности; проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных (для биологических лекарственных препаратов – 3 сериях) или промышленных сериях; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности (для биологических лекарственных препаратов – 6-месячного). Подтверждение того, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного | | | |

| |
|---|
| удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая описание, подробный чертеж и состав материала первичной упаковки или укупорки, а также пересмотр информации о лекарственном препарате.<br>2. При необходимости фото и (или) схематический рисунок новой упаковки (укупорки)<br>3. Проведены повторные валидационные исследования стерильных препаратов, подвергающихся финишной стерилизации. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, использованных в валидационных исследованиях. |
| 4. При изменении свободного пространства или отношения поверхности к объему декларация держателя регистрационного удостоверения, что начаты требуемые исследования стабильности (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент реализации уведомления об изменении IA типа и подачи уведомления об изменении IB типа в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты изучения стабильности; и что имеющиеся данные не указывают на какие-либо проблемы. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и, если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, держатель регистрационного удостоверения обязан сообщить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. |

| Б.II.д.5. Изменение формы выпуска лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение количества единиц лекарственной формы (например, таблеток, ампул и др.) в упаковке | | | |
| 1. Изменение укладывается в одобренный диапазон количества лекарственной формы (числа доз) в упаковке | 1, 2 | 1, 3 | IAну |
| 2. Изменение не укладывается в одобренный диапазон количества лекарственной формы (числа доз) в упаковке | | 1, 2, 3 | IB |
| б) исключение форм выпуска | 3 | 1, 2 | IAну |
| г) изменение номинальной массы (номинального | – | 1, 2, 3 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| объема) непарентеральных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) лекарственных препаратов | | | |
| Условия<br>1. Новый размер упаковки должен соответствовать режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.<br>2. Материал первичной упаковки не изменяется.<br>3. Оставшиеся формы выпуска позволяют выполнить рекомендации по дозированию и длительности лечения, указанные в общей характеристике лекарственного препарата. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате.<br>2. Обоснование, что новые (остающиеся) размеры упаковок соответствуют режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.<br>3. Декларация, что если ожидается влияние на стабильность, согласно актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств будут начаты исследования стабильности. Данные необходимо представить (с предлагаемым планом действий), в случае если они не укладываются в спецификации. | | | |
| Примечание | Для Б.II.д.5.в и Б.II.д.5.г – если изменение приводит к изменению дозировки лекарственного препарата, то такое изменение требует подачи заявления о расширении. | | |
| Б.II.д.6. Изменение какой-либо составляющей упаковки (упаковочного материала), непосредственно не соприкасающейся с лекарственным препаратом (например, цвет съемных колпачков, цветные кодовые кольца на ампулах, изменение колпачка, защищающего иглу (использование другого пластика), изменение дизайна (цвета) макетов промежуточной или вторичной упаковки, нанесение штрих кода (2D, 3D), нанесение шрифта Брайля) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) изменение, затрагивающее информацию о лекарственном препарате, указанную | 1 | 1 | $IA_{НУ}$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| в пункте 1.6.1 приложения № 19 к Правилам регистрации | | | |
| б) изменение, не затрагивающее информацию о лекарственном препарате, указанную в пункте 1.6.1 приложения № 19 к Правилам регистрации | 1 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Изменение не затрагивает части упаковочного материала, которые могут повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате. | | | |
| Б.II.д.7. Изменение производителя компонентов системы упаковки (укупорки) первичной упаковки или дополнительной продукции (в том числе устройства, комплектующего средства), (если указано в регистрационном досье) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) исключение производителя | 1 | 1 | IA |
| б) замена или добавление производителя | 1, 2, 3, 4 | 1, 2, 3 | IA |
| Условия<br>1. Исключение компонента упаковки или изделия не происходит.<br>2. Качественный и (или) количественный состав материалов компонентов системы упаковки (укупорки) первичной упаковки или дополнительной продукции (в том числе устройства, комплектующего средства) и спецификации эскиза не изменяются.<br>3. Спецификации и методы контроля качества по меньшей мере эквивалентны.<br>4. Метод стерилизации и ее условия не изменяются (если применимо).<br>5. Изменение производителя компонента системы упаковки (укупорки) первичной упаковки или дополнительной продукции (в том числе устройства, комплектующего средства) не происходит. | | | |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>2. Документы и сведения о медицинском изделии, прилагаемые к лекарственному препарату, в соответствии с пунктом 187 Правил регистрации.<br>3. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций (если применимо). | | | |

| | |
|---|---|
| (*) Примечание | При необходимости данная информация подлежит удалению из регистрационного досье лекарственного препарата. |

## Б.II.e) Стабильность

| Б.II.e.1. Изменение срока годности или условий хранения лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) сокращение срока годности лекарственного препарата | | | |
| 1. Упакованного во вторичную упаковку | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| 2. После первого вскрытия | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| 3. После разведения или восстановления | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| б) увеличение срока годности лекарственного препарата | | | |
| 1. Упакованного во вторичную упаковку (подтвержденное данными в реальном времени) | – | 1, 2, 3 | IB |
| 2. После первого вскрытия (подтвержденное данными в реальном времени) | – | 1, 2, 3 | IB |
| 3. После разведения или восстановления (подтвержденное данными в реальном времени) | – | 1, 2, 3 | IB |
| 5. Увеличение срока хранения биологического лекарственного препарата в соответствии с одобренной программой изучения стабильности | – | 1, 2, 3 | IB |
| г) изменение условий хранения лекарственного препарата или лекарственного препарата после разведения (восстановления) | – | 1, 2, 3 | IB |
| д) изменение одобренной программы изучения стабильности | 1, 2 | 1, 4 | IA |

| |
|---|
| Условия<br>1. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.<br>2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытуемых параметров, исключению параметра стабильности, или снижению частоты испытаний. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. Она должна содержать результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени (охватывающих весь срок годности), проведенных в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств по меньшей мере на 2 опытно-промышленных сериях[1] лекарственного препарата, упакованного с помощью зарегистрированного упаковочного материала и (или) соответственно после первого вскрытия или разведения. В соответствующих случаях необходимо представить результаты микробиологических испытаний.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.<br>3. Копии утвержденных спецификаций на конец срока годности и, если применимо, спецификации после разведения (восстановления) или после первого вскрытия (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму).<br>4. Обоснование предлагаемых изменений. |

| | |
|---|---|
| (*) Примечание | В отношении биологического лекарственного препарата экстраполяция неприменима. |
| [1] | При наличии обязательства проверить срок годности на промышленных сериях допустимы опытно-промышленные серии. |

## Б.II.ж) Проектное поле и протокол пострегистрационных изменений

| Б.II.ж.3. Исключение утвержденного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат, не является следствием непредвиденных ситуаций или несоответствия спецификации в ходе введения изменений, описанных в протоколе, и никак не влияет на утвержденные сведения, включенные в регистрационное досье. | | | |
| Документация<br>1. Обоснование предлагаемого исключения.<br>2. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье. | | | |

| Б.II.ж.4. Изменения утвержденного протокола управления изменениями | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| б) незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе | – | 1 | IB |
| Документация<br>1. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, подтверждение, что в отношении биологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости. | | | |
| Б.II.ж.5. Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных | 1 | 1, 2, 4 | $IA_{НУ}$ |
| б) реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| в) реализация изменения биологического лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4, 5 | IB |
| Условия<br>1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями, требующее немедленного уведомления после его реализации. | | | |
| Документация<br>1. Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.<br>2. Подтверждение держателя регистрационного удостоверения, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и что результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренные в протоколе. Помимо этого, подтверждение того, что в отношении биологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.<br>3. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.<br>4. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.<br>5. Копия утвержденных спецификаций на лекарственный препарат (в виде ссылки на соответствующий документ в последовательности досье или приложения к сопроводительному письму). | | | |

## Б.II.з) Безопасность в отношении посторонних агентов

| Б.II.з.1. Обновление информации «Оценка безопасности лекарственных препаратов относительно наличия посторонних агентов» (раздел 3.2.A.2 регистрационного досье) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| б) замена устаревших исследований, затрагивающих производственные этапы и посторонние агенты, ранее включенные в регистрационное досье | | | |
| 2. Без изменения оценки рисков | – | 1, 2, 3 | IB |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая введение новых исследований, направленных на изучение способности производственных этапов инактивировать (элиминировать) посторонние агенты.<br>2. Обоснование того, что исследования не изменяют оценку рисков.<br>3. Поправка к информации о лекарственном препарате (если применимо). | | | |

## Б.III. Сертификат соответствия Европейской Фармакопее (CEP) (при наличии), и (или) ГЭ, и (или) изменения активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ в целях соответствия Фармакопее Союза, фармакопее государства-члена или другим фармакопеям согласно Концепции гармонизации

| Б.III.1. Подача нового или обновленного сертификата соответствия Европейской Фармакопее или исключение сертификата соответствия Европейской Фармакопее на:<br>фармацевтическую субстанцию;<br>исходный материал (реактив, промежуточный продукт), используемый в процесс производства фармацевтической субстанции;<br>вспомогательное вещество | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) сертификат соответствия Европейской Фармакопее | | | |
| 1. Новый сертификат от ранее одобренного производителя | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 | 1, 2, 3, 4, 5 | $IA_{НУ}$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 2. Обновленный сертификат от ранее одобренного производителя | 1, 2, 3, 4, 6 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 3. Новый сертификат от нового производителя (замена или добавление) | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 | 1, 2, 3, 4, 5 | $IA_{НУ}$ |
| 4. Исключение сертификатов (если к материалу прилагались несколько сертификатов) | 8 | 3 | IA |
| 5. Новый сертификат на нестерильную активную фармацевтическую субстанцию, подлежащую использованию в стерильном лекарственном препарате, при использовании воды на последнем этапе синтеза, а в отношении материала не заявлено отсутствие в нем эндотоксинов | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | IB |
| б) сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ГЭ на активную фармацевтическую субстанцию (исходный материал (реактив, промежуточный продукт), вспомогательное вещество) | | | |
| 1. Новый сертификат на активную фармацевтическую субстанцию от нового или ранее одобренного производителя | 3, 5, 9 | 1, 2, 3, 4, 5 | $IA_{НУ}$ |
| 2. Новый сертификат на фармацевтическую субстанцию (исходный материал, реактив, промежуточный продукт, вспомогательное вещество) от нового или ранее одобренного производителя | 3, 6, 7 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 3. Обновленный сертификат от ранее одобренного производителя | 7 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| 4. Исключение сертификатов (если к материалу прилагались несколько сертификатов) | 8 | 3 | IA |

Условия

1. Спецификации на выпуск и на конец срока годности лекарственного препарата не изменяются.
2. Неизмененные (исключая ужесточение) дополнительные (к Европейской Фармакопее) спецификации на примеси (исключая остаточные растворители, при условии их соответствия требованиям руководств Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения) продукт-специфичные требования (например, профили размеров частиц, полиморфные формы), если применимо.
3. Процесс производства активной фармацевтической субстанции, исходного материала (реактива, промежуточного продукта) не включает использование материалов человеческого или животного происхождения, для которых требуется проанализировать данные о вирусной безопасности.
4. Исключительно для активной фармацевтической субстанции: она будет испытана непосредственно перед использованием, если период повторного испытания не включен в сертификат соответствия Европейской Фармакопее или данные, обосновывающие период повторного испытания, уже не включены в досье.
5. Активная фармацевтическая субстанция (исходный материал (реактив, промежуточный продукт), вспомогательное вещество) нестерильны.
6. Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагирующий растворитель и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.
7. Если в составе лекарственного препарата для парентерального введения используется желатин, произведенный из костей, его производство должно осуществляться исключительно в соответствии с требованиями страны производителя.
8. В регистрационном досье остается по меньшей мере один производитель этой субстанции.
9. Если активная фармацевтическая субстанция нестерильна, но будет использоваться в составе стерильного лекарственного препарата, тогда, в соответствии с CEP, на последнем этапе синтеза нельзя использовать воду или, если такое происходит, необходимо обеспечить отсутствие бактериальных эндотоксинов в активной фармацевтической субстанции.

Документация

1. Копия действующего (обновленного) сертификата соответствия Европейской Фармакопее.
2. При добавлении производственной площадки – в заявлении о внесении изменений, а также дополнительно в сопроводительном письме, необходимо четко обозначить текущих и предлагаемых производителей.
3. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье
4. Если применимо, документ, содержащий сведения о всех материалах, входящих в сферу применения статьи Фармакопеи Союза или Европейской Фармакопеи по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения, включая используемые в производстве активные фармацевтической субстанции (вспомогательного вещества). Для каждого такого рода материала необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных и его использование.

| |
|---|
| 5. В отношении активной фармацевтической субстанции: декларация уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении, использующего активную фармацевтическую субстанцию в качестве исходного материала, и уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении в качестве ответственного за выпуск серий. В декларациях необходимо указать, что производитель активной фармацевтической субстанции, указанный в заявлении, осуществляет свою деятельность в соответствии с Правилами производственной практики в отношении исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.II.б.1). Если затрагиваются какие-либо обновления сертификатов на активные фармацевтические субстанции и промежуточные продукты, от производителей промежуточных продуктов также требуется декларация уполномоченного лица; декларация уполномоченного лица нужна, только если по сравнению с ранее зарегистрированной версией сертификата имеется изменение действующих, включенных в перечень производственных площадок.<br>6. Надлежащее подтверждение, свидетельствующее о соответствии воды, используемой на последнем этапе синтеза активной фармацевтической субстанции, соответствующим требованиям качества для воды для фармацевтического применения. |

| Б.III.2. Изменения активной фармацевтической субстанции и вспомогательного вещества в целях соответствия Фармакопее Союза, фармакопее государства-члена или другим фармакопеям согласно Концепции гармонизации | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение спецификации (спецификаций) ранее нефармакопейной субстанции в целях соответствия Фармакопее Союза или фармакопее государства-члена | | | |
| 1. Активной фармацевтической субстанции | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | $IA_{НУ}$ |
| 2. Изменение исходного материала для вспомогательного вещества или активной фармацевтической субстанции | 1, 2, 4 | 1, 2, 3, 4 | IA |
| б) изменения в целях соответствия обновленной соответствующей статье Фармакопеи Союза, фармакопее государства-члена или других фармакопей согласно Концепции гармонизации | 1, 2, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| в) изменение спецификаций с фармакопеи государства-члена на Фармакопею Союза | 1, 4, 5 | 1, 2, 3, 4 | IA |

Условия

1. Изменение осуществляется исключительно в целях полного соответствия фармакопее. Все испытания в спецификации должны соответствовать фармакопейному стандарту после изменения, за исключением любых дополнительных вспомогательных испытаний
2. Дополнительные к фармакопее спецификации на продукт-специфичные свойства не изменяются (например, профили размеров частиц, полиморфная форма или, к примеру, биологические методики, агрегаты).
3. Значимые изменения качественного и количественного профилей примесей отсутствуют (за исключением ужесточения спецификаций).
4. Дополнительная валидация новой или измененной фармакопейной методики не требуется.
5. Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагент и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.
6. Вспомогательное вещество полностью соответствуют требованиям монографии соответствующей фармакопеи, и все испытания соответствуют фармакопейным стандартам
7. Дополнительные параметры спецификации, касающиеся специфических свойств, не изменяются (например, распределение частиц по размерам, полиморфная форма или, например, количественное определение биологическим методом, агрегаты)
8. Вспомогательное вещество должно оставаться неизменным
9. Дополнительная валидация нового или измененного фармакопейного метода не требуется
10. Вспомогательное вещество уже было одобрено уполномоченным органом для применения в лекарственном препарате с конкретным путем введения.

Документация

1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Данные анализа серий (в форме сравнительной таблицы) по меньшей мере 2 промышленных серий соответствующей субстанции (вещества) по всем испытаниям новой спецификации и, дополнительно, если применимо, результаты теста сравнительной кинетики растворения по меньшей мере 1 опытно-промышленной серии лекарственного препарата. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.
4. Данные, подтверждающие пригодность статьи для контроля качества субстанции, например, сравнение потенциальных примесей с иными специфицированными и определяемыми примесями в АФС, исходном материале или вспомогательном веществе.

| | |
|---|---|
| Примечание | Не требуется уведомлять уполномоченные органы об обновлении статьи Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена в случае внедрения спецификации соответствующей обновленной статье в течение 6 месяцев после ее опубликования и наличии |

| | |
|---|---|
| | ссылки на «текущее издание (действующее издание в соответствии с законодательством государства-члена)» в регистрационном досье зарегистрированного лекарственного препарата. |

## Б.IV. Медицинские изделия или иная продукция (устройство, комплектующее средство), входящая в комплект упаковки лекарственного препарата

| Б.IV.1. Изменение комплектующего средства для дозирования включая медицинское изделие для введения | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) добавление или замена устройства, комплектующего средства, включая медицинское изделие, не являющегося частью первичной упаковки | | | |
| 1. Медицинские изделия, зарегистрированные в соответствии Правилами регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 г. № 46 или в соответствии с законодательством государства-члена или разрешенные к обращению в третьих странах | 1, 2, 3, 5, 6 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| б) исключение или замена медицинского изделия или иной продукции (устройства, комплектующего средства), входящих в комплект упаковки лекарственного препарата | 4 | 1, 4 | $IA_{НУ}$ |

| |
|---|
| Условия<br>1. Предлагаемое изделие с измеряющей функцией (устройство для дозирования) должно точно отмеривать необходимую дозу рассматриваемого лекарственного препарата согласно одобренному способу применения. Результаты таких исследований имеются в наличии.<br>2. Новое изделие с измеряющей функцией (устройство для дозирования) совместимо с лекарственным препаратом.<br>3. Изменение не должно приводить к значимому изменению информации о лекарственном препарате.<br>4. Лекарственный препарат можно продолжать точно дозировать.<br>5. Медицинское изделие не используется в качестве растворителя лекарственного препарата.<br>6. Если предусмотрена функция точного дозирования, информация о ней должна быть включена в регистрационное досье лекарственного препарата. |
| Документация<br>1. Поправка к соответствующему разделу (разделам) регистрационного досье, включая схему комплектующего средства или медицинского изделия, а также состав их материалов, информацию о производителе, если применимо, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.<br>2. Документ, подтверждающий регистрацию медицинского изделия в Союзе или в соответствии с законодательством государства-члена или разрешение к обращению в третьих странах (если применимо)<br>3. Документы и сведения, подтверждающие точность дозирования и совместимость комплектующего средства или медицинского изделия с лекарственным препаратом.<br>4. Обоснование исключения или замены медицинского изделия или иной продукции (устройства, комплектующего средства). |

| | |
|---|---|
| Примечание | Для Б.IV.1.в – если изменение приводит к образованию новой лекарственной формы, такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации. |

## Б.V Внесения изменений в регистрационное досье обусловленные иными регуляторными процедурами

### Б.V.а) МФП (МФВА)

| Б.V.а.1. Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла плазмы в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФП 2-го этапа) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| б) первое включение нового мастер-файла плазмы, не влияющего на свойства лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| в) включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения влияют на свойства лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4 | IB |
| г) включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата | 1 | 1, 2, 3, 4 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. На обновленный или измененный МФП выдано заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП, в соответствии с приложением № 1 к Правилам регистрации. | | | |
| Документация<br>1. Подтверждение, что заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату. Держатель МФП представил держателю регистрационного удостоверения (если держатель регистрационного удостоверения и держатель МФП не являются одним и тем же лицом) заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП, экспертный отчет и досье на МФП. Заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФП для данного лекарственного препарата.<br>2. Заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП и экспертный отчет.<br>3. Декларация уполномоченного лица, характеризующая все вводимые с помощью сертифицированного МФП изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.<br>4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить действующее и предлагаемое заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФП (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также следует четко перечислить все прочие МФП, на которые содержатся ссылки в регистрационном досье лекарственного препарата, даже если эти МФП не являются предметом заявления. | | | |
| Б.V.a.2. Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла вакцинного антигена в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФВА 2-го этапа) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| б) включение обновленного (исправленного) мастер-файла вакцинного антигена: изменения влияют на свойства лекарственного препарата | – | 1, 2, 3, 4 | IB |

| | | | |
|---|---|---|---|
| в) включение обновленного (исправленного) мастер-файла вакцинного антигена: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата | 1 | 1, 2, 3, 4 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. На обновленный или измененный МФВА выдано заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА в соответствии с приложением № 1 к Правилам регистрации. | | | |
| Документация<br>1. Декларация, что заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату. Держатель МФВА представил держателю регистрационного удостоверения (если держатель регистрационного удостоверения и держатель МФВА не являются одним и тем же лицом) заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА, экспертный отчет и досье на МФВА. Заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФВА для данного лекарственного препарата.<br>2. Заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА и экспертный отчет.<br>3. Декларация уполномоченного лица, характеризующая все вводимые с помощью сертифицированного МФВА изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.<br>4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить действующее и предлагаемое заключение (сертификат, свидетельство) Союза на МФВА (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также следует четко перечислить все прочие МФВА, на которые содержатся ссылки в регистрационном досье лекарственного препарата, даже если эти МФВА не являются предметом заявления. | | | |

## Б.V.б) Обновления в результате запросов уполномоченных органов (экспертных организаций), в том числе по итогам рассмотрения вопросов Экспертным комитетом

| Б.V.б.1. Обновление досье по качеству, направленное на реализацию заключения запроса уполномоченного органа (экспертной организации) (рекомендации Экспертного комитета) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) изменение реализует заключение или запрос уполномоченного органа | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| (экспертной организации) (рекомендации Экспертного комитета) | | | |
| б) гармонизация досье по качеству не являлась частью заключения или запроса уполномоченного органа (экспертной организации) (рекомендации Экспертного комитета), и обновление направлено на его гармонизацию | – | – | II |
| Условия<br>1. Результат не требует дальнейшей экспертизы. | | | |
| Документация<br>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на рассматриваемое заключение или на запрос уполномоченного органа (экспертной организации) (рекомендацию Экспертного комитета).<br>2. В досье необходимо четко указать изменения, внесенные в ходе процедуры обращения в уполномоченный орган (экспертную организацию). | | | |

»;

в разделе В таблицы:

подразделы В.I.1– В.I.8 изложить в следующей редакции:

«В.I. Лекарственные препараты для медицинского применения

| В.I.1 Изменение общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок или инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), направленные на реализацию требований, указанных в заключении или запросе уполномоченного органа (экспертной организации) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) регистрационное досье лекарственного препарата проходит экспертизу в уполномоченном органе (экспертной организации) | 1 | 1, 2, 3 | $IA_{НУ}$ |
| б) регистрационное досье лекарственного препарата не подавалось на экспертизу в уполномоченный орган (экспертную организацию), но | 1 | 1, 2, 3 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| изменения реализуют требования, указанные в заключении или запросе уполномоченного органа (экспертной организации), новые дополнительные данные держателем регистрационного удостоверения не представлены | | | |
| Условия<br>1. Изменение реализует формулировку, затребованную уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы. | | | |
| Документация<br>1. Заявление о внесении изменений: ссылка на заключение или запрос уполномоченного органа (экспертной организации) с приобщенной общей характеристикой лекарственного препарата, макетами упаковок или листком-вкладышем.<br>2. Декларация, что соответствующие разделы предлагаемых общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок и инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) идентичны приобщенным к заключению или запросу уполномоченного органа (экспертной организации).<br>3. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| B.I.2. Изменение общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок или инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) воспроизведенного, или гибридного, или биоаналогичного лекарственного препарата после оценки того же изменения референтного лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) реализация изменения (изменений), в отношении которого от держателя регистрационного удостоверения не требуется представлять новые дополнительные данные | – | 1, 2 | IB |
| Документация<br>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: запрос уполномоченного органа (если применимо).<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| B.I.3. Изменение (изменения) общей характеристики лекарственного препарата, макетов упаковок или инструкции по медицинскому применению | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| (листка-вкладыша) лекарственного препарата для медицинского применения, направленное на реализацию результатов пострегистрационного исследования безопасности или заключения и предлагаемых последующих действий периодического обновляемого отчета по безопасности | | | |
| а) внесение формулировки, согласованной уполномоченным органом | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Изменение направлено на внесение формулировки, согласованной уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы. | | | |
| Документация<br>1. Ссылка на согласие (оценку) уполномоченного органа в форме приложения к сопроводительному письму заявления о внесении изменений.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| B.I.5. Изменение условий отпуска лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) воспроизведенных или гибридных или биоаналогичных лекарственных препаратов после изменения условий отпуска референтного лекарственного препарата | – | 1, 2 | IB |
| Документация<br>1. Подтверждение изменения условий отпуска референтного лекарственного препарата (например, ссылка на соответствующее решение уполномоченного органа государства-члена), приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| B.I.6. Изменение показания (показаний) к применению и (или) режима дозирования | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| б) исключение показания к применению и (или) режима дозирования | – | – | IB |
| Примечание | Если у воспроизведенного, или гибридного, или биоаналогичного лекарственного препарата добавление или изменение показания к | | |

| | |
|---|---|
| | применению и (или) режима дозирования происходит вследствие реализации требований, указанных в заключении или запросе уполномоченного органа (экспертной организации) или изменений информации о лекарственном препарате после экспертизы аналогичных изменений у референтного лекарственного препарата, такие изменения классифицируются кодами B.I.1 и B.I.2 соответственно. |

| B.I.7. Исключение: | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) лекарственной формы и (или) формы выпуска | – | 1, 2 | IB |
| б) дозировки | – | 1, 2 | IB |

Документация
1. Декларация, что оставшаяся лекарственная форма и (или) форма (формы) выпуска достаточна для выполнения рекомендаций по дозированию и длительности лечения, описанных в общей характеристике лекарственного препарата.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

| | |
|---|---|
| Примечание | Если рассматриваемая лекарственная форма или дозировка была зарегистрирована в виде отдельного лекарственного препарата, то исключение такой лекарственной формы или дозировки будет считаться не внесением изменений, а отменой ее регистрации. |

| B.I.8. Введение или изменение краткой характеристики системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения* | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| а) введение краткой характеристики системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата, изменений уполномоченного лица по фармаконадзору (включая контактную информацию) и (или) изменение месторасположения мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ) | – | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |

| |
|---|
| Документация<br>1. Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата или обновление значимых элементов (соответственно):<br>подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор, и утверждение, подписанное заявителем, что уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор обладает необходимыми способами выполнения задач и обязанностей, перечисленных в Правилах надлежащей практики фармаконадзора;<br>контактная информация об уполномоченном лице по фармаконадзору, государства-члена, в котором располагается и выполняет свои задачи это уполномоченное лицо;<br>месторасположение МФСФ.<br>2. Номер МФСФ (при наличии). |

подраздел B.I.9 признать утратившим силу;

подразделы B.I.10 – B.I.12 изложить в следующей редакции:

«

| B.I.10. Изменение частоты и (или) даты подачи периодического обновляемого отчета по безопасности (ПООБ) лекарственного препарата | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Изменение частоты и (или) даты подачи периодического обновляемого отчета по безопасности согласовано уполномоченным органом государства-члена. | | | |
| Документация<br>1. Ссылка на ответ уполномоченного органа, в форме приложения к сопроводительному письму заявления о внесении изменений.<br>2. Пересмотренная частота и (или) дата подачи периодического обновляемого отчета по безопасности. | | | |
| Примечание | Данное изменение применяется, в случае если частота обновления периодического обновляемого отчета по безопасности указана в регистрационном досье способами, отличными от указания ссылки на перечень отчетных дат в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, и при необходимости подачи периодического обновляемого отчета по безопасности. | | |

| B.I.11. Введение или изменения обязательств и условий регистрации, включая план управления рисками | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| а) реализация формулировки, согласованной с уполномоченным органом | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Изменение реализует действие, затребованное уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы. | | | |
| Документация<br>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соответствующее решение уполномоченного органа.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| Примечание | Это изменение охватывает только ситуацию, в которой вводимое изменение затрагивает исключительно условия и (или) обязательства регистрации, включая план управления рисками и условия и (или) обязательства регистраций в исключительных случаях и условной регистрации. | | |
| * | Введение плана управления рисками, затребованное уполномоченным органом, всегда требует экспертизы. | | |
| B.I.12. Включение или исключение символа черного треугольника или пояснительных указаний в отношении лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу в соответствии с рекомендацией Экспертного комитета | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1, 2 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу в соответствии с рекомендацией Экспертного комитета. | | | |
| Документация<br>1. Ссылка на рекомендацию Экспертного комитета в форме приложения к сопроводительному письму.<br>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате. | | | |
| Примечание | Данное изменение относится к ситуации, при которой включение или исключение символа черного треугольника или пояснительных указаний не производится в рамках другой процедуры, связанной с регистрацией (например, процедуры подтверждения регистрации (перерегистрации) или процедуры внесения изменений, затрагивающих информацию о лекарственном препарате). | | |

».

раздел Г таблицы изложить в следующей редакции:

«Г. МФП (МФВА)

| Г.1. Изменение названия и (или) адреса держателя сертификата МФВА | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Держатель сертификата МФВА должен оставаться тем же юридическим лицом. | | | |
| Документация<br>1. Официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес. | | | |

| Г.2. Изменение названия и (или) адреса держателя сертификата МФП | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1 | $IA_{НУ}$ |
| Условия<br>1. Держатель сертификата МФП должен оставаться тем же юридическим лицом. | | | |
| Документация<br>1. Официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес. | | | |

| Г.3. Изменение или трансфер сертификата МФП от текущего держателя новому держателю (другому юридическому лицу) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | – | 1, 2, 3, 4, 5, 6 | $IA_{НУ}$ |
| Документация<br>1. Документ, включая идентификацию (название и адрес) текущего держателя МФП (правоотчуждателя) и идентификацию (название и адрес) лица, принимающего трансфер (правоприобретателя), а также предлагаемую дату сделки, подписанной обеими компаниями.<br>2. Копия последней страницы заключения (сертификата, свидетельства) Союза на МФП.<br>3. Подтверждение регистрации нового держателя (выписка из реестра юридических лиц и перевод ее на русский язык), подписанное обеими компаниями.<br>4. Подтверждение трансфера всей документации МФП с первой сертификации МФП правоприобретателю, подписанное обеими компаниями.<br>5. Доверенность, включая контактные сведения лица, ответственного за связи между уполномоченным органом и держателем МФП, подписанная правоприобретателем.<br>6. Письмо-обязательство выполнения всех открытых и оставшихся обязательств (при наличии), подписанное правоприобретателем. | | | |

| Г.4. Изменение названия и (или) адреса учреждений по забору | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| (проверке) крови, включая центры для заготовки крови (плазмы) | | | |
| | 1, 2 | 1, 2, 3 | IA |
| Условия<br>1. Учреждение по забору (проверке) крови должно оставаться тем же юридическим лицом.<br>2. Изменение должно быть административным (например, слияние, поглощение); изменение названия учреждения по забору (проверке) крови (центра для заготовки крови (плазмы)), при сохранении его организационно-правовой формы собственности и места нахождения. | | | |
| Документация<br>1. Подписанная декларация того, что изменение не включает изменение системы качества учреждения по забору (проверке) крови.<br>2. Подписанная декларация того, что изменения перечня центров для заготовки крови (плазмы) не происходит.<br>3. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. | | | |
| Г.5. Замена или добавление центра для заготовки крови (плазмы) в рамках учреждения по забору (проверке) крови, включенного в МФП | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | – | 1, 2, 3 | IB |
| Документация<br>1. Эпидемиологические данные о вирусных маркерах, затрагивающие центр для заготовки крови (плазмы), охватывающие 3 года. В отношении вновь открытого центра (центров) для заготовки крови (плазмы) или в случае отсутствия данных, подтверждение того, что эпидемиологические данные будут представлены в очередном ежегодном обновлении.<br>2. Указание, что центр для заготовки крови (плазмы) функционирует в тех же условиях, что и другие центры, принадлежащие учреждению по забору (проверке) крови, согласно положениям стандартного договора между учреждением по забору (проверке) крови и держателем МФП.<br>3. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. | | | |
| Г.6. Исключение или изменение статуса (функционирующий или нефункционирующий) учреждений по забору (проверке) крови, (центров для заготовки крови (плазмы)), используемых для сбора крови (плазмы) или для испытания крово- и плазмодач и пулов плазмы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1, 2 | 1 | IA |

| |
|---|
| Условия<br>1. Причины исключения или изменения статуса не должны быть обусловлены проблемами, связанными с соблюдением требований Правил производственной практики.<br>2. Учреждения по забору (проверке) крови (центры для заготовки крови (плазмы)) должны соответствовать актам органов Союза в сфере проведения фармацевтических инспекций и законодательству государства-члена в части, не урегулированной актами органов Союза, при изменении статуса с нефункционирующих на функционирующие. |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. |

| Г.8. Замена или включение нового центра для заготовки крови (плазмы) в целях испытания донаций крови и плазмы и (или) пулов плазмы в рамках учреждения по забору (проверке) крови, включенного в МФП | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | – | 1, 2 | IB |

| |
|---|
| Документация<br>1. Указание, что испытания проводятся согласно тем же утвержденным стандартными операционными процедурами и (или) методам испытаний.<br>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. |

| Г.10. Замена или включение нового учреждения по забору (проверке) крови или центра в котором хранится плазма | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | – | 1, 2 | IB |

| |
|---|
| Документация<br>1. Указание, что центр хранения плазмы функционирует в соответствии с теми же стандартными операционными процедурами, утвержденными в учреждении по забору (проверке) крови.<br>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. |

| Г.11. Исключение учреждения по забору (проверке) крови или центра в котором хранится плазма | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | 1 | 1 | IA |

| |
|---|
| Условие<br>1. Причина исключения не должна быть обусловлена проблемами, связанными с соблюдением требований Правил производственной практики. |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. |

| Г.12. Замена или включение учреждения, принимавшего участие в транспортировке плазмы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
|---|---|---|---|
| | – | 1 | IB |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая все учреждения по забору (проверке) крови, использующие это учреждение, принимающее участие в транспортировке плазмы, резюме действующей системы, обеспечивающей транспортировку в надлежащих условиях (время, температура и соответствие Правилам производственной практики) и подтверждение того, что условия транспортировки валидированы. | | | |
| Г.13. Исключение учреждения, принимавшего участие в транспортировке плазмы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1 | IA |
| Условие<br>1. Причина исключения не должна быть обусловлена проблемами, связанными с соблюдением Правил производственной практики. | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП. | | | |
| Г.14. Включение тест-системы, зарегистрированной в Союзе в качестве медицинского изделия, в целях испытания отдельных донаций крови и плазмы в качестве новой тест-системы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| | 1 | 1, 2 | IA |
| Условия<br>1. Новая тест-система зарегистрирована в Союзе в качестве медицинского изделия. | | | |
| Документация<br>1. Перечень испытательных площадок, в которых используется тест-система.<br>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая обновленные сведения об испытаниях в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств. | | | |
| Г.15. Включение тест-системы, не зарегистрированной в Союзе в качестве медицинского изделия, в целях испытания отдельных донаций крови и плазмы в качестве новой тест-системы | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |

| | | | |
|---|---|---|---|
| б) новая тест-система была одобрена в МФП для других центров для заготовки крови (плазмы) в целях испытания донаций крови и плазмы | – | 1, 2 | IA |
| Документация<br>1. Перечень испытательных центров, в которых используется тест-система, и перечень испытательных центров, в которых она будет использоваться.<br>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая обновленные сведения об испытаниях в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств. | | | |
| Г.17. Введение или расширение процедуры карантинного хранения | Необходимые условия | Требуемая документация | Вид процедуры |
| | 1 | 1 | IA |
| Условие<br>1. Процедура карантинного хранения является более строгой (например, выпуск лишь после повторной проверки доноров). | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая основания введения или расширения процедуры карантинного хранения, площадки, в которых осуществляется карантинное хранение, и изменения процедуры, дерево решений, включая новые условия. | | | |
| Г.19. Замена или добавление контейнеров для крови (например, мешков, флаконов) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) новые контейнеры для крови зарегистрированы в Союзе в качестве медицинских изделий | 1, 2 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Контейнер зарегистрирован в Союзе в качестве медицинского изделия.<br>2. Критерии качества крови, заключенной в контейнер, не изменяются. | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая наименование контейнера, производителя, спецификацию раствора антикоагулянта, подтверждение регистрации в Союзе или государстве-члене и название учреждения по забору (проверке) крови, в котором используется контейнер. | | | |
| Г.20. Изменение хранения (транспортировки) | Необходимые условия | Документы и данные | Процедура |
| а) условий хранения и (или) транспортировки | 1 | 1 | IA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| б) максимального срока хранения плазмы | 1, 2 | 1 | IA |
| Условия<br>1. Изменение должно ужесточать условия и соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов, предъявляемым к плазме крови человека для фракционирования.<br>2. Максимальный срок хранения короче предыдущего. | | | |
| Документация<br>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая подробное описание новых условий, подтверждение валидации условий хранения (транспортировки) и название учреждения по забору (проверке) крови, в которых происходит изменение (если применимо). | | | |

».

17. В абзаце седьмом раздела 1 и подразделе «Особые процедуры (обязательства) по назначению пациентам лекарственного препарата или условиям его применения» раздела 5 приложения № 25 к указанным Правилам слово «стационаре» заменить словами «лечебно-профилактическом учреждении».

18. В абзаце четвертом подраздела «Обеспечение неудовлетворенных медицинских потребностей системы здравоохранения» подраздела 2 раздела III приложения № 26 к указанным Правилам слово «стационара» заменить словами «лечебно-профилактического учреждения».

19. Пункт 4 раздела 3 приложения № 27 к указанным Правилам после слов «с обоснованием уполномоченный орган государства-члена» дополнить словами «в порядке, предусмотренном законодательством этого государства-члена,».

ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ