

Додаток 11  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення змін  
до реєстраційних матеріалів протягом дії  
реєстраційного посвідчення

**МАТЕРІАЛИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ДОСЬЄ,  
що подаються для експертизи при внесенні змін до реєстраційних  
матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення**

**I. АДМІНІСТРАТИВНІ ЗМІНИ**

| <b>1.1. Зміна найменування та/або місцезнаходження заявника (власника реєстраційного посвідчення)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
|   | <b>1</b>                              | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |

**Умови**

1. Власником реєстраційного посвідчення повинна залишатися одна й та сама юридична особа або фізична особа - підприємець.

**Документація**

1. Документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування та/або нове місцезнаходження заявника (власника реєстраційного посвідчення).

2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу (за необхідності).

| <b>1.2. Зміна торговельної назви лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
|   | <b>1</b>                              | <b>1, 2</b>                                   | <b>IB</b>        |

**Умови**

1. Запропонована назва не порушує права третіх сторін.

**Документація**

1. Обґрунтування зміни назви лікарського засобу.

2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>1.3. Зміна назви АФІ або діючої речовини</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   | <b>1</b>                              | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| 1. АФІ або діюча речовина повинна залишатися тією самою.  |
| <b>Документація</b>   |
| 1. Підтвердження рекомендованих ВООЗ міжнародних непатентованих назв або копія їх переліку. Для рослинних лікарських засобів - заява про те, що назва відповідає чинним вимогам або чинному Керівництву з якості рослинних лікарських засобів та керівним принципам для декларування рослинних субстанцій та рослинних препаратів, що входять до складу (традиційних) рослинних лікарських засобів. |
| 2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу.   |

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>1.4. Зміна найменування та/або місцезнаходження виробника (включаючи за необхідності місце проведення контролю якості) або постачальника АФІ або діючої речовини/вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, що застосовуються у виробництві АФІ або діючої речовини (за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у затвердженому реєстраційному досьє)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   | <b>1</b>                              | <b>1, 2, 3</b>                                | <b>ІА</b>        |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| 1. Виробнича дільниця та усі виробничі операції залишаються незмінними.  |
| <b>Документація</b>  |
| 1. Документ відповідного уповноваженого органу, у якому зазначено нове найменування та/або місцезнаходження.   |
| 2. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.  |
| 3. У разі зміни у найменуванні власника мастер-файла на діючу речовину - поновлений дозвіл власника на користування даними, що містяться у мастер-файлі. |

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>1.5. Зміна найменування та/або місцезнаходження виробника готового лікарського засобу, включаючи місце проведення контролю якості</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
| <b>а) виробнича дільниця випуску серій</b>   | <b>1</b>                              | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>б) усі інші дільниці</b>  | <b>1</b>                              | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| 1. Виробнича дільниця та всі виробничі операції залишаються незмінними.  |
| <b>Документація</b>  |
| 1. Копія оновленої ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), має бути надана роздрукована із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника, у якому зазначено нове найменування та/або місцезнаходження, та засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. |
| 2. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є, включаючи оновлені коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу (за необхідності).  |

|                            |                                       |   |                  |
|----------------------------|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>1.6. Зміна коду АТХ</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|                            | <b>1</b>                              | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| 1. Присвоєння нового або зміна ВООЗ коду АТХ.   |
| <b>Документація</b>   |
| 1. Підтвердження присвоєння ВООЗ коду АТХ або копія переліку кодів АТХ.   |
| 2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу (за необхідності). |

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>1.7. Вилучення виробничої дільниці (включаючи дільниці для АФІ або діючої речовини, проміжного продукту або готового лікарського засобу, дільниці для проведення пакування, виробника, відповідального за випуск серій, місце проведення контролю серій) або постачальника вихідного матеріалу, реагенту або допоміжної речовини (якщо зазначено у реєстраційному дос'є)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   | <b>1, 2</b>                           | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |

**Умови**

1. Необхідно залишити принаймні одну затверджену дільницю/виробника, що виконують таку саму функцію, що й вилучені.

2. Вилучення не обумовлено непередбаченими обставинами у виробничому процесі.

**Документація**

1. Заява про внесення змін має чітко визначати затвердженого та запропонованого виробників, як зазначено в пункті 2.5 заяви про державну реєстрацію лікарського засобу, форма якої наведена у додатку 1 до Порядку.

2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці лікарського засобу (за необхідності).

**II. ЗМІНИ ЩОДО ЯКОСТІ****2.1. АФІ або діюча речовина****2.1.1. Виробництво**

| <b>2.1.1.1. Зміна виробника вихідного/проміжного продукту/реагенту, що використовується у виробничому процесі АФІ або діючої речовини, або зміна виробника (включаючи, де необхідно, місце проведення контролю якості) АФІ або діючої речовини (за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у матеріалах реєстраційного досьє)</b>                                   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) запропонована додаткова виробнича дільниця є дільницею одного виробника</b>   | <b>1, 2, 3</b>                        | <b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>                    | <b>IA</b>        |
| <b>б) введення нового виробника АФІ або діючої речовини з наданням матеріалів реєстраційного досьє (мастер-файла) на діючу речовину</b>   |                                       |   | <b>II</b>        |
| <b>в) запропонований виробник використовує спосіб синтезу, що суттєво відрізняється від попереднього, або умови виробництва, які потенційно можуть змінити важливі характеристики якості АФІ або діючої речовини, такі як якісний та/або кількісний профіль домішок, що потребує кваліфікації, або фізико-хімічні властивості АФІ або діючої речовини, що впливають на біодоступність</b> |                                       |   | <b>II</b>        |
| <b>г) новий виробник вихідного продукту, для якого вимагається попередня оцінка вірусної безпеки та/або ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії</b>   |                                       |   | <b>II</b>        |
| <b>г) зміна у АФІ або діючої речовини біологічного походження або вихідному матеріалі/реагенті/проміжному продукті, що використовується для виробництва лікарського засобу біологічного походження</b>  |                                       |   | <b>II</b>        |
| <b>д) зміни у методах контролю якості АФІ або діючої речовини або додавання дільниці для проведення контролю серії/випробування</b>   | <b>2, 4</b>                           | <b>1, 5</b>                                   | <b>IA</b>        |

## Умови

1. Для вихідних матеріалів та реагентів специфікації (включаючи контроль під час виробництва, методи аналізу всіх матеріалів) ідентичні затвердженням. Для проміжних продуктів та АФІ або діючих речовин специфікації (включаючи контроль під час виробництва, методи аналізу всіх матеріалів) спосіб виробництва (включаючи розмір серії) та детальний опис методу синтезу - ідентичні затвердженням.
2. АФІ або діюча речовина не є стерильною або речовиною біологічного/імунологічного походження.
3. Якщо у процесі виробництва використовуються матеріали людського або тваринного походження, виробник не використовує будь-якого нового постачальника, для якого потрібна оцінка вірусної безпеки або відповідності виробництва Керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами.
4. Перенесення способу виробництва з попередньої дільниці до нової було успішно виконано.

## Документація

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє (за необхідності).
2. Заява від власника реєстраційного посвідчення або від власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності), що метод синтезу (або у разі лікарських засобів рослинного походження за потреби метод приготування, місце походження, виробництво рослинної субстанції та спосіб виробництва), методи контролю якості та специфікації на АФІ або діючу речовину та вихідний матеріал/реагент/проміжний продукт у виробництві АФІ або діючої речовини не відрізняються від затверджених за потреби.
3. Сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії для нового вихідного продукту або, якщо необхідно, документальне підтвердження того, що вихідний продукт для отримання АФІ або діючої речовини, який має ризик передачі збудників губчатої енцефалопатії, попередньо оцінений уповноваженим органом країни виробника та продемонстрована його відповідність Керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами (чинне видання). Інформація повинна містити: найменування виробника, види та тканини тварин, з яких одержано вихідний продукт, назву країни походження тваринної сировини, її використання та попередній документ.
4. Дані аналізів (у вигляді таблиць порівняння) принаймні для двох серій (мінімум дослідно-промислових) АФІ або діючої речовини від затвердженого та запропонованого виробників/дільниць.
5. Заява про внесення змін має містити чітку інформацію щодо «затвердженого» та «запропонованого» виробників, як зазначено в пункті 2.5 заяви про державну реєстрацію лікарського засобу, форма якої наведена у додатку 1 до Порядку.
6. Заява уповноваженої особи (далі - УО) кожного з виробників, перелічених у заяві, якщо АФІ або діюча речовина використовується як вихідний матеріал, та заява УО кожного з перелічених у заяві виробників, відповідальних за випуск серії. У заявах УО необхідно зазначити, що виробник(и) АФІ або діючої речовини діє відповідно до настанов та керівництв з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Узагальнена заява може бути прийнятною за умов, приведених у примітці до підпункту 2.2.2.1 цього додатка.
7. Зобов'язання виробника АФІ або діючої речовини інформувати власника реєстраційного посвідчення про будь-які зміни у процесі виробництва, специфікаціях та методах аналізу АФІ або діючої речовини (за необхідності).

| 2.1.1.2. Зміни в процесі виробництва АФІ або діючої речовини  | Умови, які мають бути виконані | Документи, які мають бути представлені | Тип зміни |
|---|--------------------------------|--|-----------|
| а) незначна зміна у процесі виробництва АФІ або діючої речовини   | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7            | 1, 2, 3                                | ІА        |
| б) значна зміна у процесі виробництва АФІ або діючої речовини, що може мати істотний вплив на якість, безпеку або ефективність лікарського засобу   |                                |  | ІІ        |
| в) зміна стосується АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження або використання хімічних субстанцій у виробництві лікарського засобу біологічного/імунологічного походження і не відноситься до протоколу виробництва |                                |  | ІІ        |
| г) зміна у лікарському засобі рослинного походження, що стосується однієї з таких характеристик: джерело походження сировини, спосіб виробництва або виготовлення   |                                |  | ІІ        |
| г) незначна зміна у закритій частині матеріалів реєстраційного дос'є (мастер-файла) на діючу речовину   |                                | 1, 2, 3, 4                             | ІБ        |

#### Умови

1. Не повинно бути жодних змін у якісному та кількісному складі домішок або змін фізико-хімічних властивостей АФІ або діючої речовини.
2. Шлях синтезу не змінюється, а саме проміжні продукти залишаються незмінними, і не використовуються нові реагенти, каталізатори або розчинники. Для рослинних лікарських засобів - джерело походження сировини, виробництво субстанції та спосіб виробництва залишаються незмінними.
3. Специфікації на АФІ або діючу речовину або проміжні продукти залишаються незмінними.
4. Зміна цілком описана у відкритій для заявника частині мастер-файла на діючу речовину (за необхідності).
5. АФІ або діюча речовина не є речовиною біологічного/імунологічного походження.
6. Зміна не стосується джерела походження та способу виробництва рослинного лікарського засобу.
7. Зміна не стосується закритої частини мастер-файла на діючу речовину.

#### Документація

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є та затвердженого мастер-файла на діючу речовину (за можливості), включаючи результати порівняння узгодженого та запропонованого виробничого процесу.
2. Дані аналізів (у вигляді таблиці порівняння) принаймні для двох серій (мінімум дослідно-промислових) лікарського засобу (АФІ або діючої речовини), виготовлених відповідно до узгодженого та запропонованого виробничого процесу.

3. Копія затверджених специфікацій на АФІ або діючу речовину.

4. Заява від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності), що будь-які зміни у якісному та кількісному профілі домішок або у фізико-хімічних властивостях - відсутні, метод синтезу не змінюється, а також не змінюються специфікації на АФІ або діючу речовину або проміжні продукти.

Примітка до підпункту «б» підпункту 2.1.1.2 цього додатка. Для хімічних АФІ або діючих речовин це стосується значних змін у методі синтезу або умовах виробництва, що потенційно можуть змінювати важливі характеристики АФІ або діючої речовини, такі як якісний та/або кількісний профіль домішок, що потребує кваліфікації, або фізико-хімічні властивості АФІ або діючої речовини, що впливають на біодоступність.

| <b>2.1.1.3. Зміна розміру серії (включаючи діапазони) АФІ або діючої речовини або проміжного продукту</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром серії</b>   | <b>1, 2, 3, 4, 6, 7, 8</b>            | <b>1, 2, 5</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>б) зменшення обсягу виробництва</b>  | <b>1, 2, 3, 4, 5</b>                  | <b>1, 2, 5</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>в) зміна розміру серії, що потребує доведення подібності АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження порівняно із затвердженою</b>              |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>г) збільшення у понад 10 разів порівняно із затвердженим розміром серії</b>  |                                       | <b>1, 2, 3, 4</b>                             | <b>ІБ</b>        |
| <b>г) розмір серії АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни параметрів процесу (наприклад, дублювання лінії)</b> |                                       | <b>1, 2, 3, 4</b>                             | <b>ІБ</b>        |

#### **Умови**

1. Зміни у процесі виробництва обумовлені тільки збільшенням або зменшенням обсягу виробництва, наприклад, використанням обладнання іншої продуктивності.

2. Наявність результатів аналізу принаймні двох серій запропонованого розміру серії відповідно до специфікацій.

3. АФІ або діюча речовина не є речовиною біологічного/імунологічного походження.

4. Зміна не повинна впливати на відтворюваність процесу виробництва.

5. Зміна не повинна бути обумовлена непередбаченими обставинами в процесі виробництва або проблемами, пов'язаними зі стабільністю.

6. Специфікації на АФІ або діючі речовини/проміжні продукти залишаються незмінними.

7. АФІ або діюча речовина не є стерильною.

8. Затверджений розмір серії не був схвалений при внесенні змін типу ІА.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.

2. Номери серій запропонованого розміру серії, які проходять випробування.
3. Дані аналізів (у вигляді таблиці порівняння) принаймні однієї промислової серії АФІ або діючої речовини або проміжного продукту для затвердженого та запропонованого розмірів серії (за необхідності). Дані про наступні дві повні промислові серії мають бути надані на вимогу, а також заява про те, що у разі невідповідності специфікаціям буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією).
4. Копія затверджених специфікацій на АФІ або діючу речовину (та проміжні продукти за потреби).
5. Заява від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину про те, що зміни у процесі виробництва обумовлені тільки збільшенням або зменшенням обсягу виробництва, наприклад, використанням обладнання іншої продуктивності, що зміна не впливає на відтворюваність процесу і не обумовлена непередбаченими обставинами в процесі виробництва або проблемами, пов'язаними зі стабільністю, і що специфікації на АФІ або діючу речовину/проміжні продукти залишаються незмінними.

| <b>2.1.1.4. Зміни випробувань або допустимих меж, що встановлені у специфікаціях, у процесі виробництва АФІ або діючої речовини</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) звуження допустимих меж</b>   | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>б) додавання нового випробування та допустимих меж</b>   | <b>1, 2, 5, 6</b>                     | <b>1, 2, 3, 4, 6</b>                          | <b>ІА</b>        |
| <b>в) вилучення несуттєвого випробування</b>  | <b>1, 2</b>                           | <b>1, 2, 5</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>г) розширення затверджених допустимих меж для показників, які можуть істотно вплинути на якість АФІ або діючої речовини</b>      |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>г) вилучення випробування, що може мати істотний вплив на загальну якість АФІ або діючої речовини</b>                            |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>д) додавання або заміна випробування за результатами досліджень з безпеки або якості</b>   |                                       | <b>1, 2, 3, 4, 6</b>                          | <b>ІБ</b>        |

#### **Умови**

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви про реєстрацію або внесення змін типу ІІ).
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами в процесі виробництва, наприклад, появою нової некваліфікованої домішки; зміною меж загального вмісту домішок.
3. Будь-які зміни не повинні виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Методи випробувань залишилися незмінними або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробувань не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
6. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунологічних/імунохімічних



методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ або діючої речовини біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця щодо затверджених та запропонованих методів випробувань.
3. Опис нового нефармакопейного методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Дані аналізів для двох промислових серій (трьох промислових серій для АФІ або діючої речовини біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) АФІ або діючої речовини за всіма показниками, що зазначені у специфікації.
5. Обґрунтування/оцінка ризику від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності), що підтверджує незначність зміненого параметра.
6. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності) введення нового методу випробування або допустимих меж, визначених у специфікаціях.

| <b>2.1.1.5. Зміни у АФІ або діючій речовині для сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцин для профілактики грипу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) заміна штаму(ів) у сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцинах для профілактики грипу</b>                      |                                       |   | <b>II</b>        |

#### **2.1.2. Контроль АФІ або діючої речовини**

| <b>2.1.2.1. Зміна у параметрах специфікацій та/або допустимих меж, визначених у специфікаціях на АФІ або діючу речовину, або вихідний/проміжний продукт/реагент, що використовуються у процесі виробництва АФІ або діючої речовини</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації на лікарські засоби, що підлягають випуску серії</b>  | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |
| <b>б) звуження допустимих меж, визначених у специфікації</b>   | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |
| <b>в) доповнення специфікації новим показником якості та відповідним методом випробування</b>  | <b>1, 2, 5, 6, 7</b>                  | <b>1, 2, 3, 4, 7</b>                          | <b>IA</b>        |
| <b>г) вилучення незначного показника якості (наприклад, вилучення застарілого показника)</b>   | <b>1, 2</b>                           | <b>1, 2, 6</b>                                | <b>IA</b>        |
| <b>г) вилучення параметра специфікації, який може мати суттєвий вплив на якість АФІ або діючої речовини та/або готового лікарського засобу</b>   |                                       |   | <b>II</b>        |
| <b>д) розширення допустимих меж, визначених у специфікації на АФІ або діючу речовину</b>   |                                       |   | <b>II</b>        |

|   |  |                         |           |
|---|--|-------------------------|-----------|
| <b>е) розширення допустимих меж, визначених у специфікаціях на вихідні матеріали/проміжні продукти, які мають істотний вплив на якість АФІ або діючої речовини та/або готового лікарського засобу</b> |  |                         | <b>П</b>  |
| <b>є) доповнення або заміна параметра специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості (за винятком АФІ або діючої речовини біологічного або імунологічного походження)</b>               |  | <b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b> | <b>ІБ</b> |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви про реєстрацію або внесення змін типу II).</li> <li>2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами в процесі виробництва, наприклад, появою нової некваліфікованої домішки; зміною меж загального вмісту домішок.</li> <li>3. Будь-які зміни не повинні виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.</li> <li>4. Методи випробувань залишилися незмінними або такі зміни є незначними.</li> <li>5. Будь-який новий метод випробувань не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.</li> <li>6. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ або діючої речовини біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).</li> <li>7. Зміна не стосується домішки, яка має генотоксичну дію.</li> </ol>  |
| <b>Документація</b>  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.</li> <li>2. Порівняльна таблиця щодо затверджених та запропонованих специфікацій.</li> <li>3. Опис нового аналітичного методу та дані з його валідації (за необхідності).</li> <li>4. Результати аналізу для двох промислових серій (трьох промислових серій для АФІ або діючих речовин біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) АФІ або діючої речовини за всіма показниками, що зазначені у специфікації.</li> <li>5. Порівняльні дані щодо профілю розчинення готового лікарського засобу для принаймні однієї дослідно-промислової серії, що містить АФІ або діючу речовину за затвердженою та запропонованою специфікаціями (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.</li> <li>6. Обґрунтування/оцінка ризику від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності), що підтверджує незначність зміненого параметра.</li> <li>7. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності) введення нового методу випробування або допустимих меж, визначених у специфікаціях.</li> </ol> |

| <b>2.1.2.2. Зміна у методах випробування АФІ або діючої речовини або вихідного/проміжного продукту/реагенту, що використовується у процесі виробництва АФІ або діючої речовини</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) незначні зміни у затверджених методах випробування</b>   | <b>1, 2, 3, 4,</b>                    | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>б) видалення методу випробування для АФІ або діючої речовини /реагенту/проміжного продукту, якщо альтернативний метод вже затверджений</b>  | <b>7</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |
| <b>в) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення) для реагенту, що не спричиняє істотного впливу на якість АФІ або діючої речовини</b>   | <b>1, 2, 3, 5, 6</b>                  | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>г) зміна у біологічному/імунобіологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент для АФІ або діючої речовини біологічного походження, наприклад, пептидні карти, глік-карти тощо</b> |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>г) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або доповнення) АФІ або діючої речовини або вихідного/проміжного продукту</b>  |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>        |

| <b>УМОВИ</b>   |
|--|
| <p>1. Дослідження з валідації, які були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або настанов та керівних принципів з валідації, підтверджують, що результати аналізу, отримані за затвердженою та запропонованою методиками, - ідентичні.</p> <p>2. Не відбулося жодних змін меж загального вмісту домішок, не виявлено нових некваліфікованих домішок.</p> <p>3. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методика - незмінні).</p> <p>4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ або діючої речовини біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).</p> <p>5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.</p> <p>6. АФІ або діюча речовина не є речовиною біологічного/імунологічного походження.</p> <p>7. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації і цей метод не затверджений при внесенні зміни типу ІА.</p> |
| <b>Документація</b>  |
| <p>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи опис методів контролю, звіт про дані з валідації, переглянуті допустимі межі для домішок (за необхідності).</p> <p>2. Порівняльні дані з валідації або, якщо обґрунтовано, порівняльні результати аналізу, які підтверджують, що затверджена та запропонована методика випробування - ідентичні. Ця вимога не стосується випадку додавання нової методики випробування.</p>   |

### 2.1.3. Система упаковка/укупорка

| 2.1.3.1. Зміна у безпосередній упаковці АФІ або діючої речовини   | Умови, які мають бути виконані | Документи, які мають бути представлені | Тип зміни |
|---|--------------------------------|--|-----------|
| а) якісні та/або кількісні зміни складу   | 1, 2, 3                        | 1, 2, 3, 4, 6                          | ІА        |
| б) якісні та/або кількісні зміни складу для стерильних та незаморожених АФІ або діючих речовин біологічного/імунологічного походження |                                |  | ІІ        |
| в) рідких АФІ або діючих речовин (нестерильних)   |                                | 1, 2, 3, 5, 6                          | ІБ        |

#### Умови

1. Запропонований пакувальний матеріал має бути ідентичним затвердженому за відповідними показниками якості.

2. Дослідження стабільності розпочато відповідно до настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ або діючої речовини і на дату випуску у розпорядженні заявника були задовільні дані зі стабільності принаймні за три місяці. Однак, якщо запропонована упаковка стійкіша, ніж затверджена, дані щодо стабільності за три місяці ще можуть бути недоступні. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).

3. Не стосується стерильних рідких АФІ або діючих речовин та АФІ або діючих речовин біологічного/імунологічного походження.

#### Документація

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.

2. Відповідні дані щодо нової упаковки (наприклад, порівняльні дані про проникність, наприклад, для O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, вологи), включаючи підтвердження того, що пакувальний матеріал відповідає чинним фармакопейним вимогам щодо пакувальних матеріалів або законодавству ЄС щодо безпеки взаємодії пластикових пакувальних матеріалів та упаковок з харчовими продуктами.

3. Підтвердження відсутності будь-якої взаємодії між АФІ або діючою речовиною та пакувальним матеріалом (наприклад, відсутнє перенесення компонентів запропонованого пакувального матеріалу до АФІ або діючої речовини та немає жодних втрат компонентів упаковки), включаючи підтвердження того, що пакувальний матеріал відповідає чинним фармакопейним вимогам щодо пакувальних матеріалів або законодавству ЄС щодо безпеки взаємодії пластикових пакувальних матеріалів та упаковок з харчовими продуктами.

4. Підтвердження від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину (за необхідності), що дослідження стабільності розпочато відповідно до настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням кількості та номерів серій АФІ або діючої речовини) та підтвердження (за необхідності), що на момент внесення змін заявником було надано мінімум, який вимагається, даних щодо стабільності та наявні дані не вказують на будь-яку проблему, пов'язану зі стабільністю. Мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям

наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).

5. Результати досліджень стабільності, проведених згідно з настановою щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) за відповідними параметрами принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ або діючої речовини із задовільними показниками щодо стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).

6. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та запропонованої специфікацій (за необхідності).

| <b>2.1.3.2. Зміни у параметрах специфікацій та/або допустимих меж, зазначених у специфікаціях, для первинної упаковки АФІ або діючої речовини</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) звуження допустимих меж, зазначених у специфікаціях</b>   | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>б) доповнення специфікації новим показником та відповідним методом випробування</b>  | <b>1, 2, 5</b>                        | <b>1, 2, 3, 4, 6</b>                          | <b>ІА</b>        |
| <b>в) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)</b>   | <b>1, 2</b>                           | <b>1, 2, 5</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>г) доповнення або заміна показника за результатами досліджень з безпеки або якості</b>   |                                       | <b>1, 2, 3, 4, 6</b>                          | <b>ІБ</b>        |

#### **Умови**

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви про реєстрацію або внесення змін типу II), якщо раніше вона була розглянута і затверджена як частина послідовних змін.
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами, що виникли в процесі виробництва пакувального матеріалу або зберігання АФІ або діючої речовини.
3. Будь-які зміни не повинні виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Методи випробувань залишилися незмінними або такі зміни є незначними.
5. Новий метод випробування не належить до нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та запропонованої специфікацій.
3. Опис нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Результати аналізу для двох серій первинної упаковки за всіма показниками, зазначеними у специфікації.

5. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину, що показник якості не є суттєвим (за необхідності).

6. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на діючу речовину нових показників якості та допустимих меж, зазначених у специфікації.

| <b>2.1.3.3. Зміна в методах випробування первинної упаковки АФІ або діючої речовини</b>          | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) незначні зміни у затверджених методах випробування</b>                                     | <b>1, 2, 3</b>                        | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>б) інші зміни в методах випробування (включаючи заміну або доповнення)</b>                    | <b>1, 3, 4</b>                        | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>в) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування вже затверджений</b> | <b>5</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |

#### **Умови**

1. Відповідні дослідження з валідації, які були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або керівних принципів та настанов з валідації (чинне видання), та результати підтверджують, що затверджена та запропонована методики - ідентичні.

2. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методика - незмінні).

3. Новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.

4. АФІ або діюча речовина не є речовиною біологічного/імунологічного походження.

5. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації і цей метод не затверджений при внесенні змін типу ІА.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, які включають опис методу випробування та звіт про дані з валідації.

2. Порівняльні дані з валідації або, якщо необхідно, порівняльні результати аналітичних випробувань, які підтверджують ідентичність результатів, отриманих за затвердженим та новим методами. Це не стосується випадків додавання нового методу випробування.

#### **2.1.4. Стабільність**

| <b>2.1.4.1. Зміна періоду повторних випробувань/терміну придатності або умов зберігання АФІ або діючої речовини (за наявності у матеріалах реєстраційного досьє сертифіката відповідності Європейській фармакопеї, включає період повторного випробування)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) період повторного випробування/термін придатності</b>  |                                       |   |                  |
| <b>зменшення</b>   | <b>1</b>                              | <b>1, 2, 3</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>збільшення періоду повторного випробування на</b>   |                                       |   | <b>ІІ</b>        |

|   |   |         |    |
|---|---|---------|----|
| основі екстраполяції результатів дослідження стабільності, проведених не у відповідності до настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (крім АФІ або діючих речовин біологічного/імунологічного походження) |   |         |    |
| збільшення терміну придатності АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень, виконаних не у відповідності до затвердженого протоколу стабільності  |   |         | II |
| збільшення або введення періоду повторного випробування/терміну придатності на основі результатів досліджень у реальному часі   |   | 1, 2, 3 | IB |
| б) умови зберігання   |   |         |    |
| обмеження умов зберігання   | 1 | 1, 2, 3 | IA |
| зміна умов зберігання АФІ або діючої речовини біологічного/імунологічного походження, якщо дослідження стабільності ще не проводились відповідно до затвердженого протоколу стабільності  |   |         | II |
| зміна умов зберігання АФІ або діючої речовини   |   | 1, 2, 3 | IB |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| 1. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або проблемами щодо стабільності.   |
| <b>Документація</b>  |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє повинні містити результати досліджень стабільності, представлені у реальному часі і проведені відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання), принаймні для двох (трьох - для лікарських засобів біологічного походження) дослідно-промислових або промислових серій АФІ або діючої речовини у затвердженій упаковці з відповідним періодом повторного випробування у визначених умовах зберігання. |
| 2. Підтвердження, що дослідження стабільності виконані відповідно до затвердженого протоколу стабільності. Дослідження повинні підтвердити відповідність специфікацій.   |
| 3. Копії затверджених специфікацій на АФІ або діючу речовину.  |

### 2.1.5. Проектний простір

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>2.1.5.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для АФІ або діючої речовини щодо:</b>                                  | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
| а) одного елементу (блок, частина) виробничого процесу АФІ або діючої речовини, включаючи контроль у процесі виробництва та/або методи випробування |                                       | 1, 2, 3                                       | II               |
| б) методів випробувань для вихідних матеріалів/реагентів/проміжних продуктів та/або АФІ або діючої речовини   |                                       | 1, 2, 3                                       | II               |

**Документація**

1. Проектний простір був розроблений відповідно до європейських та міжнародних наукових керівництв. Результати досліджень розробки лікарського засобу, виробничого процесу або методів випробувань (наприклад, необхідно вивчити взаємодію різних параметрів, що формують проектний простір, включаючи дослідження оцінки ризику та багатомірні дослідження, якщо необхідно), які демонструють, що функціональна взаємодія властивостей матеріалу та параметрів процесу, які можуть впливати на критичні характеристики якості АФІ або діючої речовини, була досягнута.
2. Опис проектного простору у формі таблиці, включаючи змінні (властивості матеріалу та параметри процесу, якщо необхідно) та їх запропоновані діапазони.
3. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>2.1.5.2. Внесення змін після затвердження протоколу управління для АФІ або діючої речовини</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       | 1, 2  | II               |

**Документація**

1. Детальний опис запропонованої зміни.
2. Протокол управління змінами для АФІ або діючої речовини.

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>2.1.5.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для АФІ або діючої речовини</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  | 1                                     | 1   | IA               |

**Умови**

1. Вилучення, не спричинене непередбаченими обставинами або результатами випробувань, що виходять за межі специфікацій під час внесення зміни, описаної у протоколі.

**Документація**

1. Обґрунтування запропонованого вилучення.

**2.2. Готовий лікарський засіб****2.2.1. Опис та склад**

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>2.2.1.1. Зміна або додавання штампів, потовщень або інших маркувань, уключаючи заміну або додавання фарб для маркування лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
| а) зміни штампів, потовщень або інших маркувань   | 1, 2, 3                               | 1, 2  | IA               |
| б) зміна риси, призначеної для поділу таблетки на рівні дози  |                                       | 1, 2, 3                                       | IB               |



|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Специфікації при випуску і наприкінці терміну придатності готового лікарського засобу не змінилися (крім зовнішнього вигляду).</li> <li>2. Будь-яка фарба повинна відповідати вимогам до фармацевтичної продукції.</li> <li>3. Ризики не призначено для розділу на рівні дози.</li> </ol>   |
| <b>Документація</b>   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи детальне зображення або опис затвердженого та запропонованого вигляду лікарського засобу, а також оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).</li> <li>2. Зразки готового лікарського засобу (за необхідності).</li> <li>3. Результати фармакопейних випробувань, що підтверджують відповідність характеристик/ правильного дозування лікарського засобу.</li> </ol> |

| <b>2.2.1.2. Зміна форми або розмірів лікарської форми</b>  | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) таблетки з негайним вивільненням, капсули, супозиторії та песарії</b>  | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 4</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, з модифікованим або пролонгованим вивільненням та ділимі таблетки, призначені для поділу на рівні дози</b> |                                       | <b>1, 2, 3, 4, 5</b>                          | <b>ІБ</b>        |

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Порівняння профілів розчинення лікарського засобу з новими та затвердженими формою або розмірами (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів, коли випробування на розчинення не може бути проведене, - дані щодо розпадання.</li> <li>2. Специфікації при випуску та наприкінці терміну придатності лікарського засобу не змінюються (крім розміру).</li> <li>3. Якісний та кількісний склад, середня маса лікарського засобу залишаються незмінними.</li> <li>4. Зміни не стосуються таблеток з ризикою, призначеною для розподілу на рівні дози.</li> </ol>  |
| <b>Документація</b>   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи детальне зображення затверджених та запропонованих форми або розміру, а також оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).</li> <li>2. Порівняльні дані досліджень для принаймні однієї дослідно-промислової серії лікарського засобу, які підтверджують відсутність змін у профілі розчинення (згідно з настановами та керівними принципами щодо дослідження біодоступності) для нових та затверджених розміру або форми. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання.</li> <li>3. Обґрунтування відсутності необхідності проведення нового дослідження з еквівалентності відповідно до вимог настанов та керівних принципів щодо дослідження біодоступності.</li> <li>4. Зразки готового лікарського засобу з новими розміром або формою (за потреби).</li> </ol> |

5. Результати фармакопейних випробувань, що підтверджують відповідність характеристик/правильного дозування лікарського засобу.

| <b>2.2.1.3. Зміна у складі (допоміжних речовинах) готового лікарського засобу</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) смакові добавки або барвники додавання, вилучення або заміна</b>  | <b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9</b>         | <b>1, 2, 4, 5, 6</b>                          | <b>ІА</b>        |
| <b>збільшення або зменшення</b>   | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2, 4</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>б) інші допоміжні речовини</b>   |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>будь-яка незначна зміна кількісного складу допоміжних речовин у готовому лікарському засобі</b>  | <b>1, 2, 4, 8, 9, 10</b>              | <b>1, 2, 7</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>якісні або кількісні зміни щодо однієї або декількох допоміжних речовин, які можуть значно вплинути на безпеку, якість або ефективність готового лікарського засобу</b>  |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>зміна у лікарському засобі біологічного/імунологічного походження</b>  |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>будь-яка нова допоміжна речовина, що включає використання матеріалів людського або тваринного походження, для яких вимагається оцінка даних з вірусної безпеки або ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії</b> |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>зміна, яка підтверджується дослідженнями з еквівалентності</b>   |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>заміна однієї допоміжної речовини на іншу з тими самими функціональними характеристиками та на тому самому рівні</b>   |                                       | <b>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</b>                 | <b>ІБ</b>        |

#### **Умови**

1. Не відбулося будь-яких змін функціональних характеристик лікарської форми, наприклад часу розпадання, профілю розчинення.
2. Будь-яке незначне коригування складу для збереження загальної маси повинно проводитись щодо допоміжної речовини, що становить основну частину складу готового лікарського засобу.
3. Специфікації готового лікарського засобу змінилися тільки у частині зовнішнього вигляду/запаху/смаку і за потреби вилучено показник якості щодо ідентифікації.
4. Розпочато дослідження стабільності відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) для принаймні двох дослідно-промислових або промислових серій із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців (на час подання змін типу ІА або ІБ), які демонструють подібність профілю стабільності до вже затвердженого. Заявник гарантує, що дослідження будуть завершені і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (з відповідною пропозицією). Крім того, за потреби мають бути проведені дослідження фотостабільності готового лікарського засобу.

5. Будь-які нові компоненти повинні відповідати встановленим вимогам.
6. Будь-який новий компонент не повинен передбачати використання матеріалів людського або тваринного походження, для яких необхідна оцінка вірусної безпеки або ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії.
7. Зміна не впливає на відмінності між дозуваннями та не спричиняє негативного впливу на смакову прийнятність педіатричних форм (за потреби).
8. Профіль розчинення принаймні двох дослідно-промислових серій запропонованого складу та затвердженого складу лікарського засобу демонструє відсутність будь-яких відмінностей (згідно з настановами та керівними принципами щодо дослідження біодоступності). Для рослинних лікарських засобів, коли випробування на розчинення не може бути проведене, - дані щодо розпаданя.
9. Зміна не обумовлена проблемами зі стабільністю та/або не повинна спричинити можливі проблеми, пов'язані з безпекою, тобто розходження між дозуваннями.
10. Лікарський засіб не належить до препаратів біологічного/імунологічного походження.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє (включаючи метод ідентифікації будь-якого нового барвника за потреби), а також оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці (за необхідності).
2. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) та підтвердження за необхідності, що на момент внесення змін заявником було надано мінімум, який вимагається, даних щодо стабільності, а також наявні дані не вказували на будь-яку проблему, пов'язану зі стабільністю. Мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).
3. Результати дослідження стабільності, розпочаті відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання), за відповідними параметрами принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ або діючої речовини із задовільними показниками стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).
4. Зразок готового лікарського засобу з новим складом (за потреби).
5. Сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії на будь-який новий вихідний матеріал тваринного походження або, якщо необхідно, документальне підтвердження того, що вихідне джерело одержання допоміжної речовини, яке має ризик передачі збудників губчатої енцефалопатії, попередньо оцінено вповноваженими органами країни-виробника та відповідає керівництву з мінімізації ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами. Інформація повинна містити: назву виробника, види та тканини тварин, з яких було одержано вихідний матеріал, назву країни-постачальника тваринної сировини, її використання.

6. Дані, які підтверджують, що нова допоміжна речовина не впливає на методи контролю готового лікарського засобу, визначені у специфікації (за потреби).

7. Обґрунтування зміни/вибору допоміжних речовин тощо, що має бути представлено відповідно до фармацевтичної розробки (включаючи стабільність та антимікробні консерванти, за необхідності).

8. Для твердих лікарських форм порівняльні дані щодо профілю розчинення принаймні для двох дослідно-промислових серій лікарського засобу з новим та затвердженим складом. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання.

9. Обґрунтування відсутності необхідності проведення нового дослідження еквівалентності відповідно до вимог настанов або керівництв з дослідження біодоступності та біоеквівалентності (чинне видання).

| <b>2.2.1.4. Зміна маси покриття лікарських форм для перорального застосування або зміна маси оболонки капсул</b>  | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) тверді лікарські форми для перорального застосування</b>  | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |
| <b>б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, з модифікованим вивільненням або пролонгованою дією, для яких покриття є вирішальним чинником механізму вивільнення</b> |                                       |   | <b>II</b>        |

#### **Умови**

1. Відсутність змін у профілі розчинення принаймні двох дослідно-промислових серій лікарського засобу із запропонованим та затвердженим складом. Для рослинних лікарських засобів, коли випробування на розчинення не може бути проведене, - дані щодо розпадання.

2. Покриття не є вирішальним чинником механізму вивільнення.

3. Специфікації готового лікарського засобу змінено тільки щодо маси і розміру (за необхідності).

4. Дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) для принаймні двох дослідно-промислових або промислових серій із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше. Заявник гарантує, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (з відповідною пропозицією).

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.

2. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням номерів серій), та підтвердження за необхідності, що на момент внесення змін заявником було надано мінімум, який вимагається, даних щодо стабільності. Мають бути надані гарантії того, що дослідження

будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами). Крім того, у відповідних випадках мають бути проведені дослідження фотостабільності готового лікарського засобу.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>2.2.1.5. Зміна концентрації в окремій дозі багатодозового лікарського засобу для парентерального застосування, коли кількість діючої речовини на одиницю дози (тобто сила дії) не змінюється</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       |   | <b>П</b>         |
| <b>2.2.1.6. Вилучення контейнера з розчинником з упаковки</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>        |

#### **Документація**

1. Обґрунтування вилучення, включаючи заяву щодо альтернативних шляхів отримання розчинника, необхідного для безпечного та ефективного застосування лікарського засобу.
2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці.

#### **2.2.2. Виробництво**

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>2.2.2.1. Заміна або введення додаткової ділянки виробництва для частини або всього виробничого процесу готового лікарського засобу</b>  | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
| <b>а) ділянка для вторинного пакування</b>   | <b>1, 2</b>                           | <b>1, 3, 8</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>б) ділянка для первинного пакування</b>   | <b>1, 2, 3, 4, 5</b>                  | <b>1, 2, 3, 4, 8, 9</b>                       | <b>ІА</b>        |
| <b>в) ділянка, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, проведення контролю якості та вторинного пакування, для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження</b>                       |                                       |   | <b>П</b>         |
| <b>г) ділянка, яка вимагає проведення первинної перевірки виробництва або перевірки виробництва конкретного готового лікарського засобу</b>  |                                       |   | <b>П</b>         |
| <b>г) ділянка, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, контролю якості, первинного та вторинного пакування, для нестерильних лікарських засобів</b>  |                                       | <b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</b>              | <b>ІБ</b>        |
| <b>д) ділянка, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, контролю якості та вторинного пакування для стерильних лікарських засобів, що вироблені з використанням асептичного методу, за винятком</b> |                                       | <b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</b>                 | <b>ІБ</b>        |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <b>лікарських засобів біологічного/імунологічного<br/>походження</b> |  |  |  |
|--|--|--|--|

## **Умови**

1. Задовільні результати перевірки виробництва за останні три роки, проведеної компетентними уповноваженими органами держав, які входять до PIC/s, Інспекцією ВООЗ або уповноваженим органом України.
2. Дільниця має дозвіл (ліцензію) на виробництво відповідних лікарських форм або лікарського засобу.
3. Цей лікарський засіб є нестерильним.
4. У разі необхідності, наприклад, для суспензій та емульсій - проведена схема валідації процесу або успішно виконана валідація виробництва на новій дільниці відповідно до затвердженого протоколу принаймні на трьох промислових серіях.
5. Цей лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.

## **Документація**

1. Підтвердження, що запропонована дільниця виробництва має відповідний дозвіл (ліцензію) на виробництво лікарської форми або лікарського засобу, а саме:

для виробничої дільниці в Україні – копія чинної ліцензії на виробництво;

копія ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), має бути надана роздрукована із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника;

засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи.

2. Інформація щодо кількості ( $\geq 3$ ), номерів, розміру та дати виробництва серій, які використовуються у дослідженнях з валідації, дані з валідації або протокол (схема) валідації (за потреби).

3. Заява про внесення змін має чітко визначати затвердженого та запропонованого виробників готового лікарського засобу, як зазначено в пункті 2.5 заяви про державну реєстрацію лікарського засобу, форма якої наведена у додатку 1 до Порядку.

4. Копії затверджених специфікацій при випуску та наприкінці терміну придатності (за потреби).

5. Порівняльні дані аналізів однієї промислової та двох дослідно-промислових серій (або двох промислових серій), вироблених на запропонованій дільниці, та трьох серій, вироблених на затвердженій дільниці. Дані про наступні дві промислові серії мають бути надані до Центру на вимогу або у разі невідповідності специфікаціям (з відповідною пропозицією).

6. Для м'яких та рідких лікарських форм, у яких АФІ або діюча речовина присутня у нерозчиненій формі, мають бути надані необхідні дані з валідації, мікроскопічне зображення розподілу та морфологія часток.

7. Якщо нова виробнича дільниця використовує АФІ або діючу речовину як вихідний матеріал – заява УО, яка відповідає за випуск серії на дільниці, що АФІ або діюча

речовина виробляється згідно з вимогами належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів (чинне видання).

8. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.

9. Якщо виробництво готового лікарського засобу та його первинне пакування здійснюється на різних виробничих дільницях, слід визначити умови транспортування та зберігання готового лікарського засобу у формі in bulk та провести дослідження з їх валідації.

**Примітка.**

Виробники повинні використовувати у якості вихідних матеріалів тільки ті АФІ або діючі речовини, що виробляються відповідно до вимог належної виробничої практики, тому кожний виробник, що використовує АФІ або діючі речовини у якості вихідного матеріалу, повинен надати таку заяву. Крім того, оскільки УО, відповідальна за випуск серії, несе відповідальність за серію, у разі, коли контроль серії відбувається на іншій дільниці, необхідна додаткова заява щодо відповідності вимогам належної виробничої практики від УО, відповідальної за контроль.

У випадках, коли виробником виступає одна особа, слід надавати тільки одну заяву.

Якщо виробників більше одного, заявник може надати тільки одну заяву, підписану однією УО, за умови, що:

із заяви зрозуміло, що вона складена від імені всіх задіяних УО;

є у наявності письмовий контракт між заявником та виробником, у якому чітко визначені обов'язки кожної зі сторін, а УО, що надає заяву, зазначена у контракті як особа, що несе відповідальність за дотримання вимог GMP при виробництві АФІ або діючої речовини.

Заявником підтверджується, що він користується послугами принаймні однієї УО. Не можуть бути прийняті заяви від персоналу, який найнятий виробниками в інших країнах, включаючи країни з міжнародними договорами про взаємне визнання результатів інспектування на відповідність виробництва вимогам належної виробничої практики.

Заява не вимагається для крові або компонентів крові, що повинні відповідати вимогам Директиви 2002/98/ЄС Європейського парламенту та Ради від 27 січня 2003 року про встановлення стандартів якості та безпеки для збору, тестування, обробки, зберігання та розподілу людської крові та її компонентів, а також поправок до Директиви 2001/83/ЄС.

| <b>2.2.2.2. Зміни, що стосуються випуску серії та контролю якості готового лікарського засобу</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) заміна або додавання дільниці, на якій здійснюється контроль/випробування серії</b>   | <b>2, 3, 4</b>                        | <b>1, 2, 5</b>                                | <b>IA</b>        |
| <b>б) заміна або додавання виробника, відповідального за випуск серії</b>   | <b>1, 2</b>                           | <b>1, 2, 3, 4, 5</b>                          | <b>IA</b>        |
| <b>не включаючи контроль/випробування серії</b>   | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2, 3, 4, 5</b>                          | <b>IA</b>        |
| <b>включаючи контроль/випробування серії для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження та один з методів аналізу, що застосовується на дільниці, що є біологічним/імунологічним/імунохімічним методом</b> |                                       |   | <b>II</b>        |



|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| <p>1. Виробник (дільниця) повинен мати відповідний дозвіл (ліцензію).</p> <p>2. Лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.</p> <p>3. Перенесення із затвердженої до нової дільниці або лабораторії має бути успішно виконано.</p>  |
| <b>Документація</b>  |
| <p>1. Підтвердження, що запропонована дільниця виробництва має відповідний дозвіл (ліцензію) на виробництво лікарської форми або лікарського засобу, а саме:</p> <p>для виробничої дільниці в Україні – копія чинної ліцензії на виробництво;</p> <p>копія ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад, США), має бути надана роздрукована із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчена підписом/печаткою заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника;</p> <p>засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам GMP, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2012 року № 1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665, або гарантійного листа заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи.</p> <p>2. Заява про внесення змін має чітко визначати затвердженого та запропонованого виробників готового лікарського засобу, як зазначено в пункті 2.5 заяви про державну реєстрацію лікарського засобу, форма якої наведена у додатку 1 до Порядку.</p> <p>3. Заява Уповноваженої особи, яка відповідає за контроль якості серії, що АФІ або діюча речовина виробляється згідно з вимогами належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів (чинне видання). Узагальнена заява може бути надана за умов, викладених у підпункті 2.2.2.1 цього додатка.</p> <p>4. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є, включаючи оновлену коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці (за необхідності).</p> |

| <b>2.2.2.3. Зміни у процесі виробництва готового лікарського засобу</b>  | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) незначна зміна у процесі виробництва твердої лікарської форми для перорального застосування з негайним вивільненням або розчинів для перорального застосування</b> | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7                   | 1, 3, 4, 6, 7, 8                              | ІА               |
| <b>б) зміна у процесі виробництва, яка може мати істотний вплив на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу</b>  |                                       |   | ІІ               |
| <b>в) лікарський засіб є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження та зміна вимагає проведення порівняльних досліджень</b>                               |                                       |   | ІІ               |
| <b>г) ведення нестандартного методу кінцевої</b>   |                                       |   | ІІ               |

|   |  |                         |           |
|---|--|-------------------------|-----------|
| <b>стерилізації</b>   |  |                         |           |
| <b>г) введення або збільшення припустимого надлишку діючої речовини</b>                       |  |                         | <b>П</b>  |
| <b>д) незначна зміна у процесі виробництва водної суспензії для перорального застосування</b> |  | <b>1, 2, 4, 6, 7, 8</b> | <b>ІБ</b> |

|   |
|---|
| <p><b>Умови</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Немає жодних змін у якісних або кількісних показниках профілю домішок або у фізико-хімічних властивостях.</li> <li>2. Цей лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного або рослинного походження.</li> <li>3. Виробничий процес, який включає окремі стадії, залишається таким самим, наприклад, обробка проміжних продуктів, і немає жодних змін у будь-якому розчиннику, що використовується у процесі виробництва.</li> <li>4. Затверджений виробничий процес має контролюватися відповідними методами і ці методи не потребують жодних змін (розширення або вилучення допустимих меж).</li> <li>5. Специфікації на готовий лікарський засіб або проміжні продукти залишаються незмінними.</li> <li>6. Новий виробничий процес повинен забезпечити виготовлення аналогічного попередньому лікарського засобу за усіма показниками якості, безпеки та ефективності.</li> <li>7. Розпочато дослідження стабільності відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) для принаймні однієї дослідно-промислової або промислової серії із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше. Заявник гарантує, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (з відповідною пропозицією).</li> </ol> <p><b>Документація</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи порівняння затвердженого та запропонованого виробничого процесу.</li> <li>2. Для м'яких та рідких лікарських форм, у яких діюча речовина міститься у нерозчинній формі, відповідні дані з валідації змін, включаючи мікроскопію часток для перевірки видимих змін у морфології; порівняльні дані гранулометричного складу за відповідним методом.</li> <li>3. Для твердих лікарських форм – дані, що підтверджують відсутність змін у профілі розчинення однієї промислової серії, виробленої за зміненою технологією порівняно з останніми трьома серіями, виробленими за узгодженою технологією. Дані про наступні дві повні промислові серії мають бути надані на вимогу або у разі невідповідності специфікаціям буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання.</li> <li>4. Обґрунтування відсутності необхідності проведення досліджень еквівалентності згідно з настановами або керівництвами з дослідження біодоступності (чинне видання).</li> <li>5. У разі зміни у процесі стерилізації необхідно надати дані з валідації.</li> <li>6. Копія затверджених специфікацій при випуску та наприкінці терміну придатності.</li> <li>7. Дані аналізів (у вигляді порівняльної таблиці) принаймні однієї промислової серії,</li> </ol> |
|---|

виробленої за узгодженою та запропонованою технологіями. Дані про наступні дві повні промислові серії мають бути надані на вимогу або у разі невідповідності специфікаціям буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією).

8. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) для принаймні однієї дослідно-промислової або промислової серії із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше та профілем стабільності, подібним до профілю стабільності лікарського засобу, виробленого за узгодженою технологією. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).

| <b>2.2.2.4. Зміна розміру серії (включаючи діапазон розміру серії) готового лікарського засобу</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром серії</b>  | <b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>               | <b>1, 4</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>б) зменшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром серії</b>   | <b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>               | <b>1, 4</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>в) зміна вимагає оцінки порівняльності (проведення порівняльних досліджень) лікарського засобу біологічного/імунологічного походження</b>                     |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>г) зміна стосується всіх інших лікарських форм сукупного (комплексного) виробничого процесу</b>   |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>г) збільшення розміру серії більш ніж у 10 разів порівняно із затвердженим розміром для твердих лікарських форм з негайним вивільненням</b>                   |                                       | <b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>                       | <b>ІБ</b>        |
| <b>д) масштаб для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження збільшився/зменшився без зміни виробничого процесу (наприклад, дублювання лінії)</b> |                                       | <b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>                       | <b>ІБ</b>        |

#### **Умови**

1. Зміна не впливає на відтворюваність та/або постійність лікарського засобу.
2. Зміна стосується тільки твердих лікарських форм з негайним вивільненням для перорального застосування або нестерильних рідких лікарських форм.
3. Будь-які зміни методу виробництва та/або контролю у процесі виробництва спричинені зміною розміру серії, наприклад, використанням обладнання іншої продуктивності.
4. Існує схема валідації або валідація виробництва була успішно проведена згідно із затвердженим протоколом з використанням принаймні трьох серій лікарського засобу нового розміру відповідно до настанов або керівництв з валідації виробництва (чинне видання).
5. Цей лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.
6. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або

пересторогами щодо стабільності.

7. Попередній розмір серії не був затверджений під час внесення зміни типу ІА.

#### Документація

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.

2. Дані аналізів (у вигляді порівняльної таблиці) принаймні однієї промислової серії затвердженого та запропонованого розмірів. Дані про наступні дві повні промислові серії мають бути надані на вимогу або у разі невідповідності специфікаціям буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією).

3. Копії затверджених специфікацій при випуску та наприкінці терміну придатності.

4. Інформація щодо кількості ( $\geq 3$ ), номерів, розмірів серій лікарських засобів та дат їх виробництва, що використовуються у дослідженнях з валідації, або схема валідації.

5. Дані з валідації.

6. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочаті відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням кількості та номерів серій) для принаймні однієї дослідно-промислової або промислової серії із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами). Для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження – підтвердження відсутності необхідності проведення порівняльних досліджень.

| <b>2.2.2.5. Зміни випробувань або допустимих меж, встановлених у специфікаціях, під час виробництва готового лікарського засобу</b>            | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) звуження допустимих меж</b>  | 1, 2, 3, 4                            | 1, 2  | ІА               |
| <b>б) доповнення нового методу випробування та допустимих меж</b>  | 1, 2, 5, 6                            | 1, 2, 3, 4, 5, 7                              | ІА               |
| <b>в) вилучення несуттєвого випробування</b>   | 1, 2                                  | 1, 2, 6                                       | ІА               |
| <b>г) вилучення випробування у процесі виробництва, яке може мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу</b>            |                                       |   | ІІ               |
| <b>г) розширення затверджених допустимих меж для показників, які можуть мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу</b> |                                       |   | ІІ               |
| <b>д) доповнення або заміна випробування за результатами досліджень з безпеки або якості</b>   |                                       | 1, 2, 3, 4, 5, 7                              | ІБ               |

#### Умови

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад, проведеною під час подання заяви про реєстрацію або внесення змін типу ІІ).

2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва, наприклад, утворенням нової некваліфікованої домішки, зміною допустимих меж загального вмісту домішок.

3. Будь-яка зміна не повинна виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Метод випробування залишається незмінним або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
6. Новий метод випробування не належить до біологічного/імунологічного/імунохімічного методу або методу, у якому використовується біологічний реактив для субстанції біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця щодо затвердженого та запропонованого випробування та допустимих меж.
3. Опис будь-якого нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Дані аналізів для двох промислових серій (трьох промислових серій для лікарських засобів біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) готового лікарського засобу за всіма показниками специфікацій.
5. Порівняльні дані щодо профілю розчинення для готового лікарського засобу принаймні однієї дослідної серії, виготовленої за затверджених та запропонованих умов (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.
6. Обґрунтування/оцінка ризику, що підтверджує незначність зміненого параметра.
7. Обґрунтування введення нового випробування у процесі виробництва та допустимих меж.

### **2.2.3. Контроль допоміжних речовин**

| <b>2.2.3.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж для допоміжної речовини</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) звуження допустимих меж</b>   | 1, 2, 3, 4                            | 1, 2  | ІА               |
| <b>б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування</b>   | 1, 2, 5, 6, 7                         | 1, 2, 3, 4, 6, 8                              | ІА               |
| <b>в) вилучення із специфікації незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)</b>   | 1, 2                                  | 1, 2, 7                                       | ІА               |
| <b>г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами специфікацій</b>  |                                       |   | ІІ               |
| <b>г) вилучення із специфікації показника, який може мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу</b>   |                                       |   | ІІ               |
| <b>д) доповнення або заміна показника специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості (за винятком лікарських засобів біологічного та імунологічного походження)</b> |                                       | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8                           | ІБ               |

**Умови**

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад, проведеною під час подання заяви про реєстрацію або внесення змін типу II).
2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва, наприклад, утворення нової некваліфікованої домішки; зміна допустимих меж загального вмісту домішок.
3. Будь-яка зміна не повинна виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Метод випробування залишається незмінним або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
6. Новий метод випробування не належить до біологічного/імунологічного/імунохімічного методу або методу, у якому використовується біологічний реактив для субстанції біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).
7. Зміни не стосуються домішки, яка має генотоксичну дію.

**Документація**

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця щодо затвердженої та запропонованої специфікацій.
3. Опис нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Дані аналізів для двох промислових серій (трьох промислових серій для лікарських засобів біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) готового лікарського засобу за всіма показниками специфікацій.
5. Порівняльні дані профілю розчинення для готового лікарського засобу принаймні однієї дослідної серії з допоміжними речовинами, які відповідають затвердженій та запропонованій специфікаціям (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.
6. Обґрунтування відсутності нових даних з еквівалентності згідно з вимогами настанов та керівними принципами щодо дослідження біодоступності (чинне видання) (за необхідності).
7. Обґрунтування/оцінка ризику, що підтверджує незначність зміненого параметра.
8. Обґрунтування введення нового показника специфікації та допустимих меж.

| <b>2.2.3.2. Зміна у методах випробування допоміжної речовини</b>                                 | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) незначні зміни у затверджених методах випробувань</b>                                      | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |
| <b>б) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування вже затверджений</b> | <b>5</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>IA</b>        |
| <b>в) заміна</b>   |                                       |   | <b>II</b>        |

|  |  |             |           |
|--|--|-------------|-----------|
| <b>біологічного/імунологічного/імунохімічного методу випробування або методу, у якому використовується біологічний реагент</b> |  |             |           |
| <b>г) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або додавання)</b>   |  | <b>1, 2</b> | <b>ІБ</b> |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| <p>1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або настанов та керівних принципів з валідації (чинне видання) та результати проведених досліджень підтверджують, що нова методика - ідентична затвердженій.</p> <p>2. Не було жодних змін меж загального вмісту домішок, не виявлено нових некваліфікованих домішок.</p> <p>3. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методика - незмінні).</p> <p>4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу субстанції біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).</p> <p>5. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації і цей метод не затверджений при внесенні зміни типу ІА.</p> |
| <b>Документація</b>  |
| <p>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи опис методу аналізу, звіт про дані з валідації, оновлені специфікації щодо домішок (за необхідності).</p> <p>2. Порівняльні дані з валідації або, якщо обґрунтовано, порівняльні результати аналізу, які підтверджують, що затверджений та запропонований методи випробування є ідентичними. Ця вимога не стосується випадку додавання нового методу випробування.</p>  |

| <b>2.2.3.3. Заміна джерела одержання допоміжної речовини або реактиву, що становить ризик передачі збудників губчатої енцефалопатії</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) матеріалу, що становить ризик передачі збудників губчатої енцефалопатії, на матеріал рослинного або синтетичного походження</b>   |                                       |   |                  |
| <b>для допоміжних речовин або реактивів, які не використовуються у виробництві активної субстанції біологічного/імунологічного походження або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження</b>   | <b>1</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |
| <b>для допоміжних речовин або реактивів, які використовуються у виробництві активної субстанції біологічного/імунологічного походження або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження</b>  |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>        |
| <b>б) заміна або додавання речовини, що становить ризик передачі збудників губчатої енцефалопатії, або заміна речовини, що становить ризик передачі збудників губчатої енцефалопатії, на іншу речовину, що становить ризик передачі збудників губчатої енцефалопатії, для якої немає сертифіката відповідності Європейській</b> |                                       |   | <b>ІІ</b>        |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії |  |  |  |
|--|--|--|--|

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| 1. Специфікації при випуску та наприкінці терміну придатності на допоміжну речовину та готовий лікарський засіб залишаються незмінними.   |
| <b>Документація</b>   |
| 1. Заява від виробника або заявника, яка підтверджує, що допоміжна речовина є речовиною виключно рослинного або синтетичного походження.  |
| 2. Результати дослідження еквівалентності матеріалів, їх впливу на виробництво кінцевої речовини та впливу на характеристики (наприклад, параметри розчинення) готового лікарського засобу. |

| 2.2.3.4. Зміни в методі синтезу або регенерації нефармакопейної допоміжної речовини (за наявності в досьє)                                   | Умови, які мають бути виконані | Документи, які мають бути представлені | Тип зміни |
|--|--------------------------------|--|-----------|
| а) незначні зміни у методі синтезу або регенерації   | 1, 2                           | 1, 2, 3, 4                             | IA        |
| б) зміни у специфікації або зміна фізико-хімічних властивостей допоміжної речовини, що може мати вплив на якість готового лікарського засобу |                                |  | II        |
| в) допоміжна речовина є речовиною біологічного/імунологічного походження   |                                |  | II        |

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| 1. Метод синтезу та специфікації залишаються незмінними, відсутні зміни у якісних і кількісних показниках профілю домішок (за винятком залишкових розчинників, за умови, що вони відповідають керівним принципам ІСН) або фізико-хімічних властивостях.   |
| 2. За винятком ад'ювантів для вакцин.   |
| <b>Документація</b>   |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.   |
| 2. Дані аналізів (у формі порівняльної таблиці) принаймні двох серій (мінімум дослідно-промислових) з використанням допоміжної речовини, виготовленої за узгодженим та новим методами виробництва.  |
| 3. Порівняльні дані щодо профілю розчинення для готового лікарського засобу принаймні двох серій (мінімум дослідно-промислових) з використанням допоміжної речовини, виготовленої за узгодженим та новим методами виробництва (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання. |
| 4. Копії затверджених та нових (за необхідності) специфікацій на допоміжну речовину.  |

#### 2.2.4. Контроль готового лікарського засобу

| 2.2.4.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу | Умови, які мають бути виконані | Документи, які мають бути представлені | Тип зміни |
|--|--------------------------------|--|-----------|
| а) звуження допустимих меж   | 1, 2, 3, 4                     | 1, 2                                   | IA        |
| б) звуження допустимих меж для лікарського засобу, що підлягає офіційному випуску серії  | 1, 2, 3, 4                     | 1, 2                                   | IA        |
| в) доповнення специфікації новим показником з  | 1, 2, 5, 6, 7                  | 1, 2, 3, 4, 5,                         | IA        |



|   |      |                  |    |
|---|------|------------------|----|
| відповідним методом випробування  |      | 7                |    |
| г) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)  | 1, 2 | 1, 2, 6          | ІА |
| г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами  |      |                  | ІІ |
| д) вилучення показника, який може мати істотний вплив на якість готового лікарського засобу   |      |                  | ІІ |
| е) доповнення або заміна показника специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості (за винятком лікарських засобів біологічного/імунологічного походження) |      | 1, 2, 3, 4, 5, 7 | ІБ |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад, проведеною під час подання заяви про реєстрацію або внесення змін типу ІІ).</li> <li>2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва, наприклад, утворенням нової некваліфікованої домішки; зміною допустимих меж загального вмісту домішок.</li> <li>3. Будь-яка зміна не повинна виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.</li> <li>4. Метод випробування залишається незмінним або такі зміни є незначними.</li> <li>5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.</li> <li>6. Новий метод випробування не належить до біологічного/імунологічного/імунохімічного методу або методу, у якому використовується біологічний реактив для АФІ або діючої речовини біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).</li> <li>7. Зміни не стосуються домішки, яка має генотоксичну дію.</li> </ol> |
| <b>Документація</b>  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.</li> <li>2. Порівняльна таблиця щодо затверджених та запропонованих специфікацій.</li> <li>3. Опис нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).</li> <li>4. Дані аналізів для двох промислових серій (трьох промислових серій для лікарських засобів біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) готового лікарського засобу за всіма показниками специфікацій.</li> <li>5. Порівняльні дані профілю розчинення для готового лікарського засобу принаймні однієї дослідної серії, які відповідають затвердженій та запропонованій специфікаціям (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.</li> <li>6. Обґрунтування/оцінка ризику, що підтверджує незначність зміненого параметра.</li> <li>7. Обґрунтування введення нового показника та допустимих меж.</li> </ol>  |

| <b>2.2.4.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу</b>  | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) незначна зміна у затверджених методах випробування</b>  | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>б) вилучення методу випробування, якщо вже затверджено альтернативний метод</b>  | <b>4</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |
| <b>в) зміна у біологічному/імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент</b> |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення)</b>  |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>        |

| <b>Умови</b>   |
|--|
| 1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або настанов, або керівних принципів з валідації (чинне видання) та результати проведених досліджень підтверджують, що нова методика - ідентична затвердженій.                                  |
| 2. Не було жодних змін меж загального вмісту домішок, не виявлено нових некваліфікованих домішок.  |
| 3. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методика - незмінні).  |
| 4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ або діючої речовини біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів). |
| <b>Документація</b>  |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є, включаючи опис методу аналізу, звіт про дані з валідації, оновлені специфікації щодо домішок (якщо необхідно).   |
| 2. Порівняльні дані валідації або, якщо обґрунтовано, порівняльні результати аналізу, які підтверджують, що затверджений та запропонований методи випробування є ідентичними. Ця вимога не стосується випадку додавання нового методу випробування.                                |

| <b>2.2.4.3. Зміни, які стосуються виробничого процесу у реальному часі або випуску за параметрами для готового лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
|   |                                       |   | <b>ІІ</b>        |

### **2.2.5. Система упаковки/укупорка**

| <b>2.2.5.1. Зміна у первинній упаковці готового лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип змін</b> |
|--|---------------------------------------|---|-----------------|
| <b>а) якісний та кількісний склад</b>                                  |                                       |   |                 |
| <b>тверді лікарські форми</b>  | <b>1, 2, 3</b>                        | <b>1, 2, 3, 4, 6</b>                          | <b>ІА</b>       |
| <b>м'які та нестерильні рідкі лікарські форми</b>                      |                                       | <b>1, 2, 3, 5, 6</b>                          | <b>ІБ</b>       |

|   |  |                             |           |
|---|--|-----------------------------|-----------|
| <b>стерильні лікарські засоби та лікарські засоби біологічного/імунологічного походження</b>  |  |                             | <b>II</b> |
| <b>зміна стосується зниження ступеня захисту оновленої упаковки, якщо наявні відповідні зміни в умовах зберігання та/або скорочення терміну придатності</b> |  |                             | <b>II</b> |
| <b>б) тип контейнера</b>  |  |                             |           |
| <b>тверді, м'які та нестерильні рідкі лікарські форми</b>   |  | <b>1, 2, 3, 5, 6,<br/>7</b> | <b>IB</b> |
| <b>стерильні лікарські засоби та лікарські засоби біологічного/імунологічного походження</b>  |  |                             | <b>II</b> |

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| <p>1. Зміна стосується лише одного типу упаковки/контейнера (наприклад, заміна блістера на блістер).</p> <p>2. Запропонований пакувальний матеріал повинен бути ідентичним затвердженому за відповідними властивостями.</p> <p>3. Розпочато дослідження стабільності відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) для принаймні двох дослідно-промислових або промислових серій із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців або більше. Однак, якщо запропонований пакувальний матеріал - більш стійкий, ніж затверджений (наприклад, матеріал блістера має більшу товщину), дані щодо стабільності за три місяці ще є недоступними. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).</p>   |
| <b>Документація</b>   |
| <p>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є, включаючи оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці (за необхідності).</p> <p>2. Відповідні дані щодо нової упаковки (порівняльні дані про проникність, наприклад для O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, вологи).</p> <p>3. Підтвердження відсутності (за необхідності) будь-якої взаємодії між лікарським засобом та пакувальним матеріалом (наприклад, не було перенесення компонентів запропонованого пакувального матеріалу до лікарського засобу та навпаки), включаючи підтвердження того, що пакувальний матеріал відповідає чинним фармакопейним вимогам щодо пакувальних матеріалів або законодавству ЄС щодо безпеки взаємодії пластикових пакувальних матеріалів та упаковок з харчовими продуктами.</p> <p>4. Заява, що дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) та (за необхідності) що на момент внесення змін заявником було надано мінімум, який вимагається, даних щодо стабільності, а також наявні дані не вказували на будь-яку проблему, пов'язану зі стабільністю. Мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності, одразу після завершення досліджень дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).</p> <p>5. Результати дослідження стабільності, які було проведено відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання), за відповідними параметрами принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій лікарського засобу із задовільними</p> |

показниками щодо стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).

6. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та запропонованої специфікацій (за необхідності).

7. Зразки нової системи упакування/укупорка (за необхідності).

**Примітка.** Будь-яка зміна, що призводить до нової лікарської форми, потребує подання заяви про державну реєстрацію лікарського засобу, форма якої наведена у додатку 1 до Порядку.

| <b>2.2.5.2. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж первинної упакування готового лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації</b>   | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>б) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом випробування</b>                                | <b>1, 2, 5</b>                        | <b>1, 2, 3, 4, 6</b>                          | <b>ІА</b>        |
| <b>в) вилучення незначного показника (наприклад, вилучення застарілого показника)</b>                                | <b>1, 2</b>                           | <b>1, 2, 5</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>г) додавання або заміна показника за результатами досліджень з безпеки або якості</b>                             |                                       | <b>1, 2, 3, 4, 6</b>                          | <b>ІБ</b>        |

#### **Умови**

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду параметрів специфікації (наприклад, проведеною під час подання заяви про реєстрацію або внесення змін типу II).
2. Зміна, не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва.
3. Будь-яка зміна не повинна виходити за допустимі межі затвердженої специфікації.
4. Методи випробування залишаються незмінними або такі зміни є незначними.
5. Будь-який новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та запропонованої специфікацій.
3. Опис нового методу випробування та дані з його валідації (за необхідності).
4. Результати аналізу для двох серій первинної упакування за усіма показниками, зазначеними у специфікації.
5. Обґрунтування того, що показник є незначним.
6. Обґрунтування нового показника якості та допустимих меж.

| <b>2.2.5.3. Зміна у методах випробування первинної упаковки готового лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) незначні зміни у затверджених методах випробувань</b>                                 | <b>1, 2, 3</b>                        | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |
| <b>б) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або додавання)</b>                 | <b>1, 3, 4</b>                        | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |
| <b>в) вилучення методу випробування, якщо вже затверджений альтернативний</b>               | <b>5</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>IA</b>        |

| <b>Умови</b>  |
|---|
| <p>1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або настанов та керівних принципів з валідації (чинне видання) та результати проведених досліджень підтверджують, що нова методика - ідентична затвердженій.</p> <p>2. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад, змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методика - незмінні).</p> <p>3. Будь-який новий метод випробувань не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.</p> <p>4. Субстанція/готовий лікарський засіб не є речовиною/лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.</p> <p>5. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації і цей метод не затверджений при внесенні зміни типу IA.</p> |
| <b>Документація</b>   |
| <p>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є, включаючи опис методу випробування та звіт з його валідації.</p> <p>2. Порівняльні дані валідації або, якщо обумовлено, порівняльні результати аналізу, які підтверджують ідентичність результатів, отриманих за затвердженим та новим методами випробувань. Це не стосується випадків додавання нового методу випробування.</p>   |

| <b>2.2.5.4. Зміна форми або розміру контейнера чи закупорювального засобу (первинної упаковки)</b>  | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) нестерильні лікарські засоби</b>  | <b>1, 2, 3</b>                        | <b>1, 2, 4</b>                                | <b>IA</b>        |
| <b>б) зміна форми або розміру основної частини пакувального матеріалу (вторинної упаковки), що може мати значний вплив на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу</b> |                                       |   | <b>II</b>        |
| <b>в) стерильні лікарські засоби</b>  |                                       | <b>1, 2, 3, 4</b>                             | <b>IB</b>        |

| <b>Умови</b>   |
|--|
| <p>1. Відсутні якісні або кількісні зміни складу пакувального матеріалу.</p> <p>2. Зміна не стосується основної частини пакувального матеріалу, яка впливає на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу.</p> <p>3. У разі зміни вільного простору над лікарським засобом або зміни у співвідношенні</p> |

поверхня/об'єм дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) принаймні для двох дослідно-промислових (трьох для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження) або промислових серій лікарського засобу із задовільними показниками щодо стабільності принаймні за три місяці (шість місяців для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження). При цьому мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені, і одразу після завершення досліджень у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності отримані дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).

#### Документація

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є, включаючи опис, детальне зображення та склад контейнера або закупорювального матеріалу, оновлені коротку характеристику лікарського засобу та інструкцію для медичного застосування (за необхідності).

2. Зразок нового пакування (за необхідності).

3. Дослідження з ревалідації проводилися для стерильних лікарських засобів, які пройшли кінцеву стерилізацію. Слід зазначити номери серій лікарського засобу, що використовувались в дослідженнях (за необхідності).

4. У разі зміни вільного простору над лікарським засобом або зміни співвідношення поверхня/об'єм має бути надане підтвердження того, що дослідження стабільності розпочато відповідно до вимог настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання) (із зазначенням номерів серій лікарського засобу) та (за необхідності) що на дату подання заяви про внесення змін типу ІА або ІБ у розпорядженні заявника було мінімум, який вимагається, даних щодо стабільності, а також наявні дані не вказували на будь-яку проблему, пов'язану зі стабільністю. Мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені, і у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності, одразу після завершення досліджень дані будуть подані до Центру (із запропонованими заходами).

| <b>2.2.5.5. Зміна розміру упаковки готового лікарського засобу</b>  | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) зміна кількості одиниць (наприклад, таблеток, ампул та ін.) в упаковці:</b>   |                                       |   |                  |
| <b>зміна у діапазоні затверджених розмірів упаковки</b>   | <b>1, 2</b>                           | <b>1, 3</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>зміна поза діапазоном затверджених розмірів упаковки</b>   |                                       | <b>1, 2, 3</b>                                | <b>ІБ</b>        |
| <b>б) вилучення упаковки певного розміру</b>  | <b>3</b>                              | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІА</b>        |
| <b>в) зміна маси/об'єму вмісту контейнера багатодозового стерильного лікарського засобу (або однодозового часткового використання) та багатодозового лікарського засобу біологічного/імунологічного походження для парентерального застосування</b> |                                       |   | <b>ІІ</b>        |
| <b>г) зміна маси/об'єму вмісту контейнера багатодозового лікарського засобу для непарентеральних застосувань (або однодозового часткового використання)</b>   |                                       | <b>1, 2, 3</b>                                | <b>ІБ</b>        |

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| <p>1. Новий розмір упаковки повинен відповідати дозуванню і тривалості лікування відповідно до затвердженої короткої характеристики лікарського засобу.</p> <p>2. Первинний пакувальний матеріал не змінився.</p> <p>3. Незмінені форми випуску лікарського засобу повинні відповідати інструкції з дозування та тривалості лікування, як вказано в короткій характеристиці лікарського засобу.</p>   |
| <b>Документація</b>   |
| <p>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).</p> <p>2. Обґрунтування нового/незміненого розміру упаковки та підтвердження, що новий/незмінений розмір упаковки відповідає схемі дозування та тривалості лікування, затвердженим у короткій характеристиці лікарського засобу.</p> <p>3. Заява, що дослідження стабільності будуть проводитись відповідно до настанови щодо випробування стабільності або керівних принципів ІСН щодо випробування стабільності (чинне видання), якщо показники стабільності будуть змінені. Дані мають бути подані до Центру лише у разі невідповідності специфікаціям (з відповідною пропозицією).</p> |
| <b>Примітка</b> до підпунктів «в» та «г» пункту 2.2.5.5. Будь-які зміни у силі дії лікарського засобу потребують подання заяви про реєстрацію лікарського засобу.   |

| <b>2.2.5.6. Зміна будь-якої частини матеріалу первинної упаковки, що не контактує з готовим лікарським засобом (наприклад, колір кришечок з контролем першого відкриття, колір кодових кілець на ампулах, контейнера для голок (різні види пластмаси))</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) зміна, яка впливає на коротку характеристику лікарського засобу</b>  | <b>1</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |
| <b>б) зміна, яка не впливає на коротку характеристику лікарського засобу</b>   | <b>1</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| 1. Зміна не стосується тієї частини пакувального матеріалу, яка б могла вплинути на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу. |
| <b>Документація</b>  |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє, включаючи оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).                |

| <b>2.2.5.7. Зміна постачальника пакувальних матеріалів або комплектуючих (якщо зазначено в досьє)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) вилучення постачальника</b>   | <b>1</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |
| <b>б) заміна або додавання постачальника</b>  | <b>1, 2, 3, 4</b>                     | <b>1, 2, 3</b>                                | <b>ІА</b>        |
| <b>в) будь-яка зміна постачальника спейсерів для дозованих інгаляторів</b>                            |                                       |   | <b>ІІ</b>        |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| 1. Жодних вилучень у компонентах упаковки або комплектуючих не відбулося.                                  |
| 2. Кількісний та якісний склад пакувального матеріалу/комплектуючих та проектні специфікації не змінилися. |

3. Специфікації та методи контролю якості - принаймні ідентичні.

4. Метод та умови стерилізації залишаються незмінними (за необхідності).

#### Документація

1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.

2. Для комплектуючих для лікарських засобів – підтвердження CE-маркування (сертифікат CE).

3. Порівняльна таблиця затвердженої та запропонованої специфікацій, якщо необхідно.

Примітка. CE-маркування (CE-marking) - скорочення від Conformit Europeane (Європейська відповідність) – особливий знак, який наноситься на виріб і засвідчує, що даний виріб відповідає основним вимогам Європейських Директив, а також те, що він пройшов процедуру оцінки відповідності Директивам. Маркування «CE» вказує на те, що виріб є безпечним для здоров'я людини, а також для навколишнього середовища.

### 2.2.6. Стабільність

| 2.2.6.1. Зміна у термінах придатності або умовах зберігання готового лікарського засобу:  | Умови, які мають бути виконані | Документи, які мають бути представлені | Тип зміни |
|---|--------------------------------|--|-----------|
| <b>а) зменшення терміну придатності готового лікарського засобу:</b>  |                                |  |           |
| для торговельної упаковки   | 1                              | 1, 2, 3                                | ІА        |
| після першого розкриття   | 1                              | 1, 2, 3                                | ІА        |
| після розчинення або відновлення  | 1                              | 1, 2, 3                                | ІА        |
| <b>б) збільшення терміну придатності готового лікарського засобу:</b>   |                                |  |           |
| для торговельної упаковки (підтверджується даними стабільності реального часу)  |                                | 1, 2, 3                                | ІБ        |
| після першого розкриття (підтверджується даними стабільності реального часу)  |                                | 1, 2, 3                                | ІБ        |
| після розчинення або відновлення (підтверджується даними стабільності реального часу)   |                                | 1, 2, 3                                | ІБ        |
| збільшення терміну придатності на основі екстраполяції результатів дослідження стабільності, проведених не у відповідності до вимог настанови щодо дослідження стабільності лікарських засобів або керівних принципів ІСН щодо дослідження стабільності лікарських засобів* |                                |  | ІІ        |
| збільшення терміну придатності лікарського засобу біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень стабільності, проведених відповідно до затвердженого протоколу стабільності   |                                | 1, 2, 3                                | ІБ        |
| <b>в) зміна в умовах зберігання лікарського засобу біологічного походження, якщо дослідження стабільності були проведені не у відповідності до затвердженого протоколу стабільності</b>   |                                |  | ІІ        |
| <b>г) зміна в умовах зберігання готового лікарського засобу або після розчинення/відновлення</b>  |                                | 1, 2, 3                                | ІБ        |



|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| 1. Зміна, не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або пересторогами щодо стабільності.  |
| <b>Документація</b>   |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є повинні містити результати досліджень стабільності у реальному часі (що включають повний термін придатності), проведених відповідно до настанови щодо дослідження стабільності лікарських засобів або керівних принципів ІСН щодо дослідження стабільності лікарських засобів (чинне видання) принаймні на двох дослідно-промислових серіях <sup>1</sup> готового лікарського засобу у затвердженій упаковці та/або після першого розкриття, або відновлення (за необхідності). За потреби мають бути включені результати мікробіологічних досліджень. |
| 2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці.  |
| 3. Копія затвердженої специфікації наприкінці терміну придатності готового лікарського засобу та, якщо необхідно, специфікації на лікарський засіб після розчинення/відновлення або першого розкриття.  |
| *Екстраполяція не застосовується до лікарських засобів біологічного/імунологічного походження.  |
| <sup>1</sup> Із зобов'язанням підтвердити термін придатності на промисловій серії.  |

## 2.2.7. Проектний простір

| <b>2.2.7.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для готового лікарського засобу (за винятком лікарських засобів біологічного походження) щодо</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) одного або більше елементів (блок, частина) виробничого процесу готового лікарського засобу, включаючи контроль у процесі виробництва та/або методи випробувань</b>      |                                       | <b>1, 2, 3</b>                                | <b>II</b>        |
| <b>б) методів випробувань для допоміжних речовин/проміжних продуктів та/або готового лікарського засобу</b>  |                                       | <b>1, 2, 3</b>                                | <b>II</b>        |

|  |
|--|
| <b>Документація</b>  |
| 1. Результати досліджень розробки лікарського засобу або виробничого процесу (включаючи дослідження оцінки ризику та багатомірні дослідження, якщо необхідно), які демонструють, що функціональна взаємодія властивостей матеріалу та параметрів процесу, які можуть впливати на критичні характеристики якості готового лікарського засобу, була досягнута. |
| 2. Опис проектного простору у формі таблиці, включаючи змінні властивості матеріалу та параметри процесу (якщо необхідно) та їх запропоновані діапазони.   |
| 3. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є.  |

| <b>2.2.7.2. Внесення змін після затвердження протоколу управління змінами для готового лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
|   |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>II</b>        |

|   |
|---|
| <b>Документація</b>   |
| 1. Детальний опис запропонованої зміни.                         |
| 2. Протокол управління змінами для готового лікарського засобу. |

|  |                                       |   |                 |
|--|---------------------------------------|---|-----------------|
| <b>2.2.7.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для готового лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип змін</b> |
|  | <b>1</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>IA</b>       |

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| 1. Вилучення не спричинено непередбаченими обставинами або результатами випробувань, що виходять за межі специфікацій під час внесення зміни, описаної у протоколі. |
| <b>Документація</b>   |
| 1. Обґрунтування запропонованого вилучення.   |

**2.3. Сертифікат відповідності Європейській фармакопеї/Сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії**

| <b>2.3.1. Подання нового або оновленого сертифіката відповідності Європейській фармакопеї</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| Для АФІ або діючої речовини/для вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, що використовуються у виробництві АФІ або діючої речовини/для допоміжної речовини                   |                                       |   |                  |
| а) сертифікат відповідності Європейській фармакопеї   |                                       |   |                  |
| новий сертифікат відповідності від діючого виробника  | 1, 2, 3, 4, 5, 8                      | 1, 2, 3, 4, 5                                 | IA               |
| оновлений сертифікат відповідності від діючого виробника  | 1, 2, 3, 4, 8                         | 1, 2, 3, 4, 5                                 | IA               |
| новий сертифікат відповідності від нового виробника (заміна або доповнення)   | 1, 2, 3, 4, 5, 8                      | 1, 2, 3, 4, 5                                 | IA               |
| б) сертифікат відповідності Європейській фармакопеї щодо губчатої енцефалопатії для АФІ або діючої речовини /вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту або допоміжної речовини |                                       |   |                  |
| новий сертифікат відповідності для АФІ або діючої речовини від нового або діючого виробника   | 3, 6                                  | 1, 2, 3, 4, 5                                 | IA               |
| новий сертифікат відповідності для вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту або допоміжної речовини від нового або діючого виробника  | 3, 6                                  | 1, 2, 3, 4, 5                                 | IA               |
| оновлений сертифікат відповідності від діючого виробника  |                                       | 1, 2, 3, 4, 5                                 | IA               |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| 1. Специфікації при випуску та наприкінці терміну придатності готового лікарського |

засобу залишаються незмінними.

2. Додаткові (до Європейської фармакопеї) специфікації щодо домішок (за винятком залишкових розчинників, за умови, що вони відповідають керівним принципам ІСН) та відповідні вимоги до лікарського засобу (наприклад, профілі розміру часток, поліморфна форма) залишаються незмінними, за виключенням звуження (за необхідності).

3. Виробничий процес АФІ або діючої речовини, вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту не включає використання матеріалу людського або тваринного походження, для якого проводиться оцінка даних щодо вірусної безпеки.

4. Тільки для АФІ або діючої речовини необхідно проводити дослідження безпосередньо перед використанням, якщо період повторного випробування не включений до сертифіката відповідності Європейській фармакопеї або якщо дані щодо періодичності повторного випробування ще не представлені в досьє.

5. АФІ або діюча речовина/вихідний матеріал/реагент/проміжний продукт/допоміжна речовина - нестерильні.

6. Для рослинних субстанцій: шлях виробництва, фізична форма, екстрагент та співвідношення лікарський засіб/екстрагент повинні залишатися незмінними.

#### Документація

1. Копія затвердженого (оновленого) сертифіката відповідності Європейській фармакопеї.

2. У випадку додавання виробничої дільниці у заяві слід чітко визначити затвердженого та запропонованого виробників, як зазначено у пункті 2.5 заяви про державну реєстрацію лікарського засобу, форма якої наведена у додатку 1 до Порядку.

3. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.

4. Якщо необхідно, документ, в якому представлена інформація про будь-які матеріали, що підлягають оцінці вірусної безпеки відповідно до керівництва з мінімізації ризику передачі збудників губчатої енцефалопатії тварин з лікарськими засобами, включаючи ті, що використовуються при виробництві АФІ або діючої речовини/допоміжної речовини. Інформація повинна містити таке: найменування виробника, види та тканини тварин, з яких було отримано матеріал, країна-постачальник тваринної сировини, її використання та попередній дозвіл.

5. Для АФІ або діючої речовини – заява від уповноваженої особи (УО) кожного з виробників, перелічених у заяві на внесення змін, якщо АФІ або діюча речовина використовується як вихідний матеріал, та заява УО кожного з виробників, відповідальних за випуск серії, перелічених у заяві. Ці заяви повинні підтверджувати, що виробник(и) діючої речовини, зазначений(і) у заяві, діє(ють) відповідно до вимог належної виробничої практики для вихідних матеріалів (чинне видання). Узагальнена заява може бути прийнятною за певних умов (примітка до підпункту 2.2.2.1). Виробництво проміжних продуктів також вимагає заяви УО, оскільки будь-які зміни до сертифікатів на діючу речовину та проміжні продукти - пов'язані. Заява УО надається лише у тому випадку, якщо порівняно з діючим сертифікатом є зміна у затвердженому переліку виробничих дільниць.

| <b>2.3.2. Зміни, пов'язані з необхідністю приведення у відповідність до монографії Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) зміна у специфікації нефармакопейної АФІ або діючої речовини для приведення у відповідність</b>   |                                       |   |                  |

|  |               |               |    |
|--|---------------|---------------|----|
| до вимог Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї  |               |               |    |
| АФІ або діюча речовина   | 1, 2, 3, 4, 5 | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| допоміжна речовина/вихідний матеріал для виробництва АФІ або діючої речовини   | 1, 2, 4       | 1, 2, 3, 4, 5 | IA |
| б) зміна у специфікації, пов'язана зі змінами в Державній фармакопеї України або Європейській фармакопеї                                 | 1, 2, 4, 5    | 1, 2, 3, 4    | IA |
| в) зміна у специфікації, пов'язана із заміною вимог монографії Державної фармакопеї України на вимоги монографії Європейської фармакопеї | 1, 4, 5       | 1, 2, 3, 4    | IA |

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| <p>1. Зміна вноситься виключно для приведення у відповідність до вимог Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї.</p> <p>2. Додаткові специфікації до Державної фармакопеї України або Європейської фармакопеї залишаються незмінними (наприклад, профіль розміру часток, поліморфна форма або, наприклад, біопроби, агреганти).</p> <p>3. Жодних значних змін у якісних та кількісних показниках профілю домішок не відбулося, якщо специфікації не звужені.</p> <p>4. Додаткова валідація нового або незміненого фармакопейного методу не потрібна.</p> <p>5. Для рослинних субстанцій: метод виробництва, фізична форма, екстрагент та співвідношення лікарський засіб/екстрагент повинні залишатися незмінними.</p>  |
| <b>Документація</b>   |
| <p>1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.</p> <p>2. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та оновленої специфікацій.</p> <p>3. Дані аналізу двох промислових серій АФІ або діючої речовини за всіма показниками оновленої специфікації.</p> <p>4. Дані, які підтверджують придатність монографії для контролю АФІ або діючої речовини, наприклад, порівняння потенційних домішок із зазначеними у примітці до монографії.</p> <p>5. Дані аналізів (у формі таблиць порівняння) двох промислових серій готового лікарського засобу, що містять діючу речовину, яка відповідає затвердженій та оновленій специфікаціям, а також порівняльні дані профілю розчинення принаймні однієї дослідно-промислової серії готового лікарського засобу. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.</p> |
| <b>Примітка.</b> Немає необхідності вносити зміни, пов'язані зі змінами у Державній фармакопеї України або Європейській фармакопеї, у випадку, якщо відповідність вимогам оновленої монографії виконується протягом шести місяців з дати її публікації та зроблено посилання на поточне видання Фармакопеї у досьє на затверджений лікарський засіб.  |

## 2.4. Медичні пристрої

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>2.4.1. Зміна пристроїв для вимірювання дози або введення лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
| а) додавання або заміна пристрою, який не є  |                                       |   |                  |

|  |         |         |    |
|--|---------|---------|----|
| невід'ємною частиною первинної упаковки  |         |         |    |
| пристрій, який має СЕ-маркування   | 1, 2, 3 | 1, 2, 4 | ІА |
| спейсер для дозованих інгаляторів  |         |         | ІІ |
| б) вилучення пристрою  | 4, 5    | 1, 5    | ІА |
| в) додавання або заміна пристрою, який є невід'ємною частиною первинної упаковки |         |         | ІІ |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| 1. Запропонований пристрій для вимірювання дози повинен точно видавати необхідну дозу препарату згідно із затвердженим дозуванням. Необхідно надати результати відповідних досліджень.   |
| 2. Новий пристрій повинен бути сумісним з лікарським засобом.  |
| 3. Зміни не повинні призвести до суттєвих виправлень у короткій характеристиці лікарського засобу, інструкції для медичного застосування та маркуванні.  |
| 4. Лікарський засіб, як і раніше, демонструє відтворюваність дози.   |
| <b>Документація</b>  |
| 1. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного дос'є, включаючи опис, детальне зображення та склад матеріалу пристрою, та постачальника (за необхідності), оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці (за необхідності). |
| 2. Підтвердження СЕ-маркування (сертифікат СЕ).  |
| 3. Дані, які підтверджують безпеку, точність дозування та сумісність матеріалу пристрою та лікарського засобу.   |
| 4. Зразки нового пристрою (за потреби).  |
| 5. Обґрунтування виключення пристрою.  |
| <b>Примітка</b> до підпункту «в» пункту 2.4.1. Будь-яка зміна, що призводить до нової лікарської форми, потребує подання заяви про державну реєстрацію лікарського засобу.   |

## **2.5. Зміни до реєстраційного посвідчення внаслідок інших регуляторних процедур**

### **2.5.1. ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/мастер-файл на вакцинний антиген)**

| <b>2.5.1.1. Включення нового, оновленого або зміненого мастер-файла на плазму у реєстраційне дос'є на лікарський засіб (процедура 2-го етапу для мастер-файла на плазму)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>а) первинне включення нового мастер-файла на плазму, що впливає на властивості готового лікарського засобу</b>  |                                       |   | ІІ               |
| <b>б) первинне включення нового мастер-файла на плазму, що не впливає на властивості готового лікарського засобу</b>   |                                       | 1, 2, 3, 4                                    | ІБ               |
| <b>в) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу</b>   |                                       | 1, 2, 3, 4                                    | ІБ               |
| <b>г) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу</b>  | 1                                     | 1, 2, 3, 4                                    | ІА               |

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>Умови</b>  |                                       |   |                  |
| 1. Оновлений або змінений мастер-файл на плазму (далі – ПМФ) отримав сертифікат.  |                                       |   |                  |
| <b>Документація</b>   |                                       |   |                  |
| 1. Заява, що сертифікат на ПМФ та звіт про проведену оцінку, видані уповноваженим органом, цілком придатні для реєстрації лікарського засобу; власник ПМФ надав сертифікат, звіт про оцінку та мастер-файл на плазму заявнику (у випадку, якщо заявник не є власником ПМФ), сертифікат та звіт про оцінку замінює документацію на попередній ПМФ для даного реєстраційного посвідчення. |                                       |   |                  |
| 2. Сертифікат на ПМФ та звіт про проведену оцінку, видані уповноваженим органом.  |                                       |   |                  |
| 3. Експертний висновок дає стислий опис усіх змін, які внесені до сертифікованого ПМФ, та оцінює їх потенціальний вплив на готовий лікарський засіб, включаючи оцінки специфічного ризику.  |                                       |   |                  |
| 4. Форма заяви на внесення змін повинна чітко визначати «затверджений» та «запропонований» сертифікат на ПМФ (номер сертифіката) у матеріалах реєстраційного досьє на готовий лікарський засіб. Заява на внесення зміни має чітко перелічувати також всі інші ПМФ, на які посилається заявник, навіть якщо вони не є предметом заяви (за необхідності).                                 |                                       |   |                  |
| <b>2.5.1.2. Включення нового, оновленого або зміненого мастер-файла на вакцинний антиген у матеріали реєстраційного досьє на готовий лікарський засіб (процедура 2-го етапу для ВАЗФ)</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
| <b>а) первинне включення нового мастер-файла на вакцинний антиген</b>   |                                       |   | <b>II</b>        |
| <b>б) включення оновленого або зміненого мастер-файла на вакцинний антиген, коли зміни впливають на властивості готового лікарського засобу</b>   |                                       | <b>1, 2, 3, 4</b>                             | <b>IB</b>        |
| <b>в) включення оновленого або зміненого мастер-файла на вакцинний антиген, коли зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу</b>  | <b>1</b>                              | <b>1, 2, 3, 4</b>                             | <b>IA</b>        |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <b>Умови</b>   |  |  |  |
| 1. Оновлений або змінений мастер-файл на вакцинний антиген отримав сертифікат відповідності.   |  |  |  |
| <b>Документація</b>  |  |  |  |
| 1. Заява, що сертифікат відповідності та звіт про проведену оцінку ВАЗФ, видані уповноваженим органом, цілком придатні для реєстрації медичного імунобіологічного препарату; власник ВАЗФ надав сертифікат відповідності та звіт про проведену оцінку ВАЗФ, видані уповноваженим органом, заявнику (коли заявник не є власником ВАЗФ), сертифікат та звіт про оцінку замінюють документацію попереднього ВАЗФ для даного реєстраційного посвідчення. |  |  |  |
| 2. Сертифікат відповідності та звіт про оцінку, видані уповноваженим органом.  |  |  |  |
| 3. Експертний висновок дає стислий опис усіх змін, внесених до сертифікованого ВАЗФ, та оцінює їх потенціальний вплив на готові лікарські засоби, включаючи оцінку специфічного ризику.  |  |  |  |
| 4. Форма заяви на внесення змін повинна чітко визначати «затверджений» та «запропонований» сертифікат відповідності на ВАЗФ (номер сертифіката) у реєстраційному досьє. Форма заяви на внесення зміни має чітко перелічувати також всі інші ВАЗФ, на які посилається заявник, навіть якщо вони не є предметом заяви (за  |  |  |  |

необхідності).

## 2.5.2. Протокол управління змінами

| 2.5.2.1. Перегляд досьє з якості для внесення змін на вимогу компетентного органу після оцінки протоколу управління змінами | Умови, які мають бути виконані | Документи, які мають бути представлені | Тип зміни |
|---|--------------------------------|--|-----------|
| а) внесення зміни не вимагає будь-яких додаткових супровідних даних   | 1                              | 1, 2, 4                                | ІА        |
| б) внесення зміни вимагає додаткових супровідних даних  |                                | 1, 2, 3, 4                             | ІВ        |
| в) внесення зміни для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження   |                                | 1, 2, 3, 4, 5                          | ІВ        |

### Умови

1. Запропонована зміна введена цілком відповідно до затвердженого протоколу управління змінами, який вимагає негайного повідомлення після затвердження.

### Документація

1. Посилання на затверджений протокол управління змінами.

2. Заява про те, що зміна відповідає затвердженому протоколу управління змінами, результати дослідження відповідають критеріям прийнятності, зазначеним у протоколі. Додатково заява про те, що оцінка порівнянності не вимагається для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження.

3. Результати досліджень, що проводилися згідно із затвердженим протоколом управління змінами.

4. Зміни до відповідних розділів матеріалів реєстраційного досьє.

5. Копія затверджених специфікацій на АФІ або діючу речовину або готовий лікарський засіб.

## ІІІ. ЗМІНИ ЩОДО БЕЗПЕКИ, ЕФЕКТИВНОСТІ, ФАРМАКОНАГЛЯДУ

### 3.1. Лікарські засоби

| 3.1.1. Зміна у короткій характеристиці лікарського засобу, інструкції для медичного застосування або маркуванні упаковок                        | Умови, які мають бути виконані | Документи, які мають бути представлені | Тип змін |
|---|--------------------------------|--|----------|
| а) потребує негайного внесення, але не пізніше 30 днів  |                                | 1, 2, 3                                | ІА       |
| б) потребує внесення відповідно до інформації референтного/оригінального лікарського засобу без надання жодних нових додаткових даних заявником |                                | 1, 2, 3                                | ІБ       |
| в) потребує внесення відповідно до посилань на нові додаткові дані, надані заявником  |                                | 1, 3                                   | ІІ       |

### Документація

1. До супровідного листа заяви на внесення зміни додати обґрунтування внесення змін, включаючи оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для

медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці.

2. Заява про те, що запропоновані коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та пропозиції до маркування на упаковці - ідентичні такій інформації на референтний/оригінальний лікарський засіб.

3. Оновлена інформація про лікарський засіб.

| <b>3.1.2. Зміна у короткій характеристиці лікарського засобу, інструкції для медичного застосування, маркуванні упаковок генеричних/комбінованих/біоподібних лікарських засобів після оцінки тієї ж зміни щодо референтного/оригінального лікарського засобу</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип змін</b> |
|--|---------------------------------------|---|-----------------|
| <b>а) впровадження змін(и), щодо яких(ої) заявник не надає жодних нових додаткових даних</b>   |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>       |
| <b>б) впровадження змін(и), які (яку) необхідно надалі обґрунтувати новими додатковими даними, які має надати заявник (наприклад, порівнянність)</b>   |                                       |   | <b>ІІ</b>       |

#### **Документація**

1. До супровідного листа заяви на внесення зміни додати рішення МОЗ щодо зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, інструкції для медичного застосування, маркуванні упаковок на лікарський засіб (за необхідності).

2. Оновлена інформація про лікарський засіб.

| <b>3.1.3. Внесення змін(и) на вимогу МОЗ згідно з рекомендаціями національних компетентних органів, міжнародних організацій, регуляторних агенцій інших країн після оцінки негайного обмеження щодо безпеки, маркування, характерного для певної фармакологічної та/або фармакотерапевтичної групи, регулярно оновлюваного звіту з безпеки, плану управління ризиками, контрольних заходів/спеціальних зобов'язань, змін для відображення короткої характеристики лікарського засобу та інструкції для медичного застосування</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип змін</b> |
|---|---------------------------------------|---|-----------------|
| <b>а) впровадження узгоджених змін у формулюванні, щодо яких заявник не надає жодних нових додаткових даних</b>   |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>       |
| <b>б) впровадження змін, які вимагають подальшого обґрунтування новими додатковими даними, що надаються заявником</b>   |                                       |   | <b>ІІ</b>       |

#### **Документація**

1. До супровідного листа заяви на внесення зміни додати рішення МОЗ щодо необхідності внесення змін та відповідний звіт з оцінки (за необхідності).

2. Оновлена інформація про лікарський засіб.

Примітка. Заявникам після отримання нової інформації, яка може призвести до змін у реєстраційному посвідченні, слід одразу надати таку інформацію та відповідну заяву про внесення змін у матеріали реєстраційного доосьє і не чекати оцінки цих даних компетентними органами відповідно до процедури, описаної вище.



|   |                                       |   |                 |
|---|---------------------------------------|---|-----------------|
| <b>3.1.4. Зміни, що пов'язані зі значними змінами у короткій характеристиці лікарського засобу, інструкції для медичного застосування згідно з новими даними з якості, доклінічними, клінічними даними та даними фармаконагляду</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип змін</b> |
|   |                                       |   | <b>П</b>        |

|  |                                       |   |                 |
|--|---------------------------------------|---|-----------------|
| <b>3.1.5. Зміна у правовому статусі лікарського засобу</b>   | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип змін</b> |
| <b>а) для генеричних/комбінованих/біоподібних лікарських засобів після зміни затвердженого правового статусу референтного/оригінального лікарського засобу</b> |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>       |
| <b>б) усі інші зміни правового статусу</b>   |                                       |   | <b>П</b>        |

#### **Документація**

1. До супровідного листа заяви на внесення зміни додати обґрунтування внесення змін з наданням документації, яка підтверджує зміну правового статусу лікарського засобу.

2. Оновлена інформація про лікарський засіб.

|   |                                       |   |                 |
|---|---------------------------------------|---|-----------------|
| <b>3.1.6. Зміна(и) до терапевтичних показань</b>                                      | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип змін</b> |
| <b>а) додавання нового терапевтичного показання або зміни затвердженого показання</b> |                                       |   | <b>П</b>        |
| <b>б) вилучення терапевтичного показання</b>  |                                       |   | <b>ІБ</b>       |

**Примітка.** Якщо додавання або зміна терапевтичного показання має місце в контексті застосування результату процедури посилання або змін до інформації на генеричний/комбінований/біоподібний лікарський засіб після оцінки тієї ж зміни для референтного/оригінального лікарського засобу, застосовуються відповідно зміни 3.1.1 та 3.1.2.

|                           |                                      |   |                 |
|---------------------------|--------------------------------------|---|-----------------|
| <b>3.1.7. Вилучення</b>   | <b>Умови, які необхідно виконати</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип змін</b> |
| <b>а) лікарська форма</b> |                                      | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>       |
| <b>б) сила дії</b>        |                                      | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>       |

#### **Документація**

1. Заява, що незмінні форми випуску лікарського засобу відповідають інструкції з дозування та тривалості лікування, як вказано в короткій характеристиці лікарського засобу.

2. Переглянута інформація про лікарський засіб.

**Примітка.** У випадках, якщо на дану лікарську форму або силу дії отримано

реєстраційне посвідчення, яке відрізняється від реєстраційного посвідчення на інші лікарські форми або сили дії, строк дії реєстраційного посвідчення на попередню лікарську форму буде припинений.

| 3.1.8. Введення нової системи фармаконагляду  | Умови, які необхідно виконати | Документи, які мають бути представлені | Тип змін |
|---|-------------------------------|--|----------|
| а) яка не пройшла оцінки відповідним національним компетентним органом/Європейською медичною агенцією (ЕМА) для іншого продукту того ж заявника   |                               |  | II       |
| б) яка пройшла оцінки відповідним національним компетентним органом/іншими регуляторними агенціями для іншого лікарського засобу того ж заявника* |                               | 1                                      | ІБ       |
| <b>Документація</b>   |                               |  |          |
| 1. Новий детальний опис системи фармаконагляду.   |                               |  |          |
| *Стосується випадків, коли прийнятність вже оціненої системи фармаконагляду буде оцінюватися для нового реєстраційного посвідчення.               |                               |  |          |

| 3.1.9. Зміни до існуючої системи фармаконагляду, як зазначено в описі системи фармаконагляду   | Умови, які необхідно виконати | Документи, які мають бути представлені | Тип змін |
|--|-------------------------------|--|----------|
| а) зміна уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд  | 1                             | 1                                      | ІА       |
| б) зміна в контактних даних уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд   | 1                             | 2                                      | ІА       |
| в) зміна до процедури підтримки уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд   | 1                             | 2                                      | ІА       |
| г) зміна до бази даних з безпеки (наприклад, введення нової бази даних з безпеки, включаючи перенесення зібраних даних з безпеки та/або аналіз та повідомлення до нової системи)   | 1, 2, 3                       | 2                                      | ІА       |
| г) зміни в контрактних домовленостях з іншими фізичними або юридичними особами, що залучені до виконання вимог з фармаконагляду та описані в системі фармаконагляду, а саме: якщо складається договір субпідряду про подання електронних повідомлень про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою лікарського засобу; про ведення головних баз даних; про відстеження сигналу або про підготовку регулярно оновлюваного звіту з безпеки | 1                             | 2                                      | ІА       |
| д) виключення тем, що увійшли у письмову процедуру(и), яка(і) описує(ють) діяльність з фармаконагляду  | 1                             | 2                                      | ІА       |
| е) зміна дільниці, що проводить діяльність з фармаконагляду  | 1                             | 2                                      | ІА       |
| є) інші зміни до системи фармаконагляду, які не впливають на функціонування системи фармаконагляду (наприклад, зміни   | 1                             | 2                                      | ІА       |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <b>розташування основного архіву, адміністративні зміни, оновлення скорочень, зміни щодо назви функцій/процедур)</b>   |  |  |  |
| <b>Умови</b>   |  |  |  |
| <p>1. Система фармаконагляду залишається незмінною.</p> <p>2. Система бази даних має бути валідована.</p> <p>3. Перенесення даних з інших систем баз даних було валідовано.</p> <p>4. Такі самі зміни до системи фармаконагляду введені для всіх лікарських засобів того самого заявника (така сама кінцева версія опису системи фармаконагляду).</p>  |  |  |  |
| <b>Документація</b>  |  |  |  |
| <p>1. Остання версія опису системи фармаконагляду, включаючи:</p> <p>а) резюме нової уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд;</p> <p>б) доказ реєстрації уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд в базі ЕМА Eudragigilance, у разі наявності (якщо контактні дані уповноваженої особи, відповідальної за фармаконагляд, не були включені до опису системи фармаконагляду, подання переглянутої версії опису системи фармаконагляду не вимагається, повинна подаватися лише форма заяви/повідомлення) та;</p> <p>в) нове положення про заявника та уповноважену особу, відповідальну за фармаконагляд, щодо їх наявності та засоби повідомлення про побічні реакції, які підписані новою уповноваженою особою, відповідальною за фармаконагляд, та заявником, і відображення будь-яких наступних змін, наприклад, до організаційної схеми.</p> <p>2. Остання версія опису системи фармаконагляду та/або остання версія додатка стосовно лікарського засобу, якщо необхідно.</p> <p>3. Посилання на заяву/процедуру та лікарський засіб, до яких було внесено зміни.</p> <p>Примітка до підпункту «е» пункту 3.1.9. Оцінка поданого опису системи фармаконагляду як частини нової заяви на отримання реєстраційного посвідчення/розширення/зміну може призвести до необхідності внесення змін у цьому описі системи фармаконагляду на вимогу національного компетентного органу. У цьому випадку такі самі зміни можуть бути внесені до опису системи фармаконагляду в інших реєстраційних посвідченнях того самого заявника шляхом подання загальної зміни типу ІА.</p> |  |  |  |

**IV. Мастер-файл на плазму (далі – ПМФ)/мастер-файл на вакцинний антиген (далі - ВАЗФ)**

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.1. Зміна найменування та/або місцезнаходження власника ВАЗФ</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  | <b>1</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <b>Умови</b>  |  |  |  |
| 1. Власником ВАЗФ повинна залишатися одна й та сама юридична особа або фізична особа - підприємець.   |  |  |  |
| <b>Документація</b>   |  |  |  |
| 1. Офіційний документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування та/або нове місцезнаходження власника ВАЗФ. |  |  |  |

|   |                                       |                                  |                  |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|------------------|
| <b>4.2. Зміна найменування та/або місцезнаходження власника ПМФ</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|----------------------------------|------------------|

|  |   |                  |    |
|--|---|------------------|----|
|  |   | представле<br>ні |    |
|  | 1 | 1                | ІА |

#### Умови

1. Власником ПМФ повинна залишатися одна й та сама юридична особа або фізична особа - підприємець.

#### Документація

1. Офіційний документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування та/або нове місцезнаходження власника ПМФ.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.3. Зміна або передача власності на ПМФ від затвердженого власника новому власнику ПМФ (а саме, іншому суб'єкту господарювання)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       | 1, 2, 3, 4, 5, 6                              | ІА               |

#### Документація

1. Документ, який містить персональні дані (найменування та місцезнаходження) затвердженого власника ПМФ, а також персональні дані особи, якій передано право користування ПМФ, разом із запропонованою датою підписання передачі права користування обома сторонами.

2. Копія останньої сторінки сертифіката на ПМФ (сертифікат відповідності, виданий компетентним уповноваженим органом).

3. Обґрунтування утворення нового власника (витяг з торгового (комерційного) реєстру, його переклад на англійську та українську мови), підписане обома сторонами.

4. Підтвердження передачі повного комплексу матеріалів ПМФ з дати його первинної оцінки правонаступнику, підписане обома сторонами.

5. Доручення, оформлене на контактну особу, відповідальну за роботу з компетентними органами та власником ПМФ, підписане новим власником ПМФ.

6. Лист-підтвердження нового власника про виконання всіх зобов'язань, які залишились не виконаними попереднім власником ПМФ (якщо такі є).

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.4. Зміна найменування та/або місцезнаходження установи (закладу) відбору крові/плазми</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  | 1, 2                                  | 1, 2, 3                                       | ІА               |

#### Умови

1. Така установа (заклад) повинна залишатися тією самою юридичною особою.

2. Така зміна є адміністративною (наприклад, об'єднання, передача повноважень); зміна найменування установи (закладу) відбору крові/плазми, за умови, що установи (заклади) будуть залишатись тими самими.

#### Документація

1. Підписана заява про те, що така зміна не спричиняє змін у системі якості установ

(закладів) крові.

2. Заява про те, що перелік установ (закладів) крові залишається незмінним.

3. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.5. Заміна або додавання нової установи (закладу) відбору крові/плазми, внесеної у ПМФ</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  |                                       | <b>1, 2, 3</b>                                | <b>ІБ</b>        |

#### **Документація**

1. Епідеміологічні дані щодо вірусних маркерів, пов'язані з установами (закладами) відбору крові/плазми, за останні 3 роки. Для нових установ (закладів) крові або у випадку, коли такі дані ще не доступні, надається заява про те, що епідеміологічні дані будуть представлені під час наступного щорічного їх оновлення.

2. Підтвердження, що установа (заклад) крові на даний момент працює в тих самих умовах, що зазначені у стандартному контракті, укладеному між установою (закладом) крові та власником ПМФ.

3. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.6. Вилучення або зміна статусу (робоча/неробоча) установи (закладу), яка займається відбором крові/плазми або аналізом зразків донорської крові та пулів плазми</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  | <b>1, 2</b>                           | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |

#### **Умови**

1. Підстави для вилучення або зміни статусу установи (закладу) не повинні бути пов'язані з питаннями належної виробничої практики.

2. Такі установи (заклади) мають дотримуватись вимог законодавства у разі зміни статусу.

#### **Документація**

1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.7. Додавання нової установи (закладу) забору крові, яка не внесена у ПМФ</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       |   | <b>ІІ</b>        |

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.8. Заміна або додавання установи (закладу), яка здійснює аналіз зразків донорської крові та/або пулів плазми, у складі установи (закладу) крові, внесеної у ПМФ</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>        |

**Документація**

1. Заява про те, що аналіз здійснюється за тією самою стандартною операційною процедурою та/або затвердженими методами.

2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.9. Додавання нової установи (закладу), яка здійснює аналіз зразків донорської крові та/або пулів плазми, не внесеної у ПМФ</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       |   | <b>П</b>         |

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.10. Заміна або додавання нової установи (закладу) крові, в якій здійснюється зберігання плазми</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>ІБ</b>        |

**Документація**

1. Заява про те, що установа (заклад) крові, в якій здійснюється зберігання плазми, здійснюється за тією самою стандартною операційною процедурою, яка вже була затверджена.

2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.11. Вилучення установи (закладу) крові, в якій здійснюється зберігання плазми</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  | <b>1</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>ІА</b>        |

**Умови**

1. Підстави для вилучення установи (закладу) не повинні бути пов'язані з питаннями належної виробничої практики.

**Документація**

1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.12. Заміна або додавання суб'єкта господарювання, який здійснює транспортування плазми</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       | <b>1</b>                                      | <b>ІБ</b>        |

**Документація**

1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, що містять перелік усіх установ (закладів) крові, які користуються послугами цього суб'єкта господарювання, резюме щодо системи на місцях для забезпечення належних умов транспортування (час, температура, дотримання вимог належної виробничої практики), а також підтвердження того, що умови транспортування будуть валідовані.

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.13. Вилучення суб'єкта господарювання, який здійснює транспортування плазми</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  | <b>1</b>                              | <b>1</b>                                      | <b>IA</b>        |

**Умови**

1. Підстави для вилучення суб'єкта господарювання не повинні бути пов'язані з питаннями належної виробничої практики.

**Документація**

1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.14. Додавання тестового набору, який має SE-маркування, для тестування окремих зразків донорської крові в якості нового тестового набору або заміни зазначеного у ПМФ</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  | <b>1</b>                              | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |

**Умови**

1. Новий тестовий набір має SE-маркування.

**Документація**

1. Перелік суб'єктів господарювання, де проводиться тестування з використанням тестового набору.

2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи оновлену інформацію щодо тестування відповідно до керівництв, що містять вимоги до ПМФ.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.15. Додавання тестового набору, який не має SE-маркування, для тестування окремих зразків донорської крові в якості нового тестового набору або заміни зазначеного у ПМФ</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
| <b>а) новий тестовий набір, який не був затверджений у ПМФ для тестування окремих зразків донорської крові в іншій установі крові</b>   |                                       |   | <b>II</b>        |
| <b>б) новий тестовий набір, який був затверджений у ПМФ для тестування окремих зразків донорської крові в іншій установі крові</b>  |                                       | <b>1, 2</b>                                   | <b>IA</b>        |

**Документація**

1. Перелік суб'єктів господарювання, де проводиться тестування з використанням тестового набору, а також перелік організацій, де даний набір буде використовуватися.

2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи оновлену інформацію щодо тестування відповідно до керівництв, що містять вимоги до ПМФ.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.16. Зміна набору/методу, які використовуються для тестування пулів плазми (антитіла або антигени, або NAT-тестування (технологія ампліфікації нуклеїнових кислот))</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|---|---------------------------------------|---|------------------|

|  |  |  |    |
|--|--|--|----|
|  |  |  | II |
|--|--|--|----|

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.17. Введення або продовження строку інвентаризаційної процедури для зразків донорської крові</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   | 1                                     | 1   | IA               |

|   |
|---|
| <b>Умови</b>  |
| 1. Інвентаризаційна процедура проводиться за більш строгими вимогами.   |
| <b>Документація</b>   |
| 1. Оновлені відповідні розділи ПМФ, включаючи обґрунтування щодо введення або продовження строку інвентаризаційної процедури, установи, де застосовується процедура, а також зміни у процедурі прийняття рішень, у тому числі нові умови. |

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.18. Вилучення або скорочення строку інвентаризаційної процедури для зразків донорської крові</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       | 1   | IB               |

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>Документація</b>                 |
| 1. Оновлені відповідні розділи ПМФ. |

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.19. Заміна або додавання контейнерів для крові (наприклад, пляшки, пакети)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
| <b>а) нові контейнери для крові мають SE-маркування</b>                             | 1, 2                                  | 1   | IA               |
| <b>б) нові контейнери для крові не мають SE-маркування</b>                          |                                       |   | II               |

|  |
|--|
| <b>Умови</b>   |
| 1. Контейнер має SE-маркування.  |
| 2. Критерії щодо якості крові залишаються незмінними для контейнера.   |
| <b>Документація</b>  |
| 1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи назву контейнера, найменування виробника, специфікацію розчину антикоагулянта, підтвердження SE-маркування, а також назву установи крові, де використовується даний контейнер. |

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.20. Зміни у зберіганні/транспортуванні</b>    | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
| <b>а) умови зберігання та/або транспортування</b>  | 1                                     | 1   | IA               |
| <b>б) максимальний строк зберігання для плазми</b> | 1, 2                                  | 1   | IA               |
| <b>Умови</b>                                       |                                       |   |                  |



1. Зміни повинні посилити умови зберігання та відповідати положенням монографії Європейської фармакопеї «Плазма людини для фракціонування».

2. Максимальний строк зберігання - коротший за попередній.

**Документація**

1. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи детальний опис нових умов зберігання, дані з валідації умов зберігання/транспортування та найменування установи крові, де впроваджується зміна (за необхідності).

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.21. Впровадження тестування на вірусні маркери за умови, що таке впровадження буде мати суттєвий вплив на оцінку вірусної безпеки</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  |                                       |   | <b>II</b>        |

|  |                                       |   |                  |
|--|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.22. Зміни у приготуванні пулів плазми (наприклад, метод приготування, розмір пулу, зберігання зразків пулів плазми)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|  |                                       | <b>1</b>                                      | <b>IB</b>        |

**Документація**

1. Оновлені відповідні розділи ПМФ.

|   |                                       |   |                  |
|---|---------------------------------------|---|------------------|
| <b>4.23. Зміни у заходах, які будуть вжиті, якщо ретроспективно буде встановлено, що зразки донорської крові необхідно виключити з процесу (ретроспективні дослідження)</b> | <b>Умови, які мають бути виконані</b> | <b>Документи, які мають бути представлені</b> | <b>Тип зміни</b> |
|   |                                       |   | <b>II</b>        |