

ПРИЛОЖЕНИЕ № 19  
к Правилам регистрации  
и экспертизы лекарственных средств  
для медицинского применения

**ПРАВИЛА**  
**внесения изменений в регистрационное досье**  
**зарегистрированного лекарственного препарата для**  
**медицинского применения**

I. Общие положения

1.1. Предмет и сфера применения

1.1.1. Настоящее Приложение устанавливает порядок внесения изменений в регистрационное досье (далее - внесение изменений) лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в Евразийском экономическом союзе (далее – Союз), в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правила регистрации лекарственных средств) или подвергающихся процедуре приведения в соответствие с требованиями актов, входящих в право Союза.

1.1.2. Настоящее Приложение не распространяется на трансферы регистрационных удостоверений от одного держателя регистрационного удостоверения (далее – держатель) другому.

1.1.3. Раздел II настоящего Приложения применяется к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов (далее – условия регистрации), осуществленной в соответствии с разделами V.П и VI Правил регистрации лекарственных средств в рамках процедуры взаимного признания и децентрализованной процедуры регистрации, а также к изменениям условий регистрации

лекарственных препаратов, зарегистрированных в нескольких государствах – членах Союза (далее – государства-члены) и прошедших (проходящих) процедуру приведения в соответствие согласно разделу XIII Правил регистрации лекарственных средств.

1.1.4. Раздел III настоящего Приложения применяется исключительно к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов, зарегистрированных в одном государстве-члене (референтном государстве) в соответствии с разделом V.I Правил регистрации лекарственных средств, а также к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов, зарегистрированных в одном государстве-члене и прошедших (проходящих) процедуру приведения в соответствие согласно разделу XIII Правил регистрации лекарственных средств.

1.1.5. Раздел IV настоящего Приложения применяется к изменениям условий регистрации, указанным в подпунктах 1.1.3 и 1.1.4 настоящего Приложения.

1.1.6. Правила проведения экспертизы лекарственного препарата при внесении изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата для медицинского применения приведены в приложении № 20 к Правилам регистрации лекарственных лекарственных средств.

## 1.2. Определения

Для целей настоящего Приложения используются понятия, которые означают следующее:

«заинтересованное государство-член» – государство-член, уполномоченный орган которого зарегистрировал рассматриваемый лекарственный препарат;

«значимое изменение II типа» – изменение, которое, не являясь изменением, требующим новой регистрации, может оказать значительное влияние на качество, безопасность или эффективность зарегистрированного лекарственного препарата;

«изменение, требующее новой регистрации» или «расширение регистрации» – изменения, перечисленные в дополнении I и удовлетворяющие условиям, описанным в нем;

«изменение условий регистрации» лекарственного препарата или «изменение регистрационного досье» означает любое изменение:

документов и данных, указанных в приложении № 1 к правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств;

условий принятия решения о регистрации лекарственного препарата для медицинского применения, включая общую характеристику лекарственного препарата и любые условия, обязательства или ограничения, влияющие на регистрацию лекарственного препарата или изменения маркировки или листка-вкладыша, обусловленные изменением общей характеристики лекарственного препарата;

«незначимое изменение IA типа» – изменение, которое оказывает минимальное влияние на качество, безопасность и эффективность зарегистрированного лекарственного препарата или не оказывает его вовсе;

«незначимое изменение IB типа» – изменение, не подпадающее под определения изменений IA, II типов и расширения регистрации;

«неотложное ограничение в целях безопасности» – промежуточное изменение условий регистрации в силу появления новых сведений, относящихся к безопасному применению лекарственного препарата;

«соответствующий орган» – уполномоченный орган (экспертная организация) каждого заинтересованного государства-члена.

### 1.3. Классификация изменений

1.3.1. К каждому изменению, не являющемуся расширением регистрации лекарственного препарата, применяется классификация, установленная в дополнении II.

1.3.2. Изменение, не являющееся расширением регистрации лекарственного препарата и классификационную принадлежность которого невозможно определить, применяя положения настоящего Приложения с учетом рекомендаций, составленных согласно пункту 1.5, является по умолчанию изменением IV типа.

1.3.3. В порядке исключения из подпункта 1.3.2 изменение, не являющееся расширением регистрации лекарственного препарата и классификационную принадлежность которого невозможно определить, применяя правила, установленные настоящим Приложением, является значимым изменением II типа в следующих случаях:

по запросу заявителя при подаче заявления на внесение изменения;

если уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства после консультации с уполномоченными органами (экспертными организациями) государств признания или уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при регистрации лекарственного препарата только в этом государстве-члене после оценки уведомления в соответствии с подпунктами 2.2.2 или 3.2.2 соответственно и с учетом положений пункта 1.5 настоящего Приложения, принимает решение, что изменение

оказывает значительное влияние на качество, безопасность или эффективность зарегистрированного лекарственного препарата.

1.3.4. Подробная классификация изменений приводится в дополнении V.

#### 1.4. Внесение изменений

1.4.1. Евразийская экономическая комиссия (далее – Комиссия) обязана регулярно вносить изменения в настоящее Приложение в соответствии с актуальными научными данными.

#### 1.5. Рекомендации по неклассифицированным изменениям

1.5.1. До подачи заявления на внесение изменения, классификация которого в настоящем Приложении отсутствует, заявитель вправе запросить рекомендацию по классификации изменения у уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

1.5.2. Рекомендация, упомянутая в подпункте 1.5.1, не должна противоречить настоящему Приложению. Уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства необходимо в течение 45 календарных дней после получения запроса от заявителя направить рекомендацию заявителю, остальным государствам-членам и Экспертному комитету по лекарственным средствам при Комиссии (далее – Экспертный комитет) в электронном и (или) бумажном виде. Указанный срок может быть продлен еще на 45 календарных дней, если уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства сочтет необходимым проконсультироваться с Экспертным комитетом.

1.5.3. До экспертизы изменения, классификация которого в настоящем Приложении отсутствует, уполномоченный орган (экспертная организация) заинтересованного государства-члена вправе запросить у Экспертного комитета рекомендацию относительно классификации такого изменения.

1.5.4. Рекомендация, упомянутая в подпункте 1.5.3, не должна противоречить настоящему Приложению. Экспертному комитету необходимо ее представить в течение 45 календарных дней после получения запроса от заинтересованного уполномоченного органа (экспертной организации) и направить заявителю и соответствующим уполномоченным органам государств-членов.

1.5.5. В целях обеспечения согласованности рекомендаций, подготовленных уполномоченными органами (экспертными организациями) и Экспертным комитетом в соответствии с подпунктами 1.5.1 и 1.5.3, Комиссия должна публиковать такие рекомендации на официальном сайте в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», предварительно удалив все сведения, носящие конфиденциальный характер.

## 1.6. Изменения, приводящие к пересмотру информации о лекарственном препарате

1.6.1. Если изменение приводит к пересмотру общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша, а также нормативного документа по качеству или изменению информации в регистрационном удостоверении лекарственного препарата, такой пересмотр считается частью этого изменения.

## 1.7. Группировка изменений

1.7.1. При уведомлении о нескольких изменениях или подаче нескольких заявлений о внесении изменений в отношении каждого изменения в соответствии с разделом II настоящего Приложения или подпунктом 4.1.1 соответственно необходимо подать отдельное уведомление или досье на внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата для медицинского применения (далее – досье на изменение).

1.7.2. В порядке исключения из подпункта 1.7.1 настоящего Приложения применяются следующие правила:

при единовременном уведомлении об одинаковых незначимых изменениях IA типа условий регистрации одного или более лекарственных препаратов, держателем которых является одна и та же организация, все такие изменения допускается включить в одно уведомление (заявление) о внесении изменений, указанное в пункте 2.1 или пункте 3.1 настоящего Приложения;

при единовременном уведомлении о нескольких изменениях условий регистрации одного и того же лекарственного препарата все такие изменения допускается включить в 1 уведомление на внесение изменений (с приложением соответствующих документов), если все рассматриваемые изменения подпадают под одно из условий, перечисленных в дополнении III;

при единовременном уведомлении о нескольких изменениях условий регистрации одного и того же лекарственного препарата, которые не подпадают ни под одно из условий, перечисленных в дополнении III, все такие изменения допускается включить в 1 уведомление (с приложением соответствующих документов), если

уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства после консультации с уполномоченными органами (экспертными организациями) заинтересованных государств признания (при необходимости) дает согласие на такое уведомление.

1.7.3. Уведомление (с приложением соответствующих документов), указанное в абзацах третьем и четвертом подпункта 1.7.2 настоящего Приложения, должно производиться следующим образом:

единое уведомление о внесении изменений в соответствии с пунктом 2.2 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является незначимым изменением IV типа и все изменения являются незначимыми;

единое заявление на внесение изменений в соответствии с пунктом 2.3 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является значимым изменением II типа и ни одно из изменений не является расширением регистрации;

единое заявление на внесение изменений в соответствии с подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является расширением регистрации.

II. Внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов, зарегистрированных более чем в одном государстве-члене

### 2.1. Процедура уведомления о внесении незначимых изменений IA типа

2.1.1. При внесении незначимого изменения IA типа заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению № 2 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы,

подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV. Такое уведомление необходимо подать в течение 365 календарных дней (12 месяцев) со дня реализации изменения, за исключением изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате в соответствии с пунктом 1.6 настоящего Приложения, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо представить до реализации изменения.

2.1.2. В отношении незначимых изменений, требующих немедленного уведомления, в целях непрерывного надзора за рассматриваемым лекарственным препаратом уведомление необходимо представить немедленно после реализации изменения.

2.1.3. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений после оценки полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на изменение (уведомлению) посредством интегрированной системы.

В течение 30 календарных дней со дня получения уведомления соответствующие органы должны принять меры, указанные в пункте 2.4 настоящего Приложения.

В случае если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате в соответствии с пунктом 1.6 настоящего

Приложения, соответствующие уполномоченные органы в течение не более 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 2.1.3. размещают сведения о внесении изменений в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Союза (далее – единый реестр) с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) вправе продлить срок, указанный в абзацах первом, втором и третьем настоящего пункта, до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно подпунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

## 2.2. Процедура уведомления о незначимых изменениях IV типа

2.2.1. Заявитель одновременно представляет всем соответствующим уполномоченным органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений в соответствии с приложением № 2 к Правилам на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за

внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV.

2.2.2. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений после оценки полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на внесение изменений (уведомлению) с использованием средств Интегрированной информационной системы внешней и взаимной торговли Союза (далее – интегрированная система).

Если уведомление удовлетворяет требованиям, установленным в подпункте 2.2.1 настоящего Приложения, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение 30 календарных дней признает получение валидного уведомления, при необходимости проведя консультации с соответствующими органами государств признания.

2.2.3. Если в течение 30 календарных дней со дня получения уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не направляет заявителю в электронном или бумажном виде заключения о невозможности принятия уведомления и внесения данного изменения в регистрационное досье, уведомление признается принятым (одобренным) всеми соответствующими органами.

2.2.4. Если уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства принимается положительное решение об одобрении (принятии) уведомления, то уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства принимаются меры, указанные в пункте 2.4 настоящего Приложения.

В случае если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего Приложения соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) в течение не более 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 2.2.3., размещают сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) вправе продлить срок, указанный в подпунктах 2.2.3–2.2.4 до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно подпунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

2.2.5. Если согласно заключению уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства уведомление заявителя о внесении изменений не может быть принято (одобрено), уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен уведомить об этом заявителя и соответствующие

органы государств признания в электронном или бумажном виде в срок, согласно подпункту 2.2.3 настоящего Приложения, указав основания для отрицательного заключения.

2.2.6. В течение 30 календарных дней со дня получения отрицательного заключения заявитель вправе повторно представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства дополненное досье на изменение (уведомление) в соответствии с заключением, указанным в подпункте 2.2.5 настоящего Приложения.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 5 рабочих дней с даты представления дополненного уведомления в референтное государство после оценки комплектности и полноты представленных материалов представляет дополненное досье на внесение изменений (уведомление) соответствующим органам государств признания с использованием средств интегрированной системы.

2.2.7. Если заявитель не представляет дополненное уведомление в соответствии с подпунктом 2.2.6 настоящего Приложения, уведомление признается отклоненным всеми уполномоченными органами (экспертными организациями), и принимаются меры, указанные в пункте 2.4 настоящего Приложения.

2.2.8. При подаче дополненного уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен рассмотреть вновь представленные документы и данные в течение не более 30 календарных дней со дня получения, после чего принимаются меры, указанные в подпункте 2.2.4 настоящего Приложения.

В случае если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате в соответствии с пунктом 1.6 настоящего

Приложения соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) в течение не более 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 2.2.8., размещают сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Соответствующие уполномоченные органы (экспертные организации) вправе продлить срок, указанный в абзацах первом и втором настоящего пункта до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения в соответствии с подпунктами 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

2.2.9. Положения подпунктов 2.2.1–2.2.8 настоящего Приложения не применяются, если запрос на изменение IV типа представлен в составе группы изменений, включающей изменение II типа и не содержащей расширения регистрации. В этом случае применяется процедура экспертизы изменений, предусмотренная пунктом 2.3 настоящего Приложения.

2.2.10. Положения подпунктов 2.2.1–2.2.8 настоящего Приложения не применяются, если запрос на изменение IV типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации. В этом

случае применяется процедура, предусмотренная подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения.

### 2.3. Процедура экспертизы значимых изменений II типа

2.3.1. Заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений согласно приложению № 2 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV.

При необходимости и по согласованию с экспертной организацией заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства образцы лекарственных препаратов, стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения лабораторных испытаний.

2.3.2. Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок экспертизы лекарственного препарата и процедуры внесения изменений, на представление недостающих материалов досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на внесение изменений в

регистрационное досье лекарственного препарата в случае непредставления материалов по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке установленном законодательством референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 14 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство после оценки полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с подпунктом 2.3.1 настоящего Приложения обеспечивает для соответствующих органов государств признания доступ к досье на изменение с использованием средств интегрированной системы.

При необходимости письменные консультации между уполномоченными органами (экспертными организациями) референтного государства и государств признания осуществляются в электронном виде с использованием средств интегрированной системы.

2.3.3. В течение 60 календарных дней со дня получения заявления на внесение изменений уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен подготовить проект экспертного отчета по оценке и проект решения по заявлению на внесение изменений, которые должны быть направлены в соответствующие органы государств признания в указанный срок в бумажном и (или) электронном виде.

2.3.4. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе сократить срок, указанный в подпункте 2.3.3 настоящего Приложения, учитывая срочность вопроса,

или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений, заключающихся в модификации одобренных показаний к применению или включении новых показаний к применению, или группы изменений в соответствии с пунктом «в» подпункта 1.7.2 настоящего Приложения.

2.3.5. В течение срока, упомянутого в подпунктах 2.3.3 и 2.3.4, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях представленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативную документацию по качеству или иные документы регистрационного досье).

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства направляет копию запросов заявителю в соответствующие органы государств признания по форме согласно приложениям № 6–8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней.

Время представления заявителем документов по запросу уполномоченного органа или экспертной организации не входит в сроки проведения экспертизы и процедуры внесения изменений.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных экспертиза и процедура внесения изменений прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства извещает заявителя

и соответствующие органы государств признания в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и электронном виде.

2.3.6. Не ограничивая положения пункта 2.6 настоящего Приложения и в течение 30 календарных дней со дня получения проекта экспертного отчета по оценке и проекта решения, указанных в подпунктах 2.3.3 и 2.3.4 настоящего Приложения, уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания принимают решение о признании или непризнании экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, и уведомляют об этом уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства признания не позднее 20 календарных дней после получения доступа к проекту отчета по оценке в случае необходимости направляет запрос заявителю и в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства по форме согласно приложению № 18 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств.

Заявитель направляет ответ на запрос в уполномоченный орган (экспертную организацию) государств признания и референтного государства в срок, не превышающий 90 календарных дней. Срок ответа заявителя на запрос не включается в общий срок проведения экспертизы и процедуры внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных уполномоченным органом (экспертной организацией) государства признания документов и данных экспертиза и процедура внесения изменений в данном государстве признания прекращаются.

О принятом решении уполномоченного органа (экспертной организации) заявитель извещается в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения в электронном и бумажном виде.

2.3.7. Если в течение срока, указанного в абзаце первом подпункта 2.3.6, уполномоченный орган (экспертная организация) государств признания не направляет заключение о невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, то решение должно рассматриваться в качестве принятого таким уполномоченным органом (экспертной организацией).

2.3.8. Если в соответствии с подпунктами 2.3.6 и 2.3.7 настоящего Приложения решение, упомянутое в подпункте 2.3.7 настоящего Приложения, признается всеми уполномоченными органами, принимаются меры, указанные в пункте 2.4 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего Приложения, уполномоченные органы в течение 10 рабочих дней от принятия решения об одобрении изменения размещают сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдают измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченные органы вправе продлить срок, указанный в абзаце первом настоящего пункта, до 30 календарных дней в случае, если заявителем представлены групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

2.3.9. Настоящий раздел не применяется, если запрос на изменение II типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации лекарственного препарата. В этом случае применяется процедура, предусмотренная подпунктом 4.1.1.

#### 2.4. Меры, необходимые для завершения процедур, предусмотренных пунктами 2.3-2.5 настоящего Приложения

2.4.1. При ссылке на настоящий пункт уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен принять следующие меры:

уведомить заявителя и соответствующие органы государств признания об одобрении или отклонении изменения;

при отклонении изменения уведомить заявителя и соответствующие органы государств признания об основаниях такого решения;

уведомить заявителя и соответствующие органы государств признания о необходимости изменения условий принятия решения о регистрации лекарственного препарата, включая общую характеристику лекарственного препарата и любые условия, обязательства или ограничения, влияющие на регистрацию лекарственного препарата или изменения маркировки или листка-вкладыша, обусловленные изменением общей характеристики лекарственного препарата, в связи с внесением изменения.

2.4.2. При ссылке на настоящий пункт каждый уполномоченный орган при необходимости и в течение предельного срока, установленного подпунктом 4.2.1 настоящего Приложения (за исключением изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате в соответствии с пунктом 1.6 настоящего Приложения), должен изменить решение о регистрации в соответствии с принятым изменением.

## 2.5. Рассмотрение в Экспертном комитете

2.5.1. Если уполномоченными органами одного или нескольких государств признания направлено заключение о невозможности признания экспертного отчета по оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства, в соответствии с подпунктом 4.1.2.9 и подпунктами 2.3.6 – 2.3.7 настоящего Приложения, Экспертным комитетом в срок, не превышающий 60 календарных дней с даты направления уполномоченными органами государств признания такого заключения, осуществляется процедура урегулирования разногласий в соответствии с порядком, установленным решением Комиссии.

2.5.2. Уполномоченный орган референтного государства и соответствующих государств признания отказывает во внесении изменений, если по результатам экспертизы лекарственного препарата и после проведения процедуры урегулирования разногласий в Экспертном комитете, Экспертным комитетом принята рекомендация об отказе во внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

### III. Внесение изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальной процедуре (только в референтном государстве)

3.1. Процедура уведомления о внесении незначимых изменений IA типа.

3.1.1. При внесении незначимого изменения IA типа заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) заявление на внесение изменений согласно приложению № 2 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов, а также досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в дополнении IV. Такое уведомление необходимо подать в течение 365 календарных дней (12 месяцев) после реализации изменения, за исключением изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате, согласно пункту 1.6 настоящего Приложения, в отношении которых соответствующее заявление на внесение изменений необходимо представить до реализации изменения.

3.1.2. В отношении незначимых изменений, требующих немедленного уведомления, в целях непрерывного надзора за рассматриваемым лекарственным препаратом уведомление необходимо подать немедленно после реализации изменения.

3.1.3. В течение 30 календарных дней со дня получения уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства принимает меры, указанные в разделе 3.5 настоящего Приложения.

В случае если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно разделу 1.6 настоящего Приложения, уполномоченный орган референтного государства в течение 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 3.1.3., размещает сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдает измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе продлить срок, указанный в абзацах первом и втором настоящего подпункта, до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно пунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

### 3.2. Процедура уведомления о незначимых изменениях IV типа

3.2.1. Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) заявление на внесение изменений согласно приложению № 2 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государства-члена, а также досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в дополнении IV.

3.2.2. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 5 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений проводит оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с подпунктом 3.2.1 настоящего Приложения.

Если уведомление удовлетворяет требованиям, установленным в пункте 3.2.1 настоящего Приложения, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства в течение последующих 30 календарных дней подтверждает получение валидного уведомления.

3.2.3. Если в течение 30 календарных дней со дня получения уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) не направляет заявителю в электронном или бумажном виде заключение о невозможности принятия уведомления и внесения данного изменения в регистрационное досье, заключение признается принятым (одобренным) уполномоченным органом.

3.2.4. Если уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства принимается положительное решение об одобрении уведомления, то уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства принимаются меры, указанные в пункте 3.5 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего Приложения, уполномоченный орган референтного государства в течение 10 рабочих дней от срока, указанного в подпункте 3.2.3 настоящего Приложения размещает сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению,

макетов упаковок, нормативного документа по качеству в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдает измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе продлить срок, указанный в подпунктах 3.2.3 и 3.2.4 настоящего Приложения до 90 календарных дней в совокупности в случае, если заявителем представлены множественные групповые изменения согласно подпунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

3.2.5. Если согласно заключению уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства уведомление заявителя о внесении изменений не может быть одобрено, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства уведомляет об этом заявителя в электронном или бумажном виде в срок согласно подпункту 3.2.3 настоящего Приложения, указав основания для отрицательного заключения.

3.2.6. В течение 30 календарных дней со дня получения отрицательного заключения заявитель вправе повторно представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства дополненное досье на изменение в соответствии с заключением, указанным в подпункте 3.2.5 настоящего Приложения.

3.2.7. Если заявитель не представляет дополненное уведомление в соответствии с пунктом 3.2.6 настоящего Приложения, уведомление признается отклоненным.

3.2.8. При подаче дополненного уведомления уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства

рассматривает вновь представленные документы и данные не более 30 календарных дней со дня его получения, после чего принимаются меры, указанные в пункте 3.5 настоящего Приложения.

3.2.9. Настоящий пункт не применяется, если запрос на изменение IV типа подан в составе группы изменений, включающей изменение II типа и не содержащей расширения регистрации. В этом случае применяется процедура экспертизы изменений, предусмотренная пунктом 3.3 настоящего Приложения.

3.2.10. Настоящий пункт не применяется, если запрос на изменение IV типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации. В этом случае применяется процедура, предусмотренная подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения.

### 3.3. Процедура экспертизы значимых изменений II типа

3.3.1. Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление на внесение изменений согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств на бумажном и (или) электронном носителе и документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государства-члена, а также досье на изменение, содержащее элементы, указанные в дополнении IV.

При необходимости и по согласованию с экспертной организацией заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства образцы лекарственных препаратов, стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения лабораторных испытаний.

3.3.2. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства не позднее 14 рабочих дней с даты подачи заявления на внесение изменений в референтное государство осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов в соответствии с подпунктом 3.3.1 настоящего Приложения.

Если заявление удовлетворяет требованиям, установленным в подпункте 3.3.1 настоящего Приложения, уполномоченный орган (экспертная организация) признает получение валидного заявления.

Заявителю предоставляется не более 90 календарных дней, не входящих в срок экспертизы лекарственного препарата и процедуры внесения изменений, на представление недостающих материалов досье по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства отклоняет заявление на внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в случае непредставления материалов по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и (или) неподтверждения оплаты сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке установленном законодательством референтного государства.

3.3.3. В течение не более 60 календарных дней со дня получения валидного заявления на внесение изменений, указанного в подпункте 3.3.1 настоящего Приложения, уполномоченный орган (экспертная организация) должен завершить экспертизу лекарственного препарата и подготовить экспертный отчет по оценке.

3.3.4. Уполномоченный орган (экспертная организация) вправе сократить срок, указанный в подпункте 3.3.3 настоящего Приложения, учитывая срочность вопроса, или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений, заключающихся в модификации одобренных показаний к применению или включении новых показаний к применению, или группы изменений в соответствии с абзацем третьим подпункта 3.4.2 настоящего Приложения.

3.3.5. В отношении изменений, перечисленных в разделе 2 дополнения I, срок экспертизы, указанный в подпункте 3.3.3 настоящего Приложения, составляет не более 90 календарных дней.

3.3.6. В течение срока, указанного в подпунктах 3.3.3 – 3.3.5 настоящего Приложения, уполномоченный орган (экспертная организация) вправе направить заявителю запрос в письменном и (или) электронном виде о недостающей дополнительной информации, необходимых разъяснениях или уточнениях представленных документов и данных регистрационного досье (в том числе предложения о внесении изменений в общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковки лекарственного препарата, нормативный документ по качеству или иные документы регистрационного досье).

Срок представления заявителем ответа на указанный запрос не должен превышать 90 календарных дней.

Время представления заявителем документов по запросу уполномоченного органа или экспертной организации не входит в сроки проведения экспертизы и процедуры внесения изменений.

При непредставлении в установленный срок заявителем запрошенных документов и данных экспертиза и процедура внесения изменений прекращаются. О принятом решении уполномоченный орган

(экспертная организация) референтного государства извещает заявителя в течение 10 рабочих дней со дня принятия решения в письменном и электронном виде.

3.3.7. В течение 10 рабочих дней со дня завершения экспертизы принимаются меры, указанные в пункте 3.5 настоящего Приложения.

В случае, если изменения приводят к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего Приложения уполномоченный орган референтного государства в течение 10 рабочих дней со дня завершения экспертизы размещает сведения о внесении изменений в едином реестре с приложением измененных утвержденных общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению, макетов упаковок, нормативного документа по качеству, в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра, а также выдает измененные общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению, макеты упаковок, нормативный документ по качеству, регистрационное удостоверение (при необходимости) заявителю.

Уполномоченный орган вправе продлить срок, указанный в абзаце втором настоящего подпункта, до 30 календарных дней в случае, если заявителем представлены групповые изменения согласно подпунктам 1.7.2 и 1.7.3 настоящего Приложения.

3.3.8. Настоящий раздел не применяется, если запрос на изменение II типа подан в составе группы изменений, включающей расширение регистрации лекарственного препарата. В этом случае применяется процедура, предусмотренная подпунктом 4.4.1.

3.4. Группировка изменений, вносимых в регистрационные досье лекарственных препаратов, зарегистрированных исключительно в референтном государстве.

3.4.1. При уведомлении о нескольких изменениях или подаче нескольких заявлений о внесении изменений, в отношении каждого изменения в соответствии с пунктами 3.1, 3.2, 3.3 настоящего Приложения или подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения необходимо подать отдельное уведомление или досье на изменение.

3.4.2. В порядке исключения из пункта 3.4.1 настоящего Приложения применяется следующее:

при единовременном уведомлении одного и того же уполномоченного органа (экспертной организации) об одинаковых незначимых изменениях IA типа условий регистрации одного или более лекарственных препаратов, держателем которых является одна организация, все такие изменения допускается включить в одно заявление на внесение изменений и уведомление, указанное в пункте 3.1 настоящего Приложения;

при единовременном уведомлении одного и того же уполномоченного органа (экспертной организации) о нескольких изменениях условий регистрации одного и того же лекарственного препарата все такие изменения допускается включить в одно досье на внесение изменений, если все рассматриваемые изменения подпадают под одно из условий, перечисленных в дополнении III;

при единовременном уведомлении одного и того же уполномоченного органа (экспертной организации) об изменениях условий регистрации одного и того же лекарственного препарата, держателем которых является одна организация, не удовлетворяющем перечисленным в настоящем подпункте условиям, все такие изменения

с согласия уполномоченного органа (экспертной организации) допускается включить в одно досье на изменение.

3.4.3. Предоставление документов в соответствии с абзацами вторым и третьим подпункта 3.4.2 настоящего Приложения осуществляется следующим образом:

единое уведомление (досье на изменение) в соответствии с пунктом 3.2 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является незначимым изменением IV типа и все изменения являются незначимыми;

единое заявление на внесение изменений в соответствии с пунктом 3.3 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является значимым изменением II типа и ни одно из изменений не является расширением регистрации;

единое заявление на внесение изменений в соответствии с подпунктом 4.1.1 настоящего Приложения, если по меньшей мере одно из изменений является расширением регистрации.

### 3.5. Меры, необходимые для завершения процедур, предусмотренных пунктами 3.1–3.3 настоящего Приложения

3.5.1. При ссылке на настоящий раздел уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства должен принять следующие меры:

уведомить заявителя о принятии (одобрении) или отказе в одобрении изменения;

при отказе в одобрении изменения – уведомить заявителя об основаниях такого решения;

при необходимости, в предельные сроки, установленные подпунктом 4.2.1 настоящего Приложения, уполномоченный орган

референтного государства должен внести изменения в решение о регистрации, указанное в пункте «б» подпункта 1.2.1, в соответствии с принятым изменением.

#### IV. Прочие аспекты

##### 4.1. Специальные процедуры

###### 4.1.1. Расширение регистрации.

Заявление о расширении регистрации должно подвергаться экспертизе в соответствии с той же процедурой регистрации и экспертизы лекарственного препарата, что и первичная регистрация, к которой оно относится в соответствии с разделами V и VI Правил регистрации лекарственных средств.

Расширение регистрации должно осуществляться в соответствии с той процедурой регистрации, что и первичное заявление о регистрации лекарственного препарата, к которому оно относится, либо должно включаться в это же регистрационное досье.

###### 4.1.2. Процедура распределения обязанностей.

В порядке исключения из подпункта 1.7.1 и пунктов 2.2 и 2.3 настоящего Приложения, если незначимое изменение IV типа, значимое изменение II типа или группа изменений в случаях, предусмотренных абзацем третьим подпункта 1.7.2 настоящего Приложения, не предусматривающие расширения регистрации, затрагивают несколько регистрационных досье лекарственных препаратов, принадлежащих одному держателю, держатель таких регистрационных удостоверений вправе придерживаться процедуры, установленной настоящим подпунктом.

В целях настоящего подпункта под «референтным органом» понимается уполномоченный орган заинтересованного государства-члена, назначенный Экспертным комитетом с учетом рекомендации держателя.

Заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам заявление на внесение изменений, содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV, с указанием рекомендуемого референтного органа.

Если заявление на внесение изменений удовлетворяет указанным требованиям, Экспертный комитет назначает референтный орган, и такой орган должен признать получение валидного заявления на внесение изменений.

Если выбранный референтный орган является уполномоченным органом референтного государства, не регистрировавшим все лекарственные препараты, затронутые заявлением, Экспертный комитет вправе обратиться к иному соответствующему органу за содействием референтному органу в экспертизе такого заявления на внесение изменений.

Референтный орган составляет заключение о валидном заявлении на внесение изменений в течение 60 календарных дней со дня признания получения валидного заявления на внесение изменений при незначимых изменениях IV типа и значимых изменениях II типа.

Референтный орган вправе сократить указанный срок, учитывая срочность вопроса, или продлить его до 90 календарных дней в отношении изменений по модификации одобренных показаний к применению или включению новых показаний к применению.

В течение указанного срока референтный орган вправе потребовать от заявителя представления дополнительных данных в сроки, установленные таким референтным органом. В этом случае:

референтный орган должен уведомить остальные соответствующие органы о своем запросе дополнительных сведений;

до представления таких дополнительных сведений процедура приостанавливается;

референтный орган вправе продлить установленный срок.

Референтный орган должен направить свое заключение о валидном заявлении заявителю и остальным уполномоченным органам; и в течение 30 календарных дней со дня получения заключения соответствующие органы должны одобрить такое заключение, уведомить референтный орган и соответствующим образом изменить рассматриваемые регистрационные досье.

В целях верификации валидности заявления на внесение изменений и составления заключения о валидном заявлении на внесение изменений по запросу референтного органа заинтересованные государства должны представлять сведения, относящиеся к затронутым изменением регистрационным досье.

#### 4.1.3. Пандемическая ситуация по гриппу.

В порядке исключения из разделов I, II и III при признании Всемирной организацией здравоохранения или Союзом пандемической ситуации по гриппу уполномоченные органы вправе временно в порядке исключения принять изменение условий регистрации вакцины для профилактики гриппа человека при отсутствии определенных доклинических или клинических данных.

При принятии изменения согласно части 1 настоящего Приложения заявитель должен предоставить недостающие

доклинические и клинические данные в предельный срок, установленный соответствующим органом.

#### 4.1.4. Неотложные ограничения по безопасности.

Если при возникновении риска для здоровья населения со стороны лекарственных препаратов для медицинского применения держатель по собственной инициативе вводит неотложные ограничения по безопасности, он должен немедленно уведомить об этом все соответствующие органы государств-членов.

Если в течение 24 часов после получения указанных сведений уполномоченный орган не направляет возражение, неотложные ограничения по безопасности считаются принятыми.

При возникновении риска общественному здоровью вследствие применения лекарственных препаратов для медицинского применения соответствующие органы вправе наложить на держателя неотложные ограничения по безопасности.

При введении держателем неотложного ограничения по безопасности или наложении его соответствующим органом, держатель в течение 14 рабочих дней со дня начала такого ограничения должен представить соответствующее заявление об изменении в регистрационное досье в уполномоченный орган (экспертную организацию).

## 4.2. Изменение регистрации лекарственного препарата и его реализация

### 4.2.1. Изменение регистрации лекарственного препарата.

Изменение регистрации лекарственного препарата по результатам процедур, предусмотренных разделами II и III настоящего Приложения должны осуществляться:

при значимых изменениях II типа в течение 60 календарных дней после получения сведений, указанных в абзаце 4 подпункта 2.4.1 и абзаце 2 подпункта 3.5.1 настоящего Приложения, при условии предоставления полного комплекта документов, необходимых для изменения регистрационного досье лекарственного препарата, уполномоченным органам (экспертным организациям) заинтересованных государств-членов;

в остальных случаях в течение 180 календарных дней после получения сведений, указанным в абзаце 4 пункта 2.4.1 и абзаце 2 пункта 3.5.1, при условии предоставления документов, необходимых для изменения регистрационного досье, уполномоченным органам (экспертным организациям) заинтересованных государств-членов.

При изменении решения о регистрации лекарственного препарата вследствие одной из процедур, предусмотренных разделами II, III и IV настоящего Приложения, соответствующий орган государства-члена должен немедленно уведомить заявителя об изменении регистрации.

#### 4.2.2. Реализация изменений.

Реализацию незначимых изменений IA типа допускается осуществить в любое время до завершения процедуры, предусмотренной пунктами 2.1 и 3.1 настоящего Приложения.

Если уведомление, затрагивающее одно или несколько незначимых изменений IA типа, отклонено, заявитель немедленно после получения сведений, упомянутых в абзаце 2 пункта 2.4.1 и абзаце 2 пункта 3.5.1 настоящего Приложения, должен прекратить реализацию рассматриваемых изменений.

Реализацию незначимых изменений IB типа допускается осуществлять лишь в следующих случаях:

в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурами, предусмотренными разделом II, не ранее чем после уведомления уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства заявителя о том, что уполномоченным органом (экспертной организацией) принято уведомление согласно пункту 2.2 или, если уведомление считается принятым согласно подпункту 2.2.3;

в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурами, предусмотренными разделом III, не ранее чем после уведомления соответствующим органом заявителя о том, что уполномоченным органом (экспертной организацией) принято уведомление согласно пункту 3.2 или, если уведомление считается принятым согласно подпункту 3.2.3;

в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурой, предусмотренной подпунктом 4.2.1, не ранее чем после уведомления референтным органом заявителя о том, что заключение положительное.

Реализацию любых изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего Приложения, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

Реализацию значимых изменений II типа допускается осуществлять лишь в следующих случаях:

в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурами, предусмотренными разделом II, в течение 30 календарных дней со дня уведомления уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства заявителя о том, что принято изменение согласно пункту 2.3 при условии того, что

документы, необходимые для изменения регистрационного досье лекарственного препарата, представлены соответствующим органам заинтересованных государств-членов. Если в соответствии с пунктом 2.6 начата процедура согласования, заявитель не должен реализовывать изменения до завершения процедуры согласования по рассматриваемому изменению;

в отношении изменений, представленных заявителем в соответствие с процедурами, предусмотренными разделом III, после уведомления соответствующим органом заявителя о том, что принято изменение согласно пункту 3.3;

в отношении изменений, представленных заявителем в соответствии с процедурой, предусмотренной подпунктом 4.1.2, в течение 30 календарных дней со дня уведомления референтным органом заявителя о том, что заключение положительное при условии того, что документы, необходимые для изменения регистрационного досье лекарственного препарата, представлены заинтересованным государствам-членам, если в соответствии с пунктом 2.6 не начата процедура согласования. Если в соответствии с пунктом 2.6 начата процедура согласования, заявитель не должен реализовывать изменение до завершения процедуры согласования о принятии изменения.

Реализацию любых изменений, приводящих к пересмотру информации о лекарственном препарате согласно пункту 1.6 настоящего документа, допускается производить после внесения изменений в регистрационное досье.

Реализацию расширения регистрации лекарственных препаратов допускается осуществлять лишь после изменения соответствующим уполномоченным органом решения о регистрации и соответствующем уведомлении об этом заявителя.

Реализацию неотложных ограничений по безопасности и изменений, затрагивающих вопросы безопасности, допускается осуществлять в сроки, согласованные между заявителем и соответствующим органом.

В порядке исключения реализацию неотложных ограничений по безопасности и изменений, затрагивающих вопросы безопасности, допускается осуществлять в сроки, согласованные между держателем (заявителем) и уполномоченным органом референтного государства после консультации с остальными соответствующими органами.

## V. Заключительные положения

### 5.1. Непрерывный мониторинг

По запросу соответствующего органа заявитель должен немедленно представить все сведения, затрагивающие реализацию определенного изменения.

### 5.2. Пересмотр настоящего документа

Не позднее чем через 5 лет со дня вступления в силу Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения Экспертный комитет по лекарственным средствам должен оценить применение настоящего документа в части классификации изменений в целях предложения необходимых изменений, направленных на адаптацию дополнений I и II, в целях поддержания его в актуальном состоянии с учетом современных научных данных.

## Дополнение I

## Расширение регистрации

## 1. Изменения активных фармацевтических субстанций:

а) замена активной фармацевтической субстанции, полученной путем химического синтеза, другой солью (эфиром, комплексом, производным) с той же активной частью молекулы действующего вещества при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;

б) замена активной фармацевтической субстанции другим изомером, другой смесью изомеров, смесью отдельных изомеров (например, рацемата на единственный энантиомер) при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;

в) замена биологической активной фармацевтической субстанции на другую с несколько измененной молекулярной структурой при отсутствии существенных различий по эффективности и (или) безопасности, за исключением изменений активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа человека;

г) модификации вектора, используемого для получения антигена или исходного материала, включая новый главный банк клеток из другого источника при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;

д) новый лиганд или связывающий механизм радиофармацевтического лекарственного препарата при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;

е) изменение экстрагента или соотношения растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности.

2. Изменения дозировки, лекарственной формы или пути введения:

а) изменение биодоступности;

б) изменение фармакокинетики, например, скорости высвобождения;

в) изменение или добавление новой дозировки (активности);

г) изменение или добавление новой лекарственной формы;

д) изменение или добавление нового пути введения (при парентеральном введении следует различать внутриартериальный, внутривенный, внутримышечный, подкожный и другие пути введения).

## Дополнение II

### Классификация изменений

1. Следует классифицировать в качестве незначимых изменений типа IA следующие изменения:

а) изменения исключительно административного характера, относящиеся к наименованию и контактными данным:

держателя, заявителя, представителя держателя и др.;

производителя или поставщика любого исходного материала, реактива, промежуточного продукта, активной фармацевтической субстанции, используемых в процессе производства или содержащихся в лекарственном препарате;

б) изменения, заключающиеся в исключении какой-либо производственной площадки, в том числе активной фармацевтической субстанции, промежуточного продукта или лекарственного препарата, упаковщика, производителя, ответственного за выпуск серии, производственной площадки, осуществляющей выпускающий контроль качества;

в) изменения, заключающиеся в незначимых изменениях одобренных физико-химических аналитических методик, если подтверждено, что обновленная методика по меньшей мере эквивалентна ранее использованной, проведена надлежащая валидация и ее результаты свидетельствуют, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей (заменяемой);

г) изменения, заключающиеся в изменении спецификаций активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества либо нормативного документа по качеству лекарственного препарата, осуществленные в целях обеспечения соответствия

обновленной соответствующей статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена, если изменение осуществлено исключительно в целях обеспечения соответствия требованиям фармакопеи, а параметры спецификации (нормативного документа по качеству) на продукт (специфичные свойства) не изменяются;

д) изменения, заключающиеся в смене упаковочного материала, не соприкасающегося с лекарственным препаратом, не влияющие на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата;

е) изменения, заключающиеся в ужесточении критериев приемлемости спецификации или нормативного документа по качеству, если такие изменения не являются следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (нормативного документа по качеству), или неожиданных ситуаций, возникших в ходе производства.

2. Следующие изменения следует классифицировать в качестве значимых изменений II типа:

а) изменения, заключающиеся в добавлении нового показания к применению или модификации существующего;

б) изменения, заключающиеся в значимых модификациях общей характеристики лекарственного препарата, особенно в силу новых данных о качестве, результатов доклинических или клинических исследований, данных фармаконадзора;

в) изменения, заключающиеся в изменениях, превышающих диапазон, пределы или критерии приемлемости одобренных спецификаций (нормативного документа по качеству);

г) изменения, заключающиеся в значительных изменениях процесса производства, состава, спецификаций (нормативного документа по качеству) или профиля примесей активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, которые могут значимым образом повлиять на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата;

д) изменения, заключающиеся в модификациях процесса производства или производственных площадок активной фармацевтической субстанции биологического лекарственного препарата;

е) изменения, заключающиеся во внедрении нового проектного поля или расширении ранее одобренного, если проектное поле разработано на основании соответствующих руководств Союза или международных научных руководств;

ж) изменения, заключающиеся в изменении активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа человека.

## Дополнение III

Случаи группировки изменений, описанных в абзаце третьем пункта 1.7.2 и абзаце третьем пункта 3.4.2 настоящего документа

1. Одним из изменений в группе является расширение регистрации.

2. Одним из изменений в группе является значимое изменение II типа, остальные изменения в группе являются следствием такого значимого изменения II типа.

3. Одним из изменений в группе является незначимое изменение типа IV, остальные изменения в группе являются следствием такого незначимого изменения типа IV.

4. Все изменения в группе являются исключительно изменениями административного характера общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша.

5. Все изменения в группе являются изменениями мастер-файла активной фармацевтической субстанции, мастер-файла вакцинного антигена или мастер-файла плазмы.

6. Все изменения в группе являются частью программы, направленной на улучшение процесса производства и качества рассматриваемого лекарственного препарата или его активных фармацевтических субстанций.

7. Все изменения в группе являются изменениями, влияющими на качество вакцины для профилактики пандемического гриппа человека.

8. Все изменения в группе являются изменениями в системе фармаконадзора.

9. Все изменения в группе являются следствием определенного неотложного ограничения по безопасности и поданы в соответствии с пунктом 4.1.4 настоящего документа.

10. Все изменения в группе относятся к исправлению сведений определенного класса в общей характеристике лекарственного препарата, маркировке или листке-вкладыше (например, добавление класс-специфичного предупреждения).

11. Все изменения в группе являются следствием экспертизы определенного периодического отчета по безопасности.

12. Все изменения в группе являются следствием пострегистрационного исследования, проведенного под надзором держателя.

13. Все изменения в группе являются следствием обязательства, наложенного уполномоченным органом государства-члена при регистрации.

14. Все изменения в группе являются следствием регистрации на условиях.

## Дополнение IV

Документы, представляемые заявителем в целях внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата (досье на изменение)

1. Перечень всех регистрационных досье, затронутых уведомлением или заявлением на внесение изменений.

2. Описание всех поданных изменений, включая:

при незначимых изменениях типа IA – дату реализации каждого описанного изменения;

при незначимых изменениях типа IA, не требующих немедленного уведомления, описание всех незначимых изменений типа IA, реализованных за последние 365 календарных дней (12 месяцев), уведомления о которых ранее не подавались.

3. Все необходимые документы, указанные в Дополнении V к настоящему документу, в отношении соответствующего изменения.

4. Описание взаимосвязи между изменениями, если изменение приводит к изменению или является следствием иных изменений условий той же регистрации лекарственного препарата.

5. Документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с законодательством государства-члена.

6. Перечень заинтересованных государств-членов с указанием референтного государства, если применимо.

## 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 пункт 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 документа и дополнения II к настоящему документу. В нем также указано, какие из изменений IA типа требуют согласно подпунктам 2.1.2 и 3.1.2 настоящего Приложения немедленного уведомления;

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

В дополнении V не рассматриваются расширения регистраций, поскольку они должным образом описаны в дополнении I к настоящему документу. Все изменения, описанные в дополнении I к настоящему документу, следует рассматривать в качестве расширений регистраций. Все иные изменения не должны трактоваться в качестве таковых.

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 документа, 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, может оказать значительное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата, он вправе требовать от заявителя изменения заявления на

внесение изменений и представления документов, подтверждающих данное изменение и отнесение его к изменению II типа.

В целях настоящего дополнения термин «процедура испытания» (test procedure) имеет то же значение, что и «аналитическая методика» (analytical procedure), термин «пределы» (limits) – «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.

Если имеют место несколько незначимых изменений (например, одного и того же метода, процесса или материала) в одно и то же время или при значимом обновлении сведений о качестве активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, заявитель при выборе надлежащей классификационной категории должен учесть совокупное влияние таких изменений на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата и подать их соответствующим образом.

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

Кроме того, если изменение требует пересмотра общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша (объединяемых термином «информация о лекарственном препарате»), это обстоятельство рассматривается как часть такого изменения. В этом случае обновленную информацию о лекарственном препарате следует подавать как часть досье с переводом на

государственные языки государств-членов при наличии соответствующего требования в законодательстве государств-членов. Макеты упаковки следует предоставить уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства или государства признания соответственно.

Уведомлять уполномоченные органы государств-членов об обновленной статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена не требуется, если в досье зарегистрированного лекарственного препарата указана ссылка на актуальную редакцию. Заявителям следует помнить, что соответствие обновленной статье должно быть реализовано в течение 180 календарных дней со дня ее опубликования.

В разделе Г настоящего дополнения представлен перечень изменений, характерных для МФП и МФВА. После экспертизы таких изменений любое затронутое регистрационное досье 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 обрабатываться в соответствии с настоящим дополнением.

В отсутствии специальных указаний ссылки в настоящем дополнении на изменения регистрационного досье лекарственного препарата подразумевают добавление, замену или исключение. Если поправки к регистрационному досье являются редакционными изменениями, такие изменения в целом не следует подавать в виде отдельного внесения изменений, их допускается включать в другие внесения изменений соответствующей части регистрационного досье.

В таких случаях в форме заявления необходимо четко обозначить такие изменения, как редакционные правки, и представить гарантийное письмо, подтверждающее, 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.

## А. Административные изменения

А.1 Изменение названия и (или) адреса держателя регистрационного удостоверения	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
	1	1, 2	IA <sub>НУ</sub>
<p>Условия</p> <p>1. Держатель регистрационного удостоверения должен оставаться тем же юридическим лицом.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
А.2. Изменение (торгового) наименования лекарственного препарата	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
а) Лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза	1	1, 2	IA <sub>НУ</sub>
б) Лекарственные препараты, зарегистрированные по национальной процедуре (регистрация только в референтном государстве)	–	2	IB
<p>Условия</p> <p>1. Подтверждение со стороны референтного государства приемлемости нового наименования.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Копия письма референтного государства о приемлемости нового (торгового) наименования.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
А.3. Изменение наименования активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
	1, 2	1, 2	IA <sub>НУ</sub>
<p>Условия</p> <p>1. Фармацевтическая субстанция (вспомогательное вещество) не изменяется.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Свидетельство ВОЗ об утверждении или копия перечня МНН. Если применимо, подтверждение того, что изменение соответствует Фармакопее Союза. Декларация, что наименование растительных лекарственных препаратов растительного происхождения соответствует документам Союза.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
А.4. Изменение названия и (или) адреса: производителя (включая, если применимо, площадок по контролю качества), или держателя МФАФС, или поставщика активной фармацевтической субстанции, исходных материалов, реактивов или промежуточных продуктов, используемых в производстве активной фармацевтической	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура

субстанции (если указано в техническом досье), если в регистрационном досье отсутствуют сертификаты соответствия Ph. Eug., или производителя нового вспомогательного вещества (если указано в техническом досье)			
	1	1, 2, 3	IA
Условия 1. Производственная площадка и ни одна из производственных операций не изменяется.			
Документация 1. Официальный документ от уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название и (или) адрес. 2. Поправка к соответствующему разделу досье. 3. При изменении названия держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) – обновленное «разрешение на доступ».			
А.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 <sub>ну</sub>
б) действия, за которые отвечает производитель (импортер), не включают выпуск серий	1	1, 2	IA
Условия 1. Производственная площадка, название и (или) адрес которой изменяются, и ни один из процессов производства не изменяются.			
Документация 1. Копия исправленного разрешения на производство (при наличии) или официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором упоминается новое название и (или) адрес. 2. Если применимо, поправка к соответствующему разделу досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате.			
А.6. Изменение кода АТХ	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1, 2	IA
Условия 1. Изменение вследствие утверждения или изменения ВОЗ кода АТХ.			
Документация 1. Свидетельство (ВОЗ) об утверждении или копия перечня кодов АТХ. 2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
А.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 досье))	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры

	1, 2	1, 2	IA
<p>Условия</p> <p>1. Должно остаться не менее 1 ранее одобренной производственной площадки (производителя), осуществляющих те же функции, что и подлежащие исключению. Если применимо, в пределах Союза остается по меньшей мере один производитель, отвечающий за выпуск серий, способный сертифицировать испытание продукта в целях выпуска серий в рамках Союза.</p> <p>2. Исключение не должно быть следствием критических недостатков производства.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить текущих и предлагаемых производителей, перечисленных в разделе 2.5 формы заявления о регистрации.</p> <p>2. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате.</p>			
А.8. Изменения даты аудита для верификации соответствия производителя активной фармацевтической субстанции правилам надлежащей производственной практики	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	–	IA
<p>Документация</p> <p>Письменное подтверждение производителя лекарственного препарата, содержащее указание о верификации соответствия производителя активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики.</p>			

## Б. Изменения качества

### Б.1. Активная фармацевтическая субстанция

#### Б.1.а) Производство

Б.1.а.1. Изменение производителя исходного материала (реагента, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее.	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) предлагаемый производитель принадлежит к той же фармацевтической группе, что и одобренный производитель	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA <sub>НУ</sub>
б) внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, обоснованной МФАФС	–	–	II
в) предлагаемый производитель использует резко отличающийся способ синтеза или	–	–	II

условия производства, которые могут 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 ТГЭ	–	–	II
д) изменение затрагивает биологическую активную фармацевтическую субстанцию или исходный материал (реактив, промежуточный продукт), используемый в производстве биологического (иммунологического) 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 существенного обновления соответствующего раздела досье по активной фармацевтической субстанции	–	–	II
з) включение альтернативной площадки по стерилизации активной фармацевтической субстанции с использованием метода Фармакопеи Союза	–	1, 2, 4, 5, 8	IB
и) внесение новой площадки по микронизации	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
к) изменения соглашений по испытаниям по контролю 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) рабочих банков клеток	–	1, 5	IB
<p>Условия</p> <p>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.</p>			

2. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической (иммунологической) или стерильной.
3. Если в процессе производства используются материалы человеческого или животного происхождения, производитель не использует нового поставщика, в отношении которого требуется оценка вирусной безопасности и соответствие Фармакопее Союза по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.
4. Трансфер метода со старой на новую площадку произведен успешно.
5. Спецификация на размер частиц активной фармацевтической субстанции и соответствующий аналитический метод не изменяются.

#### Документация

1. Если применимо, поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.
2. Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что процедуры контроля качества способа синтеза (или для растительных лекарственных препаратов (соответственно): метода приготовления, географического источника, производства растительной фармацевтической субстанции и процесса производства) 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. Либо сертификат соответствия Европейской Фармакопее по ТГЭ для любого нового источника материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ТГЭ, ранее исследовался уполномоченным органом; и было подтверждено его соответствие Фармакопее Союза по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения. Необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных, его использование и приемлемость в прошлом.
4. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы) по меньшей мере двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных) активной фармацевтической субстанции от текущих и предлагаемых производителей (площадок).
5. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить текущих и предлагаемых производителей, как указано в разделе 2.5 формы заявления.
6. Если активная фармацевтическая субстанция используется в качестве исходного материала, декларация квалифицированного лица (КЛ) каждого держателя лицензии на производство, указанного в заявлении, и квалифицированного лица (КЛ) каждого держателя лицензии на производство, указанного в заявлении в качестве ответственного за выпуск серий. В декларациях необходимо указать, что производитель(и) активной фармацевтической субстанции, указанный(е) в заявлении, осуществляет(ют) свою деятельность в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Союза в отношении исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять 1 декларацию (см. примечание к изменению Б.П.б.1).
7. Обязательство (при необходимости) производителя активной фармацевтической субстанции оповещать держателя РУ о любых изменениях процесса производства, спецификаций и аналитических методик активной фармацевтической субстанции.
8. Подтверждение того, что предлагаемая площадка должным образом лицензирована в отношении рассматриваемой лекарственной формы, лекарственного препарата или производственной операции.

Б.1.а.2. Изменения процесса производства активной фармацевтической субстанции	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
---	---------------------	------------------------	---------------

а) незначительное 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 (иммунологическую) субстанцию или использование другого вещества, полученного путем химического синтеза, при производстве биологического (иммунологического) лекарственного препарата, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата и не связано с протоколом	–	–	II
г) изменение затрагивает растительный лекарственный препарат, а именно географический источник, способ производства или приготовления	–	–	II
д) незначительное изменение закрытой части МФАФС	–	1, 2, 3, 4	IV
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Нежелательное изменение качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствует.</li> <li>2. Способ синтеза остается тем же, т.е. промежуточные продукты не изменяются и в процесс не вводятся новые реактивы, катализаторы или растворители. Географический источник, приготовление растительного сырья и способ производства лекарственных растительных препаратов не изменяются.</li> <li>3. Спецификации активной фармацевтической субстанции и промежуточных продуктов не изменяются.</li> <li>4. Изменение полностью описывается в открытой части (части «заявителя») МФАФС (если применимо).</li> <li>5. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической (иммунологической) субстанцией.</li> <li>6. Изменение не затрагивает географический источник, способ производства или приготовления лекарственного растительного препарата.</li> <li>7. Изменение не затрагивает закрытой части МФАФС.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая прямое сравнение текущего и нового процессов.</li> <li>2. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы) по меньшей мере 2 серий (по меньшей мере, опытно-промышленных), произведенных с помощью одобренного и предлагаемого процессов.</li> <li>3. Копии утвержденных спецификаций активной фармацевтической субстанции.</li> </ol>			

4. Декларация 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.			
<i>Примечание</i>	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.1.а.3. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта, используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) увеличение размера серии вплоть до 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
б) 10-кратное разукрупнение	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
в) изменение требует анализа сопоставимости биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции	–	–	II
г) увеличение размера серии более 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером	–	1, 2, 3, 4	IV
д) увеличение (уменьшение) масштаба производства биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции без изменения процесса производства (например, дублирование линии)	–	1, 2, 3, 4	IV
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые для укрупнения или разукрупнения, например, использование оборудования другого размера.</li> <li>2. Необходимо представить результаты испытаний согласно спецификациям не менее 2 серий предлагаемого размера серии.</li> <li>3. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) лекарственным препаратом.</li> <li>4. Изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса.</li> <li>5. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности.</li> <li>6. Спецификации активной фармацевтической субстанции (промежуточных продуктов) не изменяются.</li> <li>7. Активная фармацевтическая субстанция не является стерильной.</li> <li>8. Размер серии находится в пределах 10-кратного диапазона размера серии, предусмотренного при регистрации или после последующего изменения, не являвшегося изменением IA типа.</li> </ol>			

<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</p> <p>2. Номера серий испытанных серий имеют предлагаемый размер серии.</p> <p>3. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы) по меньшей мере одной промышленной серии активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта соответственно, произведенной в утвержденном и предлагаемом размере. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; держатель обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.</p> <p>4. Копии одобренных спецификаций активной фармацевтической субстанции (и промежуточных продуктов, если применимо).</p> <p>5. Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые для укрупнения или разукрупнения, 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.</p>			
Б.1.а.4. Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, используемых при производстве активной фармацевтической субстанции	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
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 совокупное качество активной фармацевтической субстанции	–	–	II
е) добавление или замена внутрипроизводственного испытания из соображений безопасности или качества	–	1, 2, 3, 4, 6	IV
<p>Условия</p> <p>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).</p> <p>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая некавалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.</p> <p>3. Любое изменение должно укладываться в диапазон действующих одобренных критериев приемлемости.</p>			

<p>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</p> <p>5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</p> <p>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).</p> <p>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, любой запрос на изменение частоты испытаний.</p>				
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</p> <p>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний.</p> <p>3. Подробное описание нового нефармакопейной аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).</p> <p>4. Данные анализа двух промышленных серий (для биологических активных фармацевтических субстанций, в отсутствие должных обоснований, – три промышленные серии) активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.</p> <p>5. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственные параметры являются незначимыми или устаревшими.</p> <p>6. Обоснование со стороны держателя РУ или держателя МФАФС соответственно новых внутрипроизводственных испытаний и пределов.</p>				
Б.І.а.5. Изменение активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры	
а) Замена штамма(-ов) сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа	–	–	II	

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

Б.І.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	Требуемая документация	Вид процедуры	
а) ужесточение критериев приемлемости спецификации лекарственных препаратов, подлежащих выпуску серий официальным контрольным органом	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>HY</sub>	
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 и иммунологическую субстанцию) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытания из соображений безопасности или качества	–	1, 2, 3, 4, 5, 7	IV
и) если на активную фармацевтическую субстанцию отсутствует статья Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена, изменение собственных данных спецификации на данные неофициальной фармакопеи или фармакопеи третьей страны	–	1, 2, 3, 4, 5, 7	IV
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.</li> <li>3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</li> <li>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</li> <li>5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> <li>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).</li> </ol>			

7. Изменение любого материала не затрагивает генотоксичную примесь. Если вовлечена активная фармацевтическая субстанция, за исключением остаточных растворителей, которые должны соответствовать пределам соответствующей статье Фармакопеи Союза, контроль любой новой примеси должен соответствовать Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена.

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 запрос на пропуск испытания.

#### Документация

1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) 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 двух промышленных серий (в отсутствие обоснования обратного для биологических активной фармацевтических субстанций – 3 серии) соответствующей активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.

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.

6. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.

7. Обоснование со стороны держателя РУ или держателя МФАФС соответственно новых параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.І.б.2 Изменение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) незначимые изменения одобренной аналитической методики	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) исключение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта, реактива), если альтернативная ей аналитическая методика уже одобрена	7	1	ІА
в) прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление) реактива, которая не оказывает значимого влияния на совокупное качество активной фармацевтической субстанции	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	ІА

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	IV
<p><b>Условия</b></p> <p>1. Согласно соответствующим руководствам Союза, проведена необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.</p> <p>2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.</p> <p>3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).</p> <p>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).</p> <p>5. Ни один новый метод испытания не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.</p> <p>6. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической (иммунологической).</p> <p>7. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика не была включена посредством IA (IA<sub>ну</sub>)-уведомления.</p>			
<p><b>Документация</b></p> <p>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).</p> <p>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.</p>			

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

Б.І.в.1. Изменение первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Качественный и (или) количественный состав	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
б) Качественный и (или) количественный состав для стерильных или незамороженных биологических (иммунологических) активных фармацевтических субстанций	–	–	II
в) Жидкие активные фармацевтические субстанции (нестерильные)	–	1, 2, 3, 5, 6	IV

**Условия**

1. По соответствующим свойствам предлагаемый упаковочный материал должен по меньшей мере быть эквивалентным одобренному.
2. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза 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 зарегистрированной, то 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 (иммунологические) активные фармацевтические субстанции.

**Документация**

1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, влаги и т.д.), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или законодательству Союза о пластических материалах и объектах, контактирующих с пищевыми продуктами.
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 законодательству Союза о пластических материалах и объектах, контактирующих с пищевыми продуктами.
4. Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС, что требуемые исследования стабильности начаты в соответствии с документами Союза (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 что 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 требованиями актов, входящих в право Союза, 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 (периода повторного испытания), их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
6. Сравнение действующих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).

Б.І.в.2. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующему ему метода испытаний	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	ІА
в) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 5	ІА
г) добавление или замена параметра спецификации из соображений безопасности или качества	–	1, 2, 3, 4, 6	ІВ
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства упаковочного материала или при хранении активной фармацевтической субстанции.</li> <li>3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</li> <li>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</li> <li>5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</li> <li>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.</li> <li>3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).</li> <li>4. Данные анализа 2 серий упаковочного материала по всем параметрам спецификации.</li> <li>5. Обоснование (оценка рисков) со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.</li> <li>6. Обоснование со стороны держателя РУ или держателя МФАФС новых параметра спецификации и критериев приемлемости.</li> </ol>			
Б.І.в.3 Изменение аналитической методики испытания первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) незначительные изменения утвержденной аналитической методики	1, 2, 3	1, 2	ІА
б) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)	1, 3, 4	1, 2	ІА
в) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже утверждена	5	1	ІА

<p><b>Условия</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Согласно соответствующим документам Союза, проведена необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.</li> <li>2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).</li> <li>3. Ни один новый метод испытаний не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.</li> <li>4. Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими (иммунологическими).</li> <li>5. В отношении параметра спецификации сохраняется аналитическая методика, при этом такая методика не была добавлена посредством IA (IA<sub>НУ</sub>)-уведомления.</li> </ol>
<p><b>Документация</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации.</li> <li>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.</li> </ol>

### Б.І.г) Стабильность

Б.І.г.1. Изменение периода 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	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Период повторного испытания (период хранения)			
1. Сокращение	1	1, 2, 3	IA
2. Увеличение периода повторного испытания путем экстраполяции данных по стабильности, не соответствующей документам Союза (*)	–	–	II
3. Увеличение периода хранения биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции, не соответствующие одобренной программе изучения стабильности	–	–	II
4. Увеличение или введение периода повторного испытания (периода хранения), подтвержденного данными естественного хранения	–	1, 2, 3	IV
б) Условия хранения			
1. Изменение условий хранения активной фармацевтической субстанции на более строгие	1	1, 2, 3	IA
2. Изменение условий хранения	–	–	II

биологических (иммунологических) активных фармацевтических субстанций, если исследования стабильности проведены не в соответствии с текущим утвержденным протоколом стабильности			
3. Изменение условий хранения активной фармацевтической субстанции	–	1, 2, 3	IV
в) Изменение утвержденной программы изучения стабильности	1, 2	1, 4	IA
<p>Условия</p> <p>1. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.</p> <p>2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытуемых параметров, исключению параметра стабильности или снижению частоты испытаний.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) 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 – трех) 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.</p> <p>2. Подтверждение того, что исследования стабильности проведены в соответствии с текущей одобренной программой. Результаты исследования должны подтверждать, что соответствующие одобренные спецификации продолжают соблюдаться.</p> <p>3. Копии утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию.</p> <p>4. Обоснование предлагаемых изменений.</p>			
(*) <i>Примечание</i>	Период повторного испытания не применим к биологическим (иммунологическим) активным фармацевтическим субстанциям		

#### Б.1.д) Проектное поле и протокол пострегистрационных изменений

Б.1.д.1. Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля активной фармацевтической субстанции, затрагивающее	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) одну операционную единицу процесса производства активной фармацевтической субстанции, включая соответствующие внутрипроизводственный контроль (или) аналитические методики	–	1, 2, 3	II
б) аналитические методики исходных материалов (промежуточных продуктов) и (или) активной фармацевтической субстанции	–	1, 2, 3	II

<p>Документация</p> <p>1. Проектное поле было разработано на основании соответствующих документов Союза 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 то, что достигнуто целостное механистическое понимание показателей качества материалов и параметров процесса на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции.</p> <p>2. Описание проектного поля в табличном виде, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.</p> <p>3. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</p>			
Б.І.д.2. Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	1, 2, 3	II
<p>Документация</p> <p>1. Подробное описание предлагаемого изменения.</p> <p>2. Протокол управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию.</p> <p>3. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</p>			
Б.І.д.3. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1, 2	IA <sub>ну</sub>
<p>Условия</p> <p>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.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Обоснование предлагаемого исключения.</p> <p>2. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</p>			
Б.І.д.4. Изменения утвержденного протокола управления изменениями	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) значимые изменения протокола управления изменениями	–	–	II
б) незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе	–	1	IV
<p>Документация</p> <p>Декларация, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.</p>			

Б.І.д.5. Реализация изменений, предусмотренных протоколом управления изменениями утвержденным	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных	1	1, 2, 4	ІА <sub>НУ</sub>
б) реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных	–	1, 2, 3, 4	ІВ
в) реализация изменения биологического (иммунологического) лекарственного препарата	–	1, 2, 3, 4, 5	ІВ
<p>Условия</p> <p>Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.</p> <p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.</li> <li>2. Декларация, 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 (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.</li> <li>3. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.</li> <li>4. Поправка к соответствующему разделу досье.</li> <li>5. Копия утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию.</li> </ol>			

## Б.ІІ Лекарственный препарат

### Б.ІІ.а) Внешний вид и состав

Б.ІІ.а.1. Изменение или добавление оттисков, гравировки или иных знаков, включая замену или добавление чернил, используемых при производстве лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) изменения оттисков, гравировки или иных знаков	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА <sub>НУ</sub>
б) изменение рисок (линий разлома), предназначенных для разделения на равные дозы	–	1, 2, 3	ІВ
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменяются (за исключением внешнего вида).</li> <li>2. Все чернила должны соответствовать действующему фармацевтическому законодательству.</li> <li>3. Риски (линии разлома) не предназначены для разделения на равные дозы.</li> <li>4. Знаки лекарственного препарата, используемые для различения дозировок, полностью не удалены.</li> </ol> <p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая подробное графическое или повествовательное описание текущего и нового внешнего вида, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.</li> </ol>			

2. В соответствующих случаях образцы лекарственного препарата.			
3. Результаты соответствующих испытаний по Фармакопее Союза, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования).			
Б.П.а.2. Изменение формы или размеров лекарственной формы	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) таблетки, капсулы, суппозитории и пессарии с немедленным высвобождением	1, 2, 3, 4	1, 4	IA <sub>Hy</sub>
б) лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением и таблетки с риской, предназначенной для деления на равные дозы	–	1, 2, 3, 4, 5	IB
в) добавление нового набора для радиофармацевтического лекарственного препарата с другим объемом заполнения	–	–	II
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Профиль растворения измененного лекарственного препарата сопоставим со старым, если применимо. При невозможности проведения испытания растворения время распадаемости нового лекарственного препарата в сравнении со неизменным.</li> <li>2. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменились (за исключением размеров лекарственной формы).</li> <li>3. Качественный и количественный состав и средняя масса не изменились.</li> <li>4. Изменение не затрагивает таблетки с риской, предназначенной для деления лекарственной формы на равные дозы.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая подробное графическое отображение текущего и предлагаемого положения, а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.</li> <li>2. Сравнительные данные растворения не менее чем 1 опытно-промышленной серии с текущими и предлагаемыми размерами (отсутствие значительных различий с точки зрения сопоставимости – см. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе (далее – Правила проведения исследований биоэквивалентности)). В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть приемлемы данные сравнительной распадаемости.</li> <li>3. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности.</li> <li>4. В соответствующих случаях образцы лекарственного препарата.</li> <li>5. Результаты соответствующих испытаний по Фармакопее Союза, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования).</li> </ol>			
(*) <i>Примечание</i>	Для Б.П.а.2.в любое изменение дозировки лекарственного препарата требует подачи заявления о расширении регистрации.		
Б.П.а.3. Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) изменение состава вкусовых добавок (ароматизаторов) или красителей			
1. Добавление, исключение или замена	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA <sub>Hy</sub>

2. Увеличение или уменьшение содержания	1, 2, 3, 4, 11	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
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 (иммунологический) препарат	–	–	II
4. Любое новое вспомогательное вещество, предполагающее использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности и (или) риска ТГЭ	–	–	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, 10	IB

## Условия

1. Изменения функциональных характеристик лекарственной формы, например, времени распадаемости, профиля растворения, отсутствуют.
2. Всякую незначительную коррекцию состава для поддержания общей массы необходимо осуществлять вспомогательным веществом, составляющим в настоящее время основную часть лекарственного препарата.
3. Спецификация лекарственного препарата обновлена в части внешнего вида (запаха, вкуса) и, при необходимости, исключено испытание на подлинность.
4. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза (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 введения изменений IA типа и уведомления об изменениях IB типа); профиль стабильности схож с утвержденным в настоящее время профилем. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты на конец срока годности не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.
5. Все новые компоненты должны удовлетворять требованиям соответствующих документов 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 по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.

7. В соответствующих случаях изменения не влияют на различия между дозировками и не оказывают негативного влияния на вкусовые свойства лекарственных препаратов, предназначенных для детей.

8. Профиль растворения не менее чем 2 опытно-промышленных серий нового лекарственного препарата сопоставим со неизменным (отсутствие значительных различий с точки зрения сопоставимости – см. Правила проведения исследований биоэквивалентности Союза). При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости нового лекарственного препарата сопоставимо со неизменным.

9. Изменение не является следствием нестабильности и (или) не должно сказываться на безопасности, т.е. различиях между дозировками.

10. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) лекарственным препаратом.

#### Документация

1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая методы испытания на подлинность всех новых красителей (если применимо), а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.

2. Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с документами Союза (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 что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

3. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с документами Союза, по значимым параметрам стабильности не менее чем на двух 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, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

4. В соответствующих случаях образцы нового лекарственного препарата.

5. Либо сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ТГЭ на любой новый источник материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ТГЭ, ранее проверен уполномоченным органом; и было подтверждено его соответствие действующей статье Фармакопеи Союза по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного 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 взаимодействует с аналитическими методиками спецификации лекарственного препарата.

<p>7. Необходимо посредством надлежащей фармацевтической разработки (включая вопросы стабильности и противомикробного консервирования, если применимо) представить обоснование смены (выбора) вспомогательных веществ и т.д.</p> <p>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.</p> <p>9. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности Союза.</p>			
Б.П.а.4. Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) твердые лекарственные формы для приема внутрь	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является ключевым фактором высвобождения	–	–	II
<p>Условия</p> <p>1. Профиль растворения не менее чем 2 опытно-промышленных серий нового лекарственного препарата сопоставим со старым. При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости нового лекарственного препарата в сравнении со старым.</p> <p>2. Оболочка не является ключевым фактором механизма высвобождения.</p> <p>3. Спецификация лекарственного препарата обновлена лишь в части массы и размеров (если применимо).</p> <p>4. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза не менее чем на 2 опытно-промышленных или промышленных сериях; в распоряжении заявителя на момент введения 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, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</p> <p>2. Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с документами Союза (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 что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.</p>			
Б.П.а.5. Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального лекарственного препарата при неизменности содержания активной	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры

фармацевтической субстанции на единицу дозы (т.е. дозировки)			
	–	–	II
Б.П.а.б. Исключение контейнера с растворителем (разбавителем) из упаковки	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	1, 2	IV
<p>Документация</p> <p>1. Обоснование исключения, включая указание на альтернативные способы получения растворителя (разбавителя) в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			

### Б.П.б) Производство

Б.П.б.1. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) площадка по вторичной упаковке	1, 2	1, 3, 8	IA <sub>НУ</sub>
б) площадка по первичной упаковке	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA <sub>НУ</sub>
в) площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических (иммунологических) 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	IV
е) площадка, на которой осуществляются любые производственные операции со стерильными лекарственными препаратами, производящимися с использованием асептических методов (исключая биологические (иммунологические) лекарственные препараты), за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки	–	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IV
<p>Условия</p> <p>1. Удовлетворительная инспекция в течение последних трех лет инспектирующими органами государств-членов, или страной, с которой заключено действующее соглашение о взаимном признании надлежащей производственной практики.</p> <p>2. Площадка лицензирована в установленном порядке (для производства рассматриваемой</p>			

лекарственной формы или лекарственного препарата).

3. Рассматриваемый лекарственный препарат не является стерильным.

4. В соответствующих случаях, например, в отношении суспензий или эмульсий, имеется схема валидации или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация новой площадки с не менее чем 3 промышленными сериями.

5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим).

#### Документация

1. Подтверждение того, что предлагаемая площадка лицензирована в установленном порядке для производства лекарственной формы или рассматриваемого лекарственного препарата.

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.

3. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко указать «текущих» и «предлагаемых» производителей лекарственного препарата (согласно разделу 2.5 формы заявления).

4. Копии утвержденных спецификаций на выпуск и конец срока годности (если применимо).

5. Данные анализа одной промышленной серии и двух опытно-промышленных серий, имитирующих процесс производства (или две промышленные серии) и сравнительные данные с тремя сериями, произведенными на предыдущей производственной площадке. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; необходимо сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.

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.

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 практике Союза для исходных материалов.

8. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.

9. Если производственная площадка и площадка, на которой осуществляется первичная упаковка, различаются, необходимо описать и валидировать условия транспортировки и хранения нерасфасованного препарата (bulk).

#### Примечания:

При изменении или новой производственной площадке в стране за пределами Союза, с которой не заключено соглашение о взаимном признании надлежащей производственной практики, держателям до подачи уведомления рекомендуется проконсультироваться с уполномоченными органами и представить сведения о всех предыдущих инспекциях Союза за последние 2–3 года и (или) всех запланированных инспекциях Союза, включая даты инспекций, категории инспектируемых продуктов, надзорное ведомство и прочие сведения. Все это, при необходимости, будет способствовать приготовлениям к инспекции на соответствие Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза инспектором государства-члена.

Декларации уполномоченного лица, затрагивающие активную фармацевтическую субстанцию

	<p>Держатели лицензий на производство обязаны в качестве исходных материалов использовать исключительно активные фармацевтические субстанции, произведенные в соответствии с GMP, поэтому каждый держатель лицензии на производство обязан продекларировать, что он в качестве исходного материала использует активную фармацевтическую субстанцию, произведенную в соответствии с GMP. Кроме того, поскольку уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, берет на себя общую ответственность за каждую серию, если площадка, выпускающая серию, отличается от указанной выше, уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, должно представить дополнительную декларацию.</p> <p>Во многих случаях вовлечен лишь один держатель 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:</p> <p>в декларации четко указано, что она подписана от лица всех вовлеченных уполномоченных лиц;</p> <p>договоренности скреплены техническим соглашением, описанным в главе 7 Правил надлежащей производственной практики Союза, и уполномоченное лицо, подающее декларацию, указано в таком соглашении как берущее на себя обязательство по соответствию производителя(ей) активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики Союза. Примечание: указанные соглашения являются предметом инспекции уполномоченных органов.</p>		
Б.П.б.2. Изменение импортера, соглашений о выпуске серий и испытаний по контролю качества лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) замена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль качества (испытание) серий	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
б) замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий биологического (иммунологического) лекарственного препарата и любых методов испытаний, осуществляемых на площадке, являющихся биологическим (иммунологическим) методом			II
в) замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий			
1. За исключением контроля качества (испытания) серий	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	IA <sub>ну</sub>
2. Включая контроль качества (испытание) серий	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA <sub>ну</sub>
3. Включая контроль качества (испытание) биологического (иммунологического) лекарственного препарата и один из методов испытаний, осуществляемый на площадке является биологическим (иммунологическим,			II

иммунохимическим)			
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Производитель, ответственный за выпуск серии, должен располагаться в пределах Союза. В Союзе сохраняется по меньшей мере одна площадка по выпуску серий, способная сертифицировать испытания лекарственного препарата в целях выпуска серий в пределах Союза.</li> <li>2. Площадка лицензирована в установленном порядке.</li> <li>3. Лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) лекарственным препаратом.</li> <li>4. Трансфер технологи со старой на новую площадку или новую испытательную лабораторию произведен успешно.</li> <li>5. В Союзе или в стране, с которой заключено действующее и соответствующее соглашение о взаимном признании надлежащей производственной практики между этой страной и Союзом, сохраняется по меньшей мере одна площадка по контролю (испытанию) серий, способная проводить испытания препарата в целях выпуска серий в пределах Союза.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Копия лицензий на производство или в их отсутствие – сертификат надлежащей производственной практике, выданный в течение 3 последних лет соответствующим уполномоченным органом.</li> <li>2. В форме заявления о внесении изменений необходимо указать «текущих» и «предлагаемых» производителей лекарственного препарата (согласно разделу 2.5 формы заявления).</li> <li>3. Декларация уполномоченного лица, ответственного за сертификацию серии, в которой указывается, что производитель(-и) активной фармацевтической субстанции, указанной в регистрационном досье, работает в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Союза для исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.П.б.1).</li> <li>4. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая информации о лекарственном препарате.</li> </ol>			
Б.П.б.3 Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
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 (иммунологическим), и изменение требует оценки сопоставимости	–	–	II
г) введение нестандартного терминального метода стерилизации	–	–	II
д) введение или увеличение избытка, используемого в отношении активной фармацевтической субстанции	–	–	II

е) незначительное изменение процесса производства водной суспензии для приема внутрь	–	1, 2, 4, 6, 7, 8	IV
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Изменения качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств отсутствуют.</li> <li>2. Изменение касается твердой лекарственной формы для приема внутрь (раствора для приема внутрь) с немедленным высвобождением и рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) или растительным.</li> <li>3. Принцип производства, включая отдельные его этапы, не изменяются, например, обработка промежуточных продуктов, отсутствуют изменения каких-либо растворителей, используемых в процессе производства.</li> <li>4. Зарегистрированный в настоящее время процесс производства контролируется внутрипроизводственными контролями, и изменение таких контролей (расширение или исключение критериев приемлемости) не требуется.</li> <li>5. Спецификации лекарственного препарата или промежуточных продуктов не изменяются.</li> <li>6. По результатам нового процесса должен образовываться идентичный с точки зрения всех аспектов качества, безопасности и эффективности лекарственного препарата.</li> <li>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, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</li> <li>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.</li> <li>3. В отношении твердых лекарственных форм: данные профиля растворения одной репрезентативной промышленной серии и сравнительные данные трех последних серий, произведенных с помощью предыдущего процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим двум 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.</li> <li>4. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности Союза.</li> <li>5. При изменении параметра(-ов) процесса, которые считаются не оказывающими влияние на качество лекарственного препарата, декларация, что это достигнуто в ходе ранее проведенной одобренной оценки рисков.</li> <li>6. Копии спецификаций на выпуск и конец срока годности.</li> <li>7. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы) по меньшей мере одной серии, произведенной с помощью одобренного и предлагаемого процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; следует сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.</li> </ol>			

8. Декларация, что начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий) и изучены необходимые параметры стабильности по меньшей мере на одной 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 что если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.			
Б.П.б.4. Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) укрупнение вплоть до 10 раз по сравнению с одобренным	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
б) разукрупнение до 10 раз	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
в) изменение требует анализа сопоставимости биологического (иммунологического) 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
г) укрупнение более 10 раз по сравнению с одобренным размером серии лекарственных форм с немедленным высвобождением (для приема внутрь)	–	1, 2, 3, 4, 5, 6	IV
д) масштаб производства биологического (иммунологического) лекарственного препарата увеличился (уменьшился) без изменения процесса производства (например, дублирование линии)	–	1, 2, 3, 4, 5, 6	IV
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Изменение не влияет на воспроизводимость и (или) постоянство качества лекарственного препарата.</li> <li>2. Изменение затрагивает стандартные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением или нестерильные жидкие лекарственные формы.</li> <li>3. Любые изменения методов производства и (или) внутрипроизводственных контролей необходимы лишь для изменения размера серии, например, использование оборудования другого размера.</li> <li>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.</li> <li>5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим).</li> <li>6. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.</li> <li>7. Размер серии укладывается в 10-кратный диапазон, предусмотренный при регистрации,</li> </ol>			

или после последующего изменения, не являвшегося изменением IA типа.

#### Документация

1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.
2. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы) по меньшей мере одной промышленной серии, произведенной в зарегистрированном и предлагаемом размерах. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; держатель РУ обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.
3. Копии одобренных спецификаций на выпуск и конец срока годности.
4. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, соответствующие размеру серии и дате их производства ( $\geq 3$ ), использованных в валидационном исследовании, или представить протокол (схему) валидации.
5. Необходимо представить результаты валидации.
6. Результаты исследований стабильности, проведенные в соответствии с документами Союза, по значимым параметрам стабильности по меньшей мере на одной опытной или промышленной серии, охватывающей по меньшей мере 3 месяца; подтверждение того, что такие исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. В отношении биологических (иммунологических) средств: декларация, что оценка сопоставимости не требуется.

Б.П.б.5. Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, используемых при производстве лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
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	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	IV

#### 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).

<p>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая некавалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.</p> <p>3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</p> <p>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</p> <p>5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</p> <p>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).</p> <p>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)</p>
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</p> <p>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний и критериев приемлемости.</p> <p>3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).</p> <p>4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – три серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.</p> <p>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. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.</p> <p>6. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что внутрипроизводственное испытание является несущественным или устарело.</p> <p>7. Обоснование нового внутрипроизводственного испытания и критериев приемлемости.</p>

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

Б.П.в.1 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости вспомогательного вещества	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
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
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 и иммунологический препарат) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества	–	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IV
г) Если на вспомогательное вещество отсутствует статья Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена, изменение в собственных данных спецификации на неофициальную фармакопею или фармакопею третьей страны	–	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IV

## 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 некавалифицированной 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 т.д.) 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(-им) разделу(-ам) 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 промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – 3 серии) вспомогательного вещества по всем параметрам спецификации.			
5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата по меньшей мере одной 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 Союза.			
7. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие то, что параметр является несущественным или устарел.			
8. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.			
Б.П.в.2 Изменение аналитической методики для вспомогательного вещества	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
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, иммунохимического) метода испытаний или метода, в котором используется биологический реактив	–	–	II
г) Прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)	–	1, 2	IV
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, при этом такая методика была включена не с помощью IA (IA <sub>НУ</sub> )-уведомления.			
Документация			
1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).			
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.П.в.3. Изменение источника получения вспомогательного вещества или реактива с риском ТГЭ	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры

а) из материала с риском ТГЭ на материал растительного или синтетического происхождения			
1. Для вспомогательных веществ или реактивов, не используемых в производстве биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции или биологического (иммунологического) лекарственного препарата	1	1	IA
2. Для вспомогательных веществ или реактивов, используемых в производстве биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции или биологического (иммунологического) лекарственного препарата	–	1, 2	IB
б) изменение или введение материала с риском ТГЭ или замена материала с риском ТГЭ на другой материал с риском ТГЭ, не имеющий сертификат соответствия по ТГЭ	–	–	II
Условия			
1. Спецификации на выпуск и конец срока годности вспомогательного вещества и лекарственного препарата не изменяются.			
Документация			
1. Декларация производителя или держателя регистрационного удостоверения материала, что они полностью растительного или синтетического происхождения.			
2. Исследование эквивалентности материалов и влияние на производство готового материала и влияние на характеристики (например, характеристики растворения) лекарственного препарата.			
Б.П.в.4. Изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества (если описан в регистрационном досье) или нового вспомогательного вещества	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) незначительное 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 (иммунологическое) вещество	–	–	II
Условия			
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 документах Союза) или физико-химических свойств.
2. Исключая адьюванты.
Документация
1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.
2. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы) по меньшей мере 2 серий (по меньшей мере, опытно-промышленных) вспомогательного вещества, произведенных с помощью старого и нового процессов.
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.
4. Копия одобренной и новой (если применимо) спецификаций вспомогательного вещества.

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

Б.П.г.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) ужесточение критериев приемлемости спецификации лекарственных препаратов, подлежащих выпуску серий официальным контрольным органом	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>НУ</sub>
в) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытаний	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
г) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 6	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 (исключая биологический и иммунологический препарат) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества	–	1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
з) обновление досье с целью соответствия положениям обновленной общей статьи Фармакопеи Союза на лекарственный препарат (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA <sub>НУ</sub>
и) вводится 2.9.40 статья Фармакопеи Союза «Однородность дозирования» в целях замены текущего зарегистрированного метода, либо статья 2.9.5. Фармакопеи Союза «Однородность	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

массы», либо статья 2.9.6 Фармакопеи Союза «Однородность содержимого»			
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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), если только обосновывающая документация не была ранее проверена и утверждена в рамках другой процедуры.</li> <li>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой некавалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.</li> <li>3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</li> <li>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</li> <li>5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> <li>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).</li> <li>7. Изменение не затрагивает какие-либо примеси (включая генотоксичные) или растворение.</li> <li>8. Изменение затрагивает обновление критериев приемлемости микробиологических контролей в целях соответствия действующее Фармакопее, а зарегистрированные ныне критерии приемлемости микробиологических контролей не включают какие-либо дополнительные контроли, включенные в спецификацию, помимо фармакопейных требований в отношении определенной лекарственной формы</li> <li>9. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например: <ul style="list-style-type: none"> <li>количественное определение примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве лекарственного препарата)</li> <li>любую критическую физическую характеристику (прочность или хрупкость таблеток, не покрытых оболочкой, размеры, и т.д.)</li> <li>любой запрос на пропуск испытания</li> </ul> </li> <li>10. Предлагаемый контроль полностью соответствует таблице 2.9.40-1 статьи Фармакопеи Союза 2.9.40 и не включает альтернативные предложения испытания однородности дозирования с помощью вариации массы или однородности содержания, если последние указаны в таблице 2.9.40-1.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</li> <li>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.</li> <li>3. Подробное описание любого новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).</li> <li>4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – 3 серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.</li> <li>5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата по меньшей мере одной опытно-промышленной серии, соответствующие текущей и предлагаемой спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.</li> <li>6. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что параметр является незначимым.</li> </ol>			

7. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.			
(*) Примечание	если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание» необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена. В связи с этим такое изменение применяется при отсутствии упоминания обновленной фармакопейной статьи в техническом досье, а изменение осуществляется в целях включения упоминания обновленной версии.		
Б.П.г.2 Изменение аналитической методики лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) незначительные изменения утвержденной аналитической методики	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена	4	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)	–	1, 2	IB
д) обновление аналитической методики в целях соответствия обновленной общей статье Фармакопеи Союза	2, 3, 4, 5	1	IA
е) в целях отражения соответствия Фармакопеи Союза и исключения упоминания устаревшей собственной аналитической методики и ее номера (*)	2, 3, 4, 5	1	IA
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Согласно соответствующим документам проведены необходимые валидационные исследования, подтверждающие, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.</li> <li>2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неквалифицированные примеси не обнаружены.</li> <li>3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).</li> <li>4. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим, иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).</li> <li>5. Зарегистрированная аналитическая методика уже ссылается на общую статью Фармакопеи Союза, а любые изменения являются незначимыми и требуют обновления технического досье.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных по валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).</li> <li>2. Сравнительные результаты валидации или при наличии обоснования сравнительные</li> </ol>			

результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.			
(*) Примечание	Если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание», необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Фармакопеи Союза отсутствует.		
Б.П.г.3. Изменение, затрагивающее введение выпуска в реальном времени или выпуска по параметрам при производстве лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
			II

#### Б.П.д) Упаковочно-укупорочная система

Б.П.д.1. Изменение первичной упаковки лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) качественный и количественный состав			
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 (иммунологические) 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 контейнера или добавление нового контейнера	–	–	
1. Твердые, мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы	–	1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты	–	–	II
3. Исключение контейнера 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 (контейнера) (например, блистер на блистер).			
2. По значимым свойствам предлагаемый упаковочный материал должен быть по меньшей мере эквивалентным одобренному.			
3. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Союза 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			

<p>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, их необходимо немедленно представить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</p> <p>4. Оставшаяся (оставшиеся) форма(-ы) выпуска лекарственного препарата должна(-ы) быть достаточна(-ы) для выполнения рекомендаций по дозированию и продолжительности лечения, указанных в общей характеристике лекарственного препарата.</p>				
<p><b>Документация</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</li> <li>2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, влаги и т.д.).</li> <li>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 законодательству Союза о пластических материалах и объектам, контактирующим с пищевыми продуктами.</li> <li>4. Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с документами Союза (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 что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</li> <li>5. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с документами Союза, 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, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</li> <li>6. Сравнение текущих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).</li> <li>7. В соответствующих случаях образцы нового контейнера (укупорки).</li> <li>8. Декларация, что оставшийся (оставшиеся) размер(-ы) упаковки соответствует(-ют) режиму дозирования и продолжительности лечения и достаточны для выполнения рекомендаций по дозированию, приведенных в общей характеристике лекарственного препарата.</li> </ol>				
<i>Примечание</i>		Для Б.П.Д.1.б) – если изменение приводит к «образованию новой лекарственной формы», то такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации.		
Б.П.д.2. Изменение спецификации приемлемости	и (или) первичной	параметров критериев упаковки	Необходимые условия	Требуемая документация Вид процедуры

лекарственного препарата			
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
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства.</li> <li>3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</li> <li>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</li> <li>5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.</li> <li>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.</li> <li>3. Подробное описание новой аналитической методики и данные по валидации (в соответствующих случаях).</li> <li>4. Данные анализа двух серий упаковочного материала по всем параметрам (показателям) спецификации.</li> <li>5. Обоснование (оценка рисков), подтверждающие, что параметр является незначимым.</li> <li>6. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.</li> </ol>			
Б.П.д.3. Изменение аналитической методики для первичной упаковки лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
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
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Согласно соответствующим документам, проведенная необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика по меньшей мере эквивалентна предыдущей.</li> <li>2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другая колонка или метод).</li> <li>3. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> </ol>			

<p>4. Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими (иммунологическими).</p> <p>5. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика была включена не с помощью IA (IA<sub>НУ</sub>)-уведомления.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.</p> <p>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.</p>			
Б.П.д.4. Изменение формы или размеров первичной упаковки или укупорки (первичной упаковки)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
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	IV
<p>Условия</p> <p>1. Качественный и количественный состав первичной упаковки не изменился.</p> <p>2. Изменение не затрагивает ключевые показатели качества упаковочного материала, которые могут повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.</p> <p>3. При изменении свободного пространства или отношения поверхность (объем) согласно соответствующим документам Союза по стабильности начаты соответствующие исследования стабильности; проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на 2 опытно-промышленных (для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов – 3 сериях) или промышленных сериях; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты по меньшей мере 3-месячного изучения стабильности (для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов – 6-месячного). Подтверждение того, что исследования будут завершены и что если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая описание, подробный чертеж и состав материала контейнера или укупорки, а также пересмотр информации о лекарственном препарате.</p> <p>2. В соответствующих случаях образцы нового контейнера (укупорки).</p> <p>3. Проведены повторные валидационные исследования стерильных препаратов, подвергающихся терминальной стерилизации. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, использованных в валидационных исследованиях.</p> <p>4. При изменении свободного пространства или отношения поверхности к объему декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с документами Союза (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент реализации уведомления об изменении IA типа и подачи уведомления об изменении IV типа в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты</p>			

изучения стабильности; и что имеющиеся данные не указывают на какие-либо проблемы. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или могут потенциально не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.				
Б.П.д.5. Изменение размера упаковки лекарственного препарата		Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) изменение количества единиц лекарственной формы (например, таблеток, ампул и т.д.) в упаковке				
1. Изменение укладывается в одобренный диапазон размеров упаковок		1, 2	1, 3	IA <sub>НУ</sub>
2. Изменение не укладывается в одобренный диапазон размеров упаковок			1, 2, 3	IB
б) изменение размера(-ов) упаковки(-ок)		3	1, 2	IA
в) изменение номинальной массы (номинального объема) стерильных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) парентеральных лекарственных препаратов и биологических (иммунологических) 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				
1. Новый размер упаковки должен соответствовать режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.				
2. Материал первичной упаковки не изменяется.				
3. Оставшиеся формы выпуска позволяют выполнить рекомендации по дозированию и длительности лечения, указанные в общей характеристике лекарственного препарата.				
Документация				
1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате.				
2. Обоснование, что новые (остающиеся) размеры упаковок соответствуют режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.				
3. Декларация, что если ожидается влияние на стабильность, согласно соответствующим документам Союза будут начаты исследования стабильности. Данные необходимо представить (с предлагаемым планом действий), лишь если они не укладываются в спецификации.				
<i>Примечание:</i>		Для Б.П.д.5.в и Б.П.д.5.г – если изменение приводит к изменению «дозировки» лекарственного препарата, то такое изменение требует подачи заявления о расширении расширения.		
Б.П.д.6. Изменение какой-либо составляющей (первичной) упаковки, непосредственно не соприкасающейся с лекарственным препаратом (например, цвет		Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры

съемных колпачков, цветные кодовые кольца на ампулах, изменение колпачка, защищающего иглу (использование другого пластика))			
а) изменение, затрагивающее информацию о лекарственном препарате	1	1	IA <sub>НУ</sub>
б) изменение, не затрагивающее информацию о лекарственном препарате	1	1	IA
Условия 1. Изменение не затрагивает части упаковочного материала, которые могут повлиять на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.			
Документация 1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате.			
Б.П.д.7 Изменение поставщика компонентов упаковки или устройства (если указано в досье)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Исключение поставщика	1	1	IA
б) Замена или добавление поставщика	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
в) Любое изменение поставщиков спейсеров дозированных ингаляторов			II
Условия 1. Исключение компонента упаковки или изделия не происходит. 2. Качественный и количественный состав компонентов упаковки (изделия) 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).			
Документация 1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье. 2. Подтверждение регистрации медицинского изделия в Союзе в отношении медицинских изделий, прилагаемых к лекарственному препарату. 3. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций (если применимо).			

### Б.П.е) Стабильность

Б.П.е.1. Изменение срока годности или условий хранения лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) сокращение срока годности лекарственного препарата			
1. Упакованного в коммерческую упаковку	1	1, 2, 3	IA <sub>НУ</sub>
2. После первого вскрытия	1	1, 2, 3	IA <sub>НУ</sub>
3. После разведения или восстановления	1	1, 2, 3	IA <sub>НУ</sub>
б) увеличение срока годности лекарственного препарата			
1. Упакованного в коммерческую упаковку (подтвержденное данными в реальном времени)	–	1, 2, 3	IB
2. После первого вскрытия (подтвержденное данными в реальном времени)	–	1, 2, 3	IB

времени)			
3. После разведения или восстановления (подтвержденное данными в реальном времени)	–	1, 2, 3	IV
4. Увеличение срока годности путем экстраполяции данных по стабильности, не соответствующей документам Союза *	–	–	II
5. Увеличение периода хранения биологического (иммунологического) лекарственного препарата в соответствии с одобренной программой изучения стабильности	–	1, 2, 3	IV
в) изменение условий хранения биологических (иммунологических) лекарственных препаратов, если исследования стабильности проведены не в соответствии с текущей одобренной программой изучения стабильности	–	–	II
г) изменение условий хранения лекарственного препарата или лекарственного препарата после разведения (восстановления)	–	1, 2, 3	IV
д) изменение одобренного протокола стабильности	1, 2	1, 4	IA
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.</li> <li>2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытываемых параметров, исключению параметра стабильности, или снижению частоты испытаний.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье. Она должна содержать результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени (охватывающих весь срок годности), проведенных согласно соответствующим документам Союза по меньшей мере на двух опытно-промышленных сериях<sup>(1)</sup> лекарственного препарата, упакованного с помощью зарегистрированного упаковочного материала и (или) соответственно после первого вскрытия или разведения; в соответствующих случаях необходимо представить результаты микробиологических испытаний.</li> <li>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</li> <li>3. Копии утвержденных спецификаций на конец срока годности и, если применимо, спецификации после разведения (восстановления) или после первого вскрытия.</li> <li>4. Обоснование предлагаемых изменений.</li> </ol>			
* <i>Примечание</i>	В отношении биологического (иммунологического) лекарственного препарата экстраполяция неприменима.		
<sup>1</sup>	При наличии обязательства проверить срок годности на промышленных сериях допустимы опытно-промышленные серии.		

Б.П.ж) Проектное поле и протокол пострегистрационных изменений

Б.П.ж.1 Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля лекарственного препарата (за исключением биологического), затрагивающее:	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Одну или более отдельные операции процесса производства лекарственного препарата, включая соответствующий внутрипроизводственный контроль и (или) аналитические методики	–	1, 2, 3	II
б) Аналитические методики для вспомогательных веществ (промежуточных продуктов) и (или) лекарственного препарата	–	1, 2, 3	II
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 на критические параметры качества лекарственного препарата.</li> <li>2. Описание проектного поля в табличном виде, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.</li> <li>3. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</li> </ol>			
Б.П.ж.2 Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	1, 2, 3	II
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подробное описание предлагаемого изменения.</li> <li>2. Протокол управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат.</li> <li>3. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</li> </ol>			
Б.П.ж.3 Исключение утвержденного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1	IA <sub>ну</sub>
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 досье.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обоснование предлагаемого исключения.</li> <li>2. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</li> </ol>			
Б.П.ж.4 Изменения утвержденного протокола управления изменениями	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) значимые изменения протокола управления изменениями	–	–	II
б) незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе	–	1	IV

Документация				
1. Декларация, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.				
Б.П.ж.5 Реализация предусмотренных протоколом управления изменениями	изменений, утвержденным	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных		1	1, 2, 4	IA <sub>HY</sub>
б) реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных		–	1, 2, 3, 4	IB
в) реализация изменения биологического (иммунологического) лекарственного препарата		–	1, 2, 3, 4, 5	IB
Условия				
1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями, требующее немедленного уведомления после его реализации.				
Документация				
1. Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.				
2. Декларация, 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 (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.				
3. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.				
4. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.				
5. Копия утвержденных спецификаций на лекарственный препарат.				

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

Б.П.з.1 Обновление информации «Оценка безопасности относительно посторонних агентов» (раздел 3.2.А.2 регистрационного досье)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
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 досье			
1. с изменением оценки рисков	–	–	II
2. без изменения оценки рисков	–	1, 2, 3	IB
Документация			
1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая введение новых исследований, направленных на изучение способности производственных этапов инактивировать (элиминировать) посторонние агенты.			

2. Обоснование того, что исследования не изменяют оценку рисков.  
3. Поправка к информации о лекарственном препарате (если применимо).

Б.Ш Сертификат соответствия Европейской Фармакопее (СЕР) (при наличии), и (или) ТГЭ, и (или) статьи

Б.Ш.1 Подача нового или обновленного сертификата соответствия Европейской Фармакопее или исключение сертификата соответствия Европейской Фармакопее	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
На фармацевтическую субстанцию На исходный материал (реактив, промежуточный продукт), используемый в процесс производства фармацевтической субстанции На вспомогательное вещество			
а) Сертификат соответствия Европейской Фармакопее соответствующей статье Европейской Фармакопеи			
1. Новый сертификат от ранее одобренного производителя	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>НУ</sub>
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 <sub>НУ</sub>
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	IB
б) Сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ТГЭ 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 <sub>НУ</sub>
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
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Спецификации на выпуск и на конец срока годности лекарственного препарата не изменяются.</li> <li>2. Неизменные (исключая ужесточение) дополнительные (к Фармакопее Союза) спецификации на примеси (исключая остаточные растворители, при условии их соответствия требованиям актов органов Союза) продукт-специфичные требования (например, профили размеров частиц, полиморфные формы), если применимо.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>5. Активная фармацевтическая субстанция (исходный материал (реактив, промежуточный продукт), вспомогательное вещество) нестерильны.</li> <li>6. Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагирующий растворитель и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.</li> <li>7. Если в составе лекарственного препарата для парентерального введения используется желатин, произведенный из костей, его производство должно осуществляться исключительно в соответствии с требованиями соответствующей страны.</li> <li>8. В досье остается по меньшей мере один производитель этой субстанции.</li> <li>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.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Копия действующего (обновленного) сертификата соответствия Европейской Фармакопее.</li> <li>2. При добавлении производственной площадки – в форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить «зарегистрированных» и «предлагаемых» производителей, как указано в разделе 2.5 формы заявления.</li> <li>3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.</li> <li>4. Если применимо, документ, содержащий сведения о всех материалах, входящих в сферу применения статьи Фармакопее Союза по минимизации риска передачи агентов</li> </ol>			

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(-и) активной фармацевтической субстанции, указанный(-е) в заявлении, осуществляет(-ют) свою деятельность в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Союза в отношении исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.П.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, лишь если по сравнению с ранее зарегистрированной версией сертификата имеется изменение действующих, включенных в перечень производственных площадок.
6. Надлежащее подтверждение, свидетельствующее о соответствии воды, используемой на последнем этапе синтеза активной фармацевтической субстанции, соответствующим требованиям качества для воды для фармацевтического применения.

Б.П.2 Изменения в целях соответствия Фармакопее Союза или фармакопее государства-члена	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) изменение спецификации(й) 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 <sub>ну</sub>
2. Вспомогательного вещества (исходного материала) активной фармацевтической субстанции	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
б) изменения в целях соответствия обновленной соответствующей статье Фармакопее Союза или фармакопее государства-члена	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
в) изменение спецификаций с фармакопее государства-члена на Фармакопею Союза	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
<b>Условия</b>			
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			

<p>примеру, биологические методики, агрегаты).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Значимые изменения качественного и количественного профилей примесей отсутствуют (за исключением ужесточения спецификаций).</li> <li>Дополнительная валидация новой или измененной фармакопейной методики не требуется.</li> <li>Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагент и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.</li> </ol>	
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье.</li> <li>Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.</li> <li>Данные анализа серий (в формате 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 одной опытно-промышленной серии лекарственного препарата. В отношении лекарственных растительных препаратов могут быть достаточны данные сравнительной распадаемости.</li> <li>Данные, подтверждающие пригодность статьи для контроля качества субстанции, например, сравнение потенциальных примесей с примечанием прозрачности статьи (transparency note of the monograph).</li> </ol>	
<p><i>Примечание:</i></p>	<p>уведомлять уполномоченные органы об обновлении статьи Фармакопеи Союза или фармакопеи государства-члена в случае внедрения соответствия обновленной статье в течение 6 месяцев после ее опубликования и наличия ссылки на «действующую редакцию» в досье зарегистрированного лекарственного препарата.</p>

#### Б.IV Медицинские изделия

Б.IV.1 Изменение измеряющего изделия или изделия для введения	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Добавление или замена изделия, не являющегося частью первичной упаковки			
1. Медицинские изделия, зарегистрированные в Союзе	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 3	IA <sub>НУ</sub>
2. Спейсеры дозирующих ингаляторов или другого устройства, который может оказать существенное влияние на доставку фармацевтической субстанции препарата (например, небулайзер)	–	–	II
б) Исключение изделия	4	1, 4	IA <sub>НУ</sub>
в) Добавление или замена изделия, являющегося частью первичной упаковки	–	–	II
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Предлагаемое измеряющее изделие должно точно отмеривать необходимую дозу рассматриваемого лекарственного препарата согласно одобренному способу применения, следует представить результаты таких исследований.</li> <li>Новое изделие совместимо с лекарственным препаратом.</li> <li>Изменение не должно приводить к значимому изменению информации о лекарственном препарате.</li> <li>Лекарственный препарат можно продолжать точно дозировать.</li> <li>Медицинское изделие не используется в качестве растворителя лекарственного</li> </ol>			

препарата.	
6. Если предусмотрена измерительная функция, она должна быть включена в досье такого изделия.	
Документация	
1. Поправка к соответствующему(-им) разделу(-ам) досье, включая подробный эскиз и состав материала изделия и поставщика, если применимо, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.	
2. Подтверждение регистрации медицинского изделия в Союзе.	
3. Образцы нового изделия, если применимо.	
4. Обоснование исключения изделия.	
<i>Примечание:</i>	Для Б.IV.1.в – если изменение приводит к образованию новой лекарственной формы, то такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации.

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

### Б.V.a) МФП (МФВА)

Б.V.a.1 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла плазмы в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФП 2-го этапа)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) первое включение нового мастер-файла плазмы, влияющего на свойства лекарственного препарата	–	–	II
б) первое включение нового мастер-файла плазмы, не влияющего на свойства лекарственного препарата	–	1, 2, 3, 4	IV
в) включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения влияют на свойства лекарственного препарата	–	1, 2, 3, 4	IV
г) включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>ну</sub>
Условия			
1. На обновленный или измененный МФП выдан сертификат соответствия актам органов Союза в соответствии с приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Евразийской экономической комиссией.			
Документация			
1. Декларация, что сертификат МФП и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату, держатель МФП представил держателю РУ (если держатель РУ и держатель МФП не являются одним и тем же лицом) сертификат МФП, экспертный отчет и досье на МФП, сертификат МФП и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФП для данного лекарственного препарата.			
2. Сертификат МФП и экспертный отчет.			
3. Декларация эксперта, характеризующая все вводимые с помощью			

<p>сертифицированного МФП изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.</p> <p>4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить «действующий» и «предлагаемый» сертификат МФП (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также следует четко перечислить все прочие МФП, на которые ссылается лекарственный препарат, даже если они не являются предметом заявления.</p>			
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	Требуемая документация	Вид процедуры
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	IV
в) включение обновленного (исправленного) мастер-файла вакцинного антигена: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>НУ</sub>
<p>Условия</p> <p>1. На обновленный или измененный МФВА выдан сертификат соответствия законодательству Союза в соответствии с Приложением I к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Декларация, что сертификат МФВА и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату, держатель МФВА представил держателю РУ (если держатель РУ и держатель МФВА не являются одним и тем же лицом) сертификат МФВА, экспертный отчет и досье на МФВА, сертификат МФВА и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФВА для данного лекарственного препарата.</p> <p>2. Сертификат МФВА и экспертный отчет.</p> <p>3. Декларация эксперта, характеризующая все вводимые с помощью сертифицированного МФВА изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.</p> <p>4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить действующий и предлагаемый сертификат МФВА (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также следует четко перечислить все прочие МФВА, на которые ссылается лекарственный препарат, даже если они не являются предметом заявления.</p>			

#### Б.V.б) Обращение в экспертный комитет

Б.V.б.1 Обновление досье по качеству, направленное на реализацию заключения экспертного комитета	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) изменение реализует заключение экспертного комитета	1	1, 2	IA <sub>НУ</sub>

б) гармонизация досье по качеству не являлась частью заключения экспертного комитета, и обновление направлено на его гармонизацию	–	–	II
Условие			
1. Результат не требует дальнейшей экспертизы.			
Документация			
1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на рассматриваемое заключение экспертного комитета.			
2. В досье необходимо четко обозначить изменения, внесенные в ходе процедуры обращения в экспертный комитет.			

## В. Изменение безопасности, эффективности и фармаконадзора

### В.1 Лекарственные препараты для медицинского применения

В.1.1 Изменение общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша, направленные на реализацию заключения экспертного комитета	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) лекарственный препарат охвачен процедурой обращения в экспертный комитет	1	1, 2, 3	IA <sub>НУ</sub>
б) лекарственный препарат не охвачен процедурой обращения в экспертный комитет, но изменения реализует заключение экспертного комитета, новые дополнительные данные держателем РУ не представлены	–	1, 2, 3	IB
в) лекарственный препарат не охвачен процедурой обращения в экспертный комитет, но изменения реализует заключение экспертного комитета, держатель РУ представил новые дополнительные данные	–	1, 3	II
Условия			
1. Изменение реализует формулировку, затребованную уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы.			
Документация			
1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на рассматриваемое заключение экспертного комитета с приобщенной общей характеристикой лекарственного препарата, маркировкой или листком-вкладышем.			
2. Декларация, что соответствующие разделы предлагаемых общей характеристики лекарственного препарата, маркировки и листка-вкладыша идентичны приобщенным к заключению экспертного комитета.			
3. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
В.1.2 Изменение общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша воспроизведенного, или гибридного, или биоаналогичного	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры

лекарственного препарата после оценки того же изменения референтного лекарственного препарата			
а) реализация изменения(й), в отношении которого(-ых) от держателя РУ не требуется представлять новые дополнительные данные	–	1, 2	IV
б) реализация изменения(-й), требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения (например, сопоставимость)	–	–	II
<p>Документация</p> <p>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: запрос национального уполномоченного органа (если применимо).</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
В.1.3. Изменение(-я) общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша лекарственного препарата для медицинского применения, направленное(-ые) на реализацию результата процедуры, затрагивающей ПОБ или пострегистрационное исследование безопасности	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) внесение формулировки, согласованной уполномоченным органом	1	1, 2	IA <sub>ну</sub>
б) внесение изменений, требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения	–	2	II
<p>Условия</p> <p>1. Изменение реализует формулировку, затребованную уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на согласие (оценку) уполномоченного органа.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
В.1.4. Изменения, заключающиеся в значимом изменении общей характеристики лекарственного препарата вследствие новых данных по качеству, доклиническим, клиническим данным или данным фармаконадзора	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	–	II
Примечание:	Это изменение не применяется, если новые данные поданы в соответствии с изменением В.1.13. В таких случаях изменение общей характеристики лекарственного препарата, маркировки и (или) листка-вкладыша подпадает под сферу применения изменения В.1.13.		
В.1.5 Изменение условий отпуска лекарственного препарата	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры

а) воспроизведенных или гибридных или биоаналогичных лекарственных препаратов после изменения условий отпуска референтного лекарственного препарата	–	1, 2	ІВ
б) иные причины изменения условий отпуска	–	–	ІІ
<p>Документация</p> <p>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.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
В.І.6 Изменение(-я) показания(-й) к применению	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) включение нового показания к применению или изменение ранее одобренного	–	–	ІІ
б) исключение показания к применению	–	–	ІВ
<i>Примечание</i>	Если добавление или изменение показания к применению происходит вследствие реализации заключения экспертного комитета или изменений информации о лекарственном препарате воспроизведенного, или гибридного, или биоаналогичного лекарственного препарата после экспертизы того же изменения референтного лекарственного препарата, применяются изменения В.І.1 и В.І.2 соответственно.		
В.І.7 Исключение:	Необходимые условия	Требуемая документация	Процедура
а) лекарственной формы	–	1, 2	ІВ
б) дозировки	–	1, 2	ІВ
<p>Документация</p> <p>1. Декларация, что оставшая(ие)ся форма(ы) выпуска достаточна(ы) для выполнения рекомендаций по дозированию и длительности лечения, описанных в общей характеристике лекарственного препарата.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
<i>Примечание</i>	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 изъятием из обращения.		
В.І.8 Введение или изменение резюме системы фармаконадзора лекарственного препарата для медицинского применения (*)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Введение резюме системы фармаконадзора, изменений квалифицированного лица по фармаконадзору (включая контактную информацию) и (или) изменение месторасположения мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ)	–	–	ІА <sub>НУ</sub>

<p>Документация</p> <p>1. Резюме системы фармаконадзора или обновление значимых элементов (соответственно):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственно за фармаконадзор, и утверждение, подписанное заявителем, что заявитель обладает необходимыми способами выполнения задач и обязанностей, перечисленных в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Союза.</li> <li>– Контактная информация квалифицированного лица по фармаконадзору, государства-члена, в которых располагается квалифицированное лицо по фармаконадзору и выполняет свои задачи</li> <li>– Месторасположение МФСФ</li> </ul> <p>2. Номер МФСФ (при наличии)</p>			
Примечание:	<p>Данное изменение охватывает введение МФСФ независимо от наличия в технической части регистрационного досье подробного описания системы фармаконадзора.</p> <p>Изменения контактного лица по фармаконадзору, включая контактную информацию (номера телефонов и факсов, почтовый адрес и адрес электронной почты) и изменения месторасположения МФСФ (улица, город, индекс, страна) допускается обновлять исключительно посредством единого реестра (без необходимости внесения изменений). Если держатель РУ прибегает к возможности обновления упомянутой выше информации посредством единого реестра, он должен указать в регистрационном досье, что обновленная информация этих данных включена в единый реестр.</p>		
В.1.9 Изменение существующей системы фармаконадзора согласно подробному описанию системы фармаконадзора (ПОСФ)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) изменение квалифицированного лица по фармаконадзору, и (или) контактной информации, и (или) процедуры резервирования	1	1	IA <sub>НУ</sub>
б) изменение базы данных безопасности и (или) основных контрактных соглашений в целях выполнения фармаконадзорных обязательств и (или) изменение места проведения фармаконадзорной деятельности	1, 2, 3	1	IA <sub>НУ</sub>
в) иные изменения ПОСФ, не влияющие на функционирование системы фармаконадзора (например, изменение местоположения главного хранилища (архива), административные изменения)	1	1	IA
г) внесение изменений в ПОСФ по результатам экспертизы ПОСФ другого лекарственного препарата того же держателя РУ	4	1, 2	IA <sub>НУ</sub>

<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сама система фармаконадзора не изменяется.</li> <li>2. Система базы данных прошла валидацию (если применимо).</li> <li>3. Перенос данных из других систем баз данных валидирован (если применимо).</li> <li>4. Те же изменения в ПОСФ введены для всех лекарственных препаратов того же держателя РУ (одинаковая окончательная версия ПОСФ).</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Последняя версия ПОСФ и, если применимо, последняя версия препарат-специфичного дополнения. Они должны в отношении изменения квалифицированного лица по фармаконадзору включать а) краткую биографию нового квалифицированного лица по фармаконадзору, б) новое положение держателя и квалифицированного лица по фармаконадзору об их способности и путях уведомления о нежелательных реакциях, подписанное новым квалифицированным лицом по фармаконадзору и держателем, и отражающее остальные вытекающие изменения, например, в организационной схеме. Если квалифицированное лицо по фармаконадзору и (или) контактная информация квалифицированного лица по фармаконадзору изначально не были включены в ПОСФ или ПОСФ не существует, подача пересмотренного ПОСФ не требуется, необходимо представить только форму заявления.</li> <li>2. Ссылка на заявление (процедуру) и лекарственный препарат, в отношении которого изменения были одобрены.</li> </ol>			
Примечание	<p>V.I.9 охватывает изменения существующей системы фармаконадзора ветеринарных лекарственных препаратов и лекарственных препаратов для медицинского применения, на которые не был введен ГФСФ.</p>		
Примечание для а)	<p>Изменения квалифицированного лица по фармаконадзору, включая контактную информацию (номера телефонов и факсов, почтовый адрес и адрес электронной почты) допускается обновлять исключительно посредством единого реестра (без необходимости внесения изменений). Если держатель РУ прибегает к возможности обновления упомянутой выше информации посредством единого реестра, держатель РУ должен указать в регистрационном досье, что обновленная информация этих данных включена в единого реестра.</p>		
Примечание для б)	<p>Оценка ПОСФ, поданного как часть нового заявления о регистрации (расширения регистрации, внесения изменения), может вести к изменениям по запросу национального уполномоченного органа такого ПОСФ. В этом случае такие же изменения можно ввести в ПОСФ других лекарственных препаратов того же держателя РУ путем подачи (группового) изменения IA<sub>НУ</sub> типа.</p>		
V.I.10 Изменение частоты и (или) даты подачи периодического отчета по безопасности (ПОБ) лекарственных препаратов для медицинского применения	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1, 2	IA <sub>НУ</sub>
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Изменение частоты и (или) даты подачи ПОБ согласовано национальным уполномоченным органом.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соглашение уполномоченного органа.</li> <li>2. Пересмотренная частота и (или) дата подачи ПОБ.</li> </ol>			

Примечание	Данное изменение применяется, лишь если цикл ПОБ указан в регистрационном досье способами, отличными от указания ссылки на перечень отчетных дат в соответствии с актами, входящими в право Союза, и при необходимости подачи ПОБ.		
V.I.11 Введение или изменения обязательств и условий регистрации, включая план управления рисками	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) реализация формулировки, согласованной с уполномоченным органом	1	1, 2	IA <sub>ну</sub>
б) реализация изменений, требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, нуждающихся в экспертизе уполномоченным органом (*)	–	–	II
Условия			
1. Изменение реализует действие, затребованное уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы.			
Документация			
1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соответствующее решение уполномоченного органа. 2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
Примечание	Это изменение охватывает лишь ситуацию, в которой вводимое изменение затрагивает исключительно условия и (или) обязательства регистрации, включая план управления рисками и условия и (или) обязательства регистраций при исключительных обстоятельствах и условной регистрации.		
(*)	Введение плана управления рисками, затребованное уполномоченным органом, всегда требует существенной экспертизы.		
V.I.12 Включение или исключение черного символа или пояснительных указаний в отношении лекарственных препаратов, входящих в перечень лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1, 2	IA <sub>ну</sub>
Условия			
1. Лекарственный препарат включен или исключен из перечня лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (соответственно).			
Документация			
1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на перечень лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу. 2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
Примечание	данное изменение охватывает ситуацию, при которой включение или исключение черного символа или пояснительных указаний не производится в рамках другой регуляторной процедуры (например, процедуры продления или изменения, затрагивающей информацию о лекарственном препарате).		
V.I.13 Прочие изменения, не описанные в других разделах настоящего Дополнения, включающих подачу исследований уполномоченному органу (*)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
			II

Примечание	Если экспертиза уполномоченным органом поданных данных приводит к изменению общей характеристики лекарственного препарата, маркировки или листка-вкладыша, данным изменением охватываются соответствующие поправки к общей характеристике лекарственного препарата, маркировке или листку-вкладышу.
(*)	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.

### Г. МФП (МФВА)

Г.1 Изменение названия и (или) адреса держателя сертификата МФВА	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1	IA <sub>НУ</sub>
Условия			
1. Держатель сертификата МФВА должен оставаться тем же юридическим лицом.			
Документация			
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	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1	IA <sub>НУ</sub>
Условия			
1. Держатель сертификата МФП должен оставаться тем же юридическим лицом.			
Документация			
1. Официальный документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес.			
Г.3 Изменение или трансфер текущего держателя сертификата МФП новому держателю сертификата МФП – т.е. другому юридическому лицу	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA <sub>НУ</sub>
Документация			
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.			
2. Копия последней страницы сертификата МФП – «Сертификат соответствия мастер-файла плазмы (МФП) законодательству Союза».			
3. Подтверждение регистрации нового держателя (выписка из реестра юридических лиц и перевод ее на русский язык), подписанное обеими компаниями.			
4. Подтверждение трансфера всей документации МФП с первой сертификации МФП правоприобретателю, подписанное обеими компаниями.			
5. Доверенность, включая контактные сведения лица, ответственного за связи между уполномоченным органом и держателем МФП, подписанная правоприобретателем.			
6. Письмо-обязательство выполнения всех открытых и оставшихся обязательств (при наличии), подписанное правоприобретателем.			

Г.4 Изменение названия и (или) адреса учреждений крови, включая центров по сбору крови (плазмы)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1, 2	1, 2, 3	IA
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Учреждение крови должно оставаться тем же юридическим лицом.</li> <li>2. Изменение должно быть административным (например, слияние, поглощение); изменение названия учреждения крови (центра по сбору), при неизменности учреждения крови.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подписанная декларация того, что изменение не включает изменение системы качества учреждения крови.</li> <li>2. Подписанная декларация того, что изменения перечня центров сбора не происходит.</li> <li>3. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.</li> </ol>			
Г.5 Замена или добавление центра по сбору крови (плазмы) в рамках учреждения крови, включенного в МФП	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	1, 2, 3	IB
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Эпидемиологические данные о вирусных маркерах, затрагивающие центр по сбору крови (плазмы), охватывающие 3 года. В отношении вновь открытого(-ых) центра(-ов) или в случае отсутствия данных, декларация того, что эпидемиологические данные будут представлены в очередном ежегодном обновлении.</li> <li>2. Указание, что центр функционирует в тех же условиях, что и другие центры, принадлежащие учреждению крови, согласно положениям стандартного договора между учреждением крови и держателем МФП.</li> <li>3. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.</li> </ol>			
Г.6 Исключение или изменение статуса (функционирующий или нефункционирующий) учреждений крови (центров), используемых для сбора крови (плазмы) или для испытания крово- и плазмадач и пулов плазмы	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1, 2	1	IA
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Причины исключения или изменения статуса не должны быть обусловлены проблемами, связанными с GMP.</li> <li>2. Учреждения (центры) должны соответствовать инспекционному законодательству при изменении статуса с нефункционирующих на функционирующие.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.</li> </ol>			
Г.7 Включение нового учреждения крови в целях сбора крови (плазмы), не включенного в МФП	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	–	II
Г.8 Замена или включение нового центра крови в целях испытания донаций крови и плазмы и (или) пулов плазмы в рамках учреждения, включенного в МФП	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	1, 2	IB

<p>Документация</p> <p>1. Указание, что испытания проводятся согласно тем же утвержденным СОП и (или) методам испытаний.</p> <p>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.</p>			
Г.9 Включение нового учреждения крови для испытаний донаций крови и плазмы и (или) пулов плазмы, не включенных в МФП	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	–	П
Г.10 Замена или включение нового учреждения крови или центра(-ов), в котором(-ых) хранится плазма	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	1, 2	IV
<p>Документация</p> <p>1. Указание, что центр хранения функционирует в соответствии с тем же СОП, утвержденным в учреждении.</p> <p>2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.</p>			
Г.11 Исключение учреждения крови или центра(-ов), в котором(-ых) хранится плазма	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1	IA
<p>Условие</p> <p>1. Причина исключения не должна быть обусловлена проблемами, связанными с GMP.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.</p>			
Г.12 Замена или включение организации, вовлеченной в транспортировку плазмы	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	1	IV
<p>Документация</p> <p>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая все учреждения крови, пользующиеся этой транспортной организацией, резюме действующей системы, обеспечивающей транспортировку в надлежащих условиях (время, температура и соответствие надлежащей производственной практике) и подтверждение того, что условия транспортировки валидированы.</p>			
Г.13 Исключение организации, вовлеченной в транспортировку плазмы	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1	IA
<p>Условие</p> <p>1. Причина исключения не должна быть обусловлена проблемами, связанными с GMP.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП.</p>			
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	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1, 2	IA
<p>Условия</p> <p>1. Новая тест-система зарегистрирована в Союзе в качестве медицинского изделия.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Перечень испытательных площадок, в которых используется тест-система.</p>			

2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая обновленные сведения об испытаниях в соответствии требованиями Союза по составлению МФП.			
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	Требуемая документация	Вид процедуры
а) новая испытательная система ранее не была одобрена в МФП ни для одного центра крови в целях испытания донаций крови и плазмы	–	–	II
б) новая испытательная система была одобрена в МФП для других центров крови в целях испытания донаций крови и плазмы	–	1, 2	IA
Документация			
1. Перечень испытательных центров, в которых используется тест-система, и перечень испытательных центров, в которых она будет использоваться.			
2. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая обновленные сведения об испытаниях в соответствии требованиями Союза по составлению МФП.			
Г.16 Изменение испытательной системы (метода), используемого для испытания пулов (испытание на антитела, антигены или амплификация нуклеиновых кислот)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	–	II
Г.17 Введение или расширение процедуры карантинного хранения	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1	IA
Условие			
1. Процедура карантинного хранения является более строгой (например, выпуск лишь после повторной проверки доноров).			
Документация			
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	Требуемая документация	Вид процедуры
	–	1	IV
Документация			
1. Обновленные соответствующие разделы досье МФП.			
Г.19 Замена или добавление контейнеров для крови (например, мешков, флаконов)	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
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

<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Контейнер зарегистрирован в Союзе в качестве медицинского изделия.</li> <li>2. Критерии качества крови, заключенной в контейнер, не изменяются.</li> </ol>				
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая наименование контейнера, производителя, спецификацию раствора антикоагулянта, подтверждение регистрации в Союзе и название учреждения крови, в котором используется контейнер.</li> </ol>				
Г.20 Изменение хранения (транспортировки)	хранения	Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) условий транспортировки	хранения и (или)	1	1	IA
б) максимального срока хранения плазмы		1, 2	1	IA
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Изменение должно ужесточать условия и соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, предъявляемым к плазме человека для фракционирования.</li> <li>2. Максимальный срок хранения короче предыдущего.</li> </ol>				
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обновленные соответствующие разделы и дополнения к досье МФП, включая подробное описание новых условий, подтверждение валидации условий хранения (транспортировки) и название учреждения(й) крови, в которых происходит изменение (если применимо).</li> </ol>				
Г.21 Введение испытания на вирусные маркеры, если такое введение окажет значительное влияние на оценку вирусных рисков		Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
		–	–	II
Г.22 Изменение приготовления пула плазмы (например, метода производства, размера пула, хранения образцов пула плазмы)		Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
		–	1	IV
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обновленные соответствующие разделы досье МФП.</li> </ol>				
Г.23 Изменение мер, принимаемых при ретроспективном обнаружении, что донации крови и плазмы подлежат исключению из обработки (процедура ретроспективного анализа)		Необходимые условия	Требуемая документация	Вид процедуры
		–	–	II