

## Додаток 17

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  
(пункт 1 розділу V)

### **ВИМОГИ ДО ДОКУМЕНТІВ, що подаються для експертизи при внесенні змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення**

<b>А. АДМІНІСТРАТИВНІ ЗМІНИ</b>			
<b>А.1. Зміна найменування та/або адреси заявника (власника реєстраційного посвідчення)</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>Умови</b>			
Власником реєстраційного посвідчення повинна залишатися одна й та сама юридична особа.			
<b>Документація</b>			
1. Документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування та/або нову адресу заявника (власника реєстраційного посвідчення). 2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).			
<b>А.2. Зміна назви лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>
<b>Умови</b>			
Запропонована назва не порушує права третіх сторін.			
<b>Документація</b>			

1. Обґрунтування зміни назви.
2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці.

А.3. Зміна назви АФІ або допоміжної речовини	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути надані	Тип зміни
	1	1, 2	ІА <sub>III</sub>
<b>Умови</b>			
АФІ/допоміжна речовина повинна залишатися тією самою.			
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підтвердження рекомендованих ВООЗ МНН або копія переліку МНН. За потреби, підтвердження того, що зміна відповідає Європейській фармакопеї. Для рослинних лікарських засобів – заява про те, що назва відповідає чинним вимогам або Керівництву ЄМА з якості рослинних лікарських засобів та керівним принципам для декларування рослинних субстанцій та рослинних препаратів, що входять до складу рослинних лікарських засобів (чинне видання).</li> <li>2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці.</li> </ol>			

А.4. Зміна найменування та/або адреси місця провадження діяльності виробника (включаючи, за необхідності, місце проведення контролю якості), або власника мастер-файла на АФІ, або постачальника АФІ/вихідного матеріалу/реагента/проміжного продукту, що застосовуються у виробництві АФІ (якщо зазначено у досьє на лікарський засіб), за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у затвердженому досьє або виробника нової допоміжної речовини (коли зазначено у досьє)	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути надані	Тип зміни
	1	1, 2, 3	ІА
<b>Умови</b>			
Виробнича дільниця та усі виробничі операції залишаються незмінними.			
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Документ відповідного уповноваженого органу, у якому зазначено нове найменування та/або нову адресу місця провадження діяльності.</li> <li>2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.</li> <li>3. У разі зміни у найменуванні власника мастер-файла на АФІ – поновлена письмова згода власника на доступ до мастер-файла.</li> </ol>			

<b>А.5. Зміна найменування та/або адреси місця провадження діяльності виробника/імпортера готового лікарського засобу, включаючи дільниці випуску серії або місце проведення контролю якості</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) діяльність, за яку відповідає виробник/імпортер, включаючи випуск серій</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>пп</sub></b>
<b>б) діяльність, за яку відповідає виробник/імпортер, не включаючи випуск серій</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА</b>

#### **Умови**

Виробнича дільниця, найменування та/або адресу якої змінено, та всі виробничі операції залишаються незмінними.

#### **Документація**

1. Копія оновленої ліцензії на виробництво (якщо, згідно із законодавством країни-виробника, ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад у США), слід надати роздруківку із посиланням на відповідний офіційний сайт, засвідчену підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво заявленої лікарської форми у країні виробника, у якому зазначено нове найменування та/або нову адресу.
2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

<b>А.6. Зміна коду АТХ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА</b>

#### **Умови**

Присвоєння нового або зміна ВООЗ коду АТХ.

#### **Документація**

1. Підтвердження присвоєння ВООЗ коду АТХ або копія переліку кодів АТХ.
2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

<b>А.7. Вилучення виробничої дільниці (включаючи дільниці для АФІ, проміжного продукту або готового лікарського засобу, дільниці для проведення пакування, виробника, відповідального за випуск серій, місце проведення контролю серії) або</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
---	---------------------------------------	---	------------------

<b>постачальника вихідного матеріалу, реагенту або допоміжної речовини (якщо зазначено у досьє)</b>			
	<b>1, 2</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Умови</b>			
<p>1. Необхідно залишити принаймні одну затверджену дільницю/виробника, що виконують таку саму функцію, що й вилучені. За необхідності, принаймні один виробник, що відповідальний за випуск серії та здатний сертифікувати випуск серії лікарського засобу в межах ЄС/ЄЕС, залишається в ЄС/ЄЕС.</p> <p>2. Вилучення не обумовлено непередбаченими обставинами у виробничому процесі.</p>			
<b>Документація</b>			
<p>1. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко визначати затвердженого та запропонованого виробників, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми для державної реєстрації лікарського засобу.</p> <p>2. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та текст маркування упаковок (за необхідності).</p>			

<b>A.8. Зміни дати проведення аудиту щодо відповідності виробника АФІ вимогам належної виробничої практики (GMP)*</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>IA</b>

#### **Документація**

Письмове підтвердження від виробника готового лікарського засобу щодо відповідності виробництва АФІ керівним принципам з належної виробничої практики щодо вимог до активних речовин, що використовуються як вихідні матеріали.

\* Ця зміна не застосовується, коли інформація будь-яким іншим чином була надана компетентним органам (наприклад за допомогою заяви Уповноваженої особи).

### **Б. ЗМІНИ З ЯКОСТІ**

#### **Б.І. АФІ**

##### **Б.І.а) Виробництво**

<b>Б.І.а.1. Зміна виробника вихідного/проміжного продукту/реагенту, що використовуються у виробничому процесі АФІ, або зміна виробника (включаючи, де необхідно, місце проведення контролю якості) АФІ (за відсутності сертифіката відповідності Європейській фармакопеї у затвердженому досьє)</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>

<b>а) запропонований виробник належить до тієї самої виробничої групи підприємств, що й затверджений</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>б) введення нового виробника АФІ з наданням мастер-файла на АФІ</b>			<b>ІІ</b>
<b>в) запропонований виробник використовує спосіб синтезу, що суттєво відрізняється від попереднього, або умови виробництва, які потенційно можуть змінити важливі характеристики якості АФІ, такі як якісний та/або кількісний профіль домішок, що потребують кваліфікації, або фізико-хімічні властивості АФІ, що впливають на біодоступність</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) новий виробник вихідного продукту, для якого вимагається попередня оцінка вірусної безпеки та/або ризику передачі збудників ГЕ</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) зміна в АФІ біологічного походження або вихідному матеріалі/реагенті/проміжному продукті, що використовуються для виробництва біологічного/імунологічного лікарського засобу</b>			<b>ІІ</b>
<b>д) зміни до заходів, пов'язаних з контролем АФІ: заміна або додавання дільниці, де проводиться контроль/випробування серії</b>	<b>2, 4</b>	<b>1, 5</b>	<b>ІА</b>
<b>е) введення нового виробника АФІ, коли не подається мастер-файл на АФІ, що вимагає значної зміни до відповідного розділу досьє на АФІ</b>			<b>ІІ</b>
<b>є) додавання альтернативної дільниці, де проводиться стерилізація АФІ з використанням методу, що описаний у Європейській фармакопеї</b>		<b>1, 2, 4, 5, 8</b>	<b>ІБ</b>
<b>ж) введення нової дільниці, де здійснюється мікронізація</b>	<b>2, 5</b>	<b>1, 4, 5, 6</b>	<b>ІА</b>
<b>з) зміни до заходів, пов'язаних з контролем активної речовини біологічного походження: заміна або додавання дільниці, де проводиться контроль/випробування серії, включаючи застосування</b>			<b>ІІ</b>

<b>біологічного/ імунологічного/імунохімічного методу</b>			
<b>и) нова ділянка для зберігання Головного банку клітин та/або Робочих банків клітин</b>		<b>1, 5</b>	<b>ІБ</b>
<b>Умови</b>			
<p>1. Для вихідних матеріалів та реагентів специфікації (включаючи контроль під час виробництва, методи аналізу всіх матеріалів) є ідентичними затвердженим. Для проміжних продуктів та АФІ специфікації (включаючи контроль під час виробництва, методи аналізу всіх матеріалів), спосіб виробництва (включаючи розмір серії) та детальний опис методу синтезу є ідентичними затвердженим.</p> <p>2. АФІ не є стерильною або не є речовиною біологічного/імунобіологічного походження.</p> <p>3. Якщо у процесі виробництва використовуються матеріали людського або тваринного походження, виробник не залучає будь-якого нового постачальника, для якого потрібна оцінка вірусної безпеки або відповідності виробництва Керівним вказівкам ЄМА щодо мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/С 73/01) (чинне видання).</p> <p>4. Перенесення способу виробництва з попередньої ділянки до нової було успішно виконано.</p> <p>5. Специфікація щодо розміру часток АФІ та відповідний метод аналізу залишаються незмінними.</p>			
<b>Документація</b>			
<p>1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є (за необхідності).</p> <p>2. Заява від власника реєстраційного посвідчення або від власника мастер-файла на АФІ, за необхідності, що метод синтезу (або у разі лікарських засобів рослинного походження, за потреби, метод приготування, місце походження, виробництво рослинної АФІ та спосіб виробництва), методи контролю якості та специфікації на АФІ та вихідний матеріал/реагент/проміжний продукт у виробництві АФІ не відрізняються від затверджених (за потреби).</p> <p>3. GE-сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для нового вихідного продукту або, якщо необхідно, документальне підтвердження того, що вихідний продукт для отримання АФІ, який має ризик передачі збудників GE, попередньо оцінений уповноваженим органом країни-виробника та продемонстрована його відповідність Керівним вказівкам ЄМА щодо мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/С 73/01) (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 дозвіл.</p> <p>4. Дані аналізів (у вигляді таблиць порівняння) принаймні для двох серій (мінімум дослідно-промислових) АФІ від затвердженого та запропонованого виробників/ділянок.</p> <p>5. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко визначати затвердженого</p>			

та запропонованого виробників, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми для державної реєстрації лікарського засобу.

6. Заява кваліфікованої особи (КО) кожного з власників ліцензії на виробництво, перелічених у заяві, які використовують АФІ як вихідний матеріал, та заява КО кожного з власників ліцензії на виробництво, перелічених у досьє як відповідальних за випуск серії. У заявах необхідно зазначити, що виробник(и) АФІ діє(ють) відповідно до керівних принципів з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Узагальнена заява може бути прийнятною за певних умов (примітка до п. Б.П.б.1).

7. Зобов'язання виробника АФІ інформувати власника реєстраційного посвідчення про будь-які зміни у процесі виробництва, специфікаціях та методах аналізу АФІ (за необхідності).

8. Підтвердження, що запропонована ділянка виробництва має відповідний дозвіл (ліцензію) на виробництво лікарської форми або лікарського засобу або виконання виробничої операції саме:

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

для виробничої ділянки поза межами України – копія чинної ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді, наприклад у США, слід надати роздруківку з посиланням на відповідну офіційну реєстраційну базу (офіційний сайт), засвідчену підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво лікарської форми чи лікарського засобу або виконання виробничої операції.

<b>Б.І.а.2. Зміни в процесі виробництва АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) незначна зміна у процесі виробництва АФІ</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>ІА</b>
<b>б) значна зміна у процесі виробництва АФІ, що може мати істотний вплив на якість, безпеку або ефективність лікарського засобу</b>			<b>ІІ</b>
<b>в) зміна стосується активної речовини біологічного/імунологічного походження або використання хімічних АФІ у виробництві лікарського засобу біологічного/імунологічного походження та може мати значний вплив на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу і не відноситься до протоколу</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) зміна у лікарському засобі рослинного походження, яка стосується однієї з таких характеристик: джерело походження</b>			<b>ІІ</b>

<b>сировини, спосіб виробництва або виготовлення</b>			
<b>г) незначна зміна у закритій частині мастер-файла на АФІ</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>ІБ</b>
<b>Умови</b>			
<p>1. Не повинно бути жодних змін у якісному та кількісному складі домішок або змін фізико-хімічних властивостей АФІ.</p> <p>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 АФІ та спосіб виробництва залишаються незмінними.</p> <p>3. Специфікації на АФІ або проміжні продукти залишаються незмінними.</p> <p>4. Зміна повністю описана у відкритій («для заявника») частині мастер-файла на АФІ (за необхідності).</p> <p>5. АФІ небіологічного/імунологічного походження.</p> <p>6. Зміна не стосується джерела походження та способу виробництва рослинного лікарського засобу.</p> <p>7. Зміна не стосується закритої частини мастер-файла на АФІ.</p>			
<b>Документація</b>			
<p>1 Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє та затвердженого мастер-файла на АФІ (за можливості), включаючи результати порівняння узгодженого та запропонованого виробничого процесу.</p> <p>2. Дані аналізів (у вигляді таблиці порівняння) принаймні для двох серій (мінімум дослідно-промислових), виготовлених відповідно до узгодженого та запропонованого виробничого процесу.</p> <p>3. Копія затверджених специфікацій на АФІ.</p> <p>4. Заява від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ, за необхідності, про те, 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 проміжні продукти.</p>			
<b>Примітка до п. Б.І.а.2.б.</b> Для хімічних АФІ це стосується значних змін у методі синтезу або умовах виробництва, що потенційно можуть змінювати важливі характеристики АФІ, такі як якісний та/або кількісний профіль домішок, що потребують кваліфікації, або фізико-хімічні властивості АФІ, що впливають на біодоступність.			

<b>Б.І.а.3. Зміна розміру серії (включаючи діапазони) АФІ або проміжного продукту, який застосовується у процесі виробництва АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6, 7, 8</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>ІА</b>
<b>б) зменшення обсягу виробництва до 10 разів</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>ІА</b>
<b>в) зміна, що потребує доведення</b>			<b>ІІ</b>



<b>порівнянності активної речовини біологічного/імунологічного походження</b>			
<b>г) збільшення у понад 10 разів порівняно із затвердженим розміром</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>ІБ</b>
<b>г) розмір серії активної 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 об'єму виробництва, наприклад використанням обладнання іншої продуктивності.
2. Наявність результатів аналізу принаймні двох серій запропонованого розміру відповідно до специфікацій.
3. АФІ не є активною 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/проміжні продукти залишаються незмінними.
7. АФІ не є стерильним.
8. Розмір серії знаходиться у 10-кратному діапазоні розміру серії, що був заявлений при реєстрації, або цей розмір серії не був затверджений як зміна типу ІА.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Номери серій запропонованого розміру, які проходять випробування.
3. Дані аналізів (у вигляді таблиці порівняння) принаймні однієї промислової серії АФІ або проміжного продукту для затвердженого та запропонованого розмірів (за необхідності). Мають бути надані на вимогу дані про наступні дві повні промислові серії, а також заява про те, що у разі невідповідності специфікаціям буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією).
4. Копія затверджених специфікацій на АФІ (та проміжні продукти, за потреби).
5. Заява від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ про те, що зміни у процесі виробництва обумовлені тільки збільшенням або зменшенням об'єму 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/проміжні продукти залишаються незмінними.

<b>Б.І.а.4. Зміни випробувань або допустимих меж у процесі виробництва, що встановлені у специфікаціях на АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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, 7</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>ІА</b>
<b>г) розширення затверджених допустимих меж у процесі виробництва для показників, які можуть істотно вплинути на якість АФІ</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) вилучення випробування в процесі виробництва, що може мати істотний вплив на загальну якість АФІ</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 експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні 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/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).
7. Параметр специфікації не належить до критичних параметрів, наприклад таких як: кількісне визначення, домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві АФІ), будь-які критичні фізичні характеристики, наприклад розмір часток, насипна густина або густина після усадки порошків, ідентифікація, вода, будь-яка вимога щодо зміни частоти випробування.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця 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 біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) АФІ за всіма показниками, що зазначені у специфікації.

5. Обґрунтування/оцінка ризику від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ (за необхідності), що підтверджує незначність зміненого параметра або його застарілість.

6. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ (за необхідності) введення нового методу випробування або допустимих меж, визначених у специфікаціях.

<b>Б.1.а.5. Зміни в активній речовині сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцин проти вірусу грипу людини</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) заміна штаму(ів) у сезонних, передпандемічних або пандемічних вакцинах проти вірусу грипу людини</b>			<b>II</b>

#### **Б.1.б) Контроль АФІ**

<b>Б.1.б.1. Зміна у параметрах специфікацій та/або допустимих меж, визначених у специфікаціях на АФІ, або вихідний/проміжний продукт/реагент, що використовуються у процесі виробництва АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) звуження допустимих меж, визначених у специфікації на лікарські засоби, для яких отримується дозвіл на випуск серії від офіційного регуляторного органу</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>нп</sub></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, 5, 7</b>	<b>IA</b>
<b>г) вилучення незначного параметра специфікації (наприклад застарілого показника)</b>	<b>1, 2, 8</b>	<b>1, 2, 6</b>	<b>IA</b>
<b>г) вилучення параметра специфікації, який може мати суттєвий вплив на якість АФІ та/або готового лікарського засобу</b>			<b>II</b>
<b>д) зміна поза межами затвердженого діапазону специфікації на АФІ</b>			<b>II</b>

<p><b>е) розширення допустимих меж, затверджених у специфікаціях на вихідні матеріали/проміжні продукти, які мають істотний вплив на якість АФІ та/або готового лікарського засобу</b></p>			<p><b>II</b></p>
<p><b>є) додавання або заміна (за винятком активної речовини біологічного або імунологічного походження) параметра специфікації з відповідним методом випробування за результатами досліджень з безпеки або якості</b></p>		<p><b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b></p>	<p><b>ІБ</b></p>
<p><b>ж) у разі відсутності монографії на АФІ у ДФУ, Європейській фармакопеї або іншій національній фармакопеї ЄС, зміна внутрішньої специфікації на монографію неофіційної фармакопеї або фармакопеї третьої країни</b></p>		<p><b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b></p>	<p><b>ІБ</b></p>

#### **Умови**

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду показників, зазначених у специфікації (наприклад проведеною під час експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні змін типу II).
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/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).
7. Для будь-якого матеріалу зміна не стосується домішки, яка має генотоксичну дію. Для кінцевого АФІ контроль будь-якої нової домішки має відповідати ДФУ, Європейській фармакопеї, або іншій гармонізованій фармакопеї, або національній фармакопеї держави ЄС, за винятком залишкових розчинників, які повинні відповідати межах, встановленим ІСН.
8. Параметр специфікації не належить до критичних параметрів, наприклад таких як: кількісне визначення, домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві АФІ), будь-які критичні фізичні

характеристики, наприклад розмір часток, насипна густина або густина після усадки порошків, ідентифікація, вода, будь-яка вимога щодо зміни частоти випробування.

#### Документація

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця щодо затверджених та запропонованих специфікацій.
3. Опис нового аналітичного методу та дані з його валідації (за необхідності).
4. Результати аналізу для двох промислових серій (трьох промислових серій для АФІ біологічного походження, якщо не обґрунтовано інше) АФІ за всіма показниками, що зазначені у специфікації.
5. Порівняльні дані щодо профілю розчинення готового лікарського засобу для принаймні однієї дослідно-промислової серії, що містить АФІ за затвердженою та запропонованою специфікаціями (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.
6. Обґрунтування/оцінка ризику від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ (за необхідності), що підтверджує незначність зміненого параметра або його застарілість.
7. Обґрунтування від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ (за необхідності) введення нового методу випробування або допустимих меж, визначених у специфікаціях.

<b>Б.І.б.2. Зміна у методах випробування АФІ або вихідного матеріалу/реагенту/ проміжного продукту, що використовуються у процесі виробництва АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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) вилучення методу випробування для АФІ або вихідного матеріалу/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</b>	<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА</b>
<b>г) суттєва зміна у біологічному/ імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент для біологічного АФІ, або їх заміна</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або доповнення) АФІ або вихідного/проміжного</b>		<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>

<b>продукту</b>			
<b>Умови</b>			
<p>1. Дослідження з валідації, які були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів з валідації аналітичних методик (чинне видання) та 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 не змінено).</p> <p>4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент для аналізу АФІ 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 не є активною 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 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 методики випробування – ідентичні. Ця вимога не стосується випадку додавання нової методики випробування.</p>			

<b>Б.І.в) Система контейнер/закупорювальний засіб</b>			
<b>Б.І.в.1. Зміна у безпосередній упаковці АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) якісні та/або кількісні зміни складу</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>ІА</b>
<b>б) якісні та/або кількісні зміни складу для стерильних та незаморожених активних речовин біологічного/імунологічного походження</b>			<b>ІІ</b>
<b>в) рідких АФІ (нестерильних)</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>ІБ</b>
<b>Умови</b>			

1. Запропонований пакувальний матеріал має бути ідентичним затвердженому за відповідними показниками якості.
2. Дослідження стабільності розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ, і на момент випуску у розпорядженні заявника були задовільні дані щодо стабільності принаймні за три місяці. Однак якщо запропонована упаковка більш стійка, 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 дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування (із запропонованими заходами).
3. Не стосується стерильних АФІ, рідких АФІ та активних речовин біологічного/імунологічного походження.

### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів 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 та пакувальним матеріалом (наприклад відсутнє перенесення компонентів запропонованого пакувального матеріалу до АФІ 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 АФІ (за необхідності), що дослідження стабільності розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (із зазначенням кількості та номерів серій АФІ), а також підтвердження (за необхідності), що на момент внесення змін заявником було надано необхідний мінімум 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 дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування (із запропонованими заходами).
5. Результати дослідження стабільності, проведеного згідно з Керівними принципами ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настановами СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 за відповідними параметрами принаймні для двох дослідно-промислових або

промислових серій АФІ із задовільними показниками щодо стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу після завершення досліджень дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності невідповідності специфікаціям наприкінці терміну придатності/періоду повторного випробування (із запропонованими заходами).

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

<b>Б.І.в.2. Зміни параметрів специфікацій та/або допустимих меж, зазначених у специфікаціях, для безпосередньої упаковки АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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 специфікації (наприклад застарілого показника)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>ІА</b>
<b>г) доповнення або заміна показника специфікації 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 експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні 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.
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 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/оцінка ризику, якщо необхідно, від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ, що параметр у процесі виробництва не є суттєвим або є застарілим (за необхідності).
6. Обґрунтування, якщо необхідно, від власника реєстраційного посвідчення або власника мастер-файла на АФІ нових показників якості та допустимих меж, зазначених у специфікації.

<b>Б.І.в.3. Зміна в методах випробування безпосередньої упаковки АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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 вже затверджено</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 з валідації аналітичних методик (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 методики не змінено).
3. Новий метод випробування не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
4. АФІ не є активною речовиною біологічного/імунологічного походження.
5. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації, і цей метод не затверджено при внесенні змін типу ІА.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, які включають опис методу випробування та звіт про дані з валідації.
2. Порівняльні дані з валідації або, якщо обґрунтовано, порівняльні результати аналітичних випробувань, які підтверджують ідентичність результатів, отриманих за затвердженим та новим методами. Це не стосується випадків додавання нового методу випробування.

#### **Б.І.г) Стабільність**

<b>Б.І.г.1. Зміна періоду повторних випробувань/періоду зберігання або умов зберігання АФІ (за відсутності у</b>	<b>Умови, які мають</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
--	-------------------------	---	------------------

затвердженому досьє сертифіката відповідності Європейській фармакопеї, що включає період повторного випробування)	бути виконані		
<b>а) період повторного випробування/період зберігання</b>			
<b>1. Зменшення</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>ІА</b>
<b>2. Збільшення періоду повторного випробування на основі екстраполяції результатів досліджень стабільності, проведених не у відповідності до Керівних принципів ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013*</b>			<b>ІІ</b>
<b>3. Збільшення періоду зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень, виконаних не у відповідності до затвердженого протоколу</b>			<b>ІІ</b>
<b>4. Збільшення або введення періоду повторного випробування/періоду зберігання на основі результатів досліджень у реальному часі</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>
<b>б) умови зберігання</b>			
<b>1. Більш жорсткі умови зберігання</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>ІА</b>
<b>2. Зміна умов зберігання активної речовини біологічного/імунологічного походження, якщо дослідження стабільності ще не проводились відповідно до затвердженого протоколу</b>			<b>ІІ</b>
<b>3. Зміна умов зберігання АФІ</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>
<b>в) зміна у затвердженому протоколі стабільності</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 4</b>	<b>ІА</b>
<b>Умови</b>			
<p>1. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або проблемами щодо стабільності.</p> <p>2. Зміни не стосуються розширення критеріїв прийнятності у параметрах випробування, вилучення параметрів щодо вивчення стабільності або зменшення частоти випробування.</p>			
<b>Документація</b>			
<p>1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє повинні містити результати досліджень стабільності, представлені у реальному часі і проведені відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо випробування стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н</p>			

МОЗУ 42-8.2:2013, принаймні для двох (трьох – для лікарських засобів біологічного походження) дослідно-промислових або промислових серій АФІ у затвердженій упаковці з відповідним періодом повторного випробування у визначених умовах зберігання.

2. Підтвердження, що дослідження стабільності виконані відповідно до затвердженого протоколу. Дослідження повинні підтвердити відповідність специфікацій.

3. Копії затверджених специфікацій на АФІ.

4. Обґрунтування запропонованих змін.

\* Період повторного випробування не застосовується до активної речовини біологічного/імунологічного походження.

### **Б.І.г) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління змінами**

<b>Б.І.г.1. Введення нового проектного простору або розширення затвердженого для АФІ щодо:</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) одного елемента виробничого процесу АФІ, включаючи контроль у процесі виробництва та/або методи випробування</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>
<b>б) методів випробувань для вихідних матеріалів/реагентів/проміжних продуктів та/або АФІ</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>

#### **Документація**

1. Проектний простір був розроблений відповідно до наукових керівництв. Результати досліджень розробки препарату, 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, 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 реєстраційного досьє.

<b>Б.І.г.2. Зміни у післяреєстраційному протоколі управління змінами для АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>

		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>
<b>Документація</b>			
1. Детальний опис запропонованої зміни. 2. Протокол управління змінами для АФІ. 3. Зміна до відповідного(их) розділу(ів) досьє.			

<b>Б.І.г.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для АФІ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>

<b>Умови</b>			
Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для АФІ не обумовлено непередбаченими обставинами або не призводить до виходу за межі специфікацій при впровадженні описаної у протоколі зміни та не впливає на вже затверджену інформацію, що міститься у досьє.			
<b>Документація</b>			
1. Обґрунтування запропонованого вилучення. 2. Зміни до відповідного(их) розділу(ів) досьє.			

<b>Б.І.г.4. Зміни до затвердженого протоколу управління змінами</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) суттєві зміни до затвердженого протоколу управління змінами</b>			<b>II</b>
<b>б) незначні зміни до затвердженого протоколу управління змінами, які не змінюють стратегію, що визначена у протоколі</b>		<b>1</b>	<b>ІБ</b>

<b>Документація</b>			
Заява про те, що будь-яка зміна повинна перебувати у діапазоні затверджених меж. Заява про те, що оцінка порівнянності не вимагається для біологічних/імунологічних лікарських засобів.			

<b>Б.І.г.5. Впровадження змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління змінами</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) впровадження зміни не вимагає жодних додаткових супровідних даних</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>б) впровадження зміни вимагає додаткових допоміжних даних</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>ІБ</b>

<b>в) впровадження зміни для біологічного/імунологічного лікарського засобу</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>ІБ</b>
<b>Умови</b>			
Запропонована зміна проводилася у повній відповідності до затвердженого протоколу управління змінами.			
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Посилання на затверджений протокол управління змінами.</li> <li>2. Заява про те, що зміна відповідає затвердженому протоколу управління змінами, і що результати дослідження відповідають критеріям прийнятності, зазначеним у протоколі. Заява про те, що оцінка порівнянності не вимагається для біологічних/імунологічних лікарських засобів.</li> <li>3. Результати досліджень, що проводяться згідно із затвердженим протоколом управління змінами.</li> <li>4. Зміна до відповідного(их) розділу(ів) досьє.</li> <li>5. Копія затверджених специфікацій на АФІ.</li> </ol>			

<b>Б.ІІ. ГОТОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ</b>			
<b>Б.ІІ.а) Опис та склад</b>			
<b>Б.ІІ.а.1. Зміна або додавання штампів, потовщень або інших маркувань, включаючи заміну або додавання фарб для маркування лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) зміни штампів, потовщень або інших маркувань</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>б) зміни ризику, призначеної для розділення таблетки на рівні дози</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>
<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 розділення на рівні дози.</li> <li>4. Будь-які маркування на лікарському засобі, що застосовуються для позначення різної сили дії, не повинні бути видалені.</li> </ol>			
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміни до відповідних розділів 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 потреби).</li> <li>3. Результати фармакопейних випробувань, що підтверджують відповідність характеристик/правильного дозування лікарського засобу.</li> </ol>			

<b>Б.П.а.2. Зміна форми або розмірів лікарської форми</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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<sub>нп</sub></b>
<b>б) лікарські форми, стійкі до дії шлункового соку, лікарські форми з модифікованим вивільненням або пролонгованою дією та ділимі таблетки, призначені для розділення на рівні дози</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>ІБ</b>
<b>в) додавання нового набору для радіофармацевтичного препарату з іншим об'ємом наповнення</b>			<b>ІІ</b>

#### **Умови**

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.
2. Специфікації при випуску та наприкінці терміну придатності лікарського засобу не змінюються (крім розміру).
3. Якісний та кількісний склад, середня маса лікарського засобу залишаються незмінними.
4. Зміни не стосуються таблеток з ризикою, призначеною для розподілу на рівні дози.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного доосьє, включаючи детальне зображення затверджених та запропонованих форми або розміру, а також оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).
2. Порівняльні дані досліджень принаймні для однієї дослідно-промислової серії лікарського засобу, які підтверджують відсутність змін у профілі розчинення для нових та затверджених розміру або форми. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання.
3. Обґрунтування відсутності необхідності проведення нового дослідження з біоеквівалентності відповідно до Керівництва ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018.
4. Зразки готового лікарського засобу з новими розміром або формою (за потреби).
5. Результати фармакопейних випробувань, що підтверджують відповідність характеристик/правильного дозування лікарського засобу.

**Примітка до п. Б. П.а.2.в):** для будь-якої зміни у силі дії лікарського засобу проводяться зміни, що потребують нової реєстрації.

<b>Б.П.а.3. Зміна у складі (допоміжних</b>	<b>Умови,</b>	<b>Документи,</b>	<b>Тип</b>
--	---------------	-------------------	------------

<b>речовинах) готового лікарського засобу</b>	<b>які мають бути виконані</b>	<b>які мають бути надані</b>	<b>зміни</b>
<b>а) смакові добавки або барвники</b>			
<b>1. Додавання, вилучення або заміна</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9</b>	<b>1, 2, 4, 5, 6</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>2. Збільшення або зменшення</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>IA</b>
<b>б) інші допоміжні речовини</b>			
<b>1. 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>IA</b>
<b>2. Якісні або кількісні зміни щодо однієї або декількох допоміжних речовин, які можуть значно вплинути на безпеку, якість або ефективність готового лікарського засобу</b>			<b>II</b>
<b>3. Зміна у лікарському засобі біологічного/імунологічного походження</b>			<b>II</b>
<b>4. 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 ГЕ</b>			<b>II</b>
<b>5. Зміна, яка підтверджується дослідженнями з біоеквівалентності</b>			<b>II</b>
<b>6. 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, 10</b>	<b>IB</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 стосовно 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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (із зазначенням номерів серій) для принаймні двох дослідно-промислових або промислових серій із задовільними результатами стабільності протягом трьох місяців (на час подання змін типу IA або IB), які демонструють подібність профілю стабільності до вже затвердженого. Заявник гарантує, що дослідження

будуть завершені і одразу після завершення досліджень дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (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 ГЕ.

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 порівняно із затвердженим складом лікарського засобу демонструє відсутність будь-яких відмінностей. Для рослинних лікарських засобів, коли випробування на розчинення не може бути проведене, – дані щодо розпадання.

9. Зміна не обумовлена проблемами зі стабільністю та/або не повинна спричиняти 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 реєстраційного досьє (включаючи метод ідентифікації будь-якого нового барвника, за потреби), а також оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

2. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (із зазначенням номерів серій) та підтвердження, за необхідності, що на момент внесення змін заявником було надано необхідний мінімум даних щодо стабільності і 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 дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).

3. Результати дослідження стабільності, розпочатого відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності (чинне видання) або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013, за відповідними параметрами принаймні для двох дослідно-промислових або промислових серій АФІ із задовільними показниками стабільності принаймні за три місяці. При цьому мають бути надані гарантії, що дослідження будуть завершені і одразу після завершення досліджень дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із



запропонованими заходами).

4. Зразок готового лікарського засобу з новим складом (за потреби).

5. GE-сертифікат відповідності Європейській фармакопеї 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 GE, попередньо оцінено уповноваженими органами країни-виробника та відповідає Керівним вказівкам ЄМА щодо мінімізації ризику передачі губчатої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для людини та ветеринарні препарати (2011/C 73/01) (чинне видання). Інформація повинна містити: найменування 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 надано 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 складами. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними дані щодо розпадання.

9. Обґрунтування відсутності необхідності проведення нового дослідження біоеквівалентності відповідно до Керівництва ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018.

<b>Б.П.а.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 надані</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, лікарські форми з модифікованим вивільненням або пролонгованою дією, для яких покриття є вирішальним чинником механізму вивільнення</b>			<b>II</b>
<b>Умови</b>			
1. Відсутність змін у профілі розчинення принаймні двох дослідно-промислових серій лікарського засобу із запропонованим та затвердженим складами. Для рослинних лікарських засобів, якщо випробування на розчинення не може бути проведене, – дані щодо розпадання.			
2. Покриття не є вирішальним чинником механізму вивільнення.			

3. Специфікації готового лікарського засобу змінені тільки щодо маси і розміру (за необхідності).
4. Дослідження стабільності розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (з відповідною пропозицією).

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є.
2. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (чинне видання) (із зазначенням номерів серій), та підтвердження, за необхідності, що на момент внесення змін заявником було надано необхідний мінімум даних щодо стабільності. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені і одразу після завершення досліджень дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами). Крім того, у відповідних випадках мають бути проведені дослідження фотостабільності готового лікарського засобу.

<b>Б.П.а.5. Зміна концентрації в окремій дозі багатодозового лікарського засобу для парентерального застосування, коли кількість АФІ на одиницю дози (тобто сила дії) не змінюється</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>П</b>

<b>Б.П.а.6. Вилучення контейнера з розчинником з упаковки</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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 текст маркування на упаковці.

#### **Б.П.б) Виробництво**

<b>Б.П.б.1. Заміна або введення додаткової дільниці виробництва для частини або всього виробничого процесу готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
а) дільниця для вторинного пакування	1, 2	1, 3, 8	ІА <sub>нп</sub>
б) дільниця для первинного пакування	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	ІА <sub>нп</sub>
в) дільниця, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, проведення контролю якості та вторинного пакування, для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження або лікарських форм комплексного (складного) виробничого процесу			ІІ
г) дільниця, яка вимагає проведення первинної перевірки виробництва або перевірки виробництва конкретного готового лікарського засобу			ІІ
г) дільниця, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серій, контролю якості, первинного та вторинного пакування, для нестерильних лікарських засобів		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	ІБ
д) дільниця, на якій проводяться будь-які виробничі стадії, за винятком випуску серії, контролю якості та вторинного пакування для стерильних лікарських засобів (включаючи вироблені асептичним методом), за винятком лікарських засобів біологічного/імунологічного походження		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	ІБ
<b>Умови</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Задовільні результати перевірки виробництва за останні три роки, що проведена компетентними уповноваженими органами держав, які входять до РІС/s, Інспекцією ВООЗ або уповноваженим органом України.</li> <li>2. Дільниця має дозвіл (ліцензію) на виробництво відповідних лікарських форм або лікарського засобу.</li> <li>3. Лікарський засіб є нестерильним.</li> <li>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.</li> <li>5. Лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.</li> </ol>			

## 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;

для виробничої дільниці поза межами України – копія чинної ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад у США), слід надати роздруківку з посиланням на відповідну офіційну реєстраційну базу (офіційний сайт), засвідчену підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво лікарської форми або лікарського засобу або виконання виробничої операції;

засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року № 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665 (зі змінами), або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. За необхідності – висновки інших інспекцій, які проводилися. Копії документів мають бути засвідчені печаткою (за наявності) заявника/представника заявника в Україні.

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. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко визначати "затвердженого" та "запропонованого" виробників готового лікарського засобу, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми для державної реєстрації.

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 на вимогу або, у разі невідповідності специфікаціям, представлені в Центр (з відповідною пропозицією).

6. Для м'яких та рідких лікарських форм, у яких АФІ присутній у нерозчиненій формі, мають бути надані необхідні дані з валідації, мікроскопічне зображення розподілу та морфологія часток або дані, отримані за допомогою будь-якого іншого відповідного методу візуалізації.

7. Якщо нова виробнича дільниця використовує АФІ як вихідний матеріал – заява кваліфікованої особи (КО), що АФІ виробляється згідно з керівними принципами з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів.

8. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.

9. Якщо виробництво готового лікарського засобу та його первинне пакування здійснюються на різних виробничих дільницях, слід визначити

умови транспортування та зберігання готового лікарського засобу у формі in bulk та провести дослідження з їх валідації.

**Примітка.** За відсутності сертифіката GMP, визнаного в Україні, власникам реєстраційного посвідчення рекомендується до подання заяви проконсультуватися з відповідними уповноваженими органами та надати інформацію про будь-яку інспекцію виробництва за останні 2-3 роки та/або будь-які заплановані інспекції, включаючи дати інспекцій, категорію лікарського засобу, що інспектується, наглядовий орган та іншу відповідну інформацію. Це полегшить організацію проведення інспекції з належної виробничої практики, якщо необхідно.

### **Заяви УО щодо АФІ**

Власники ліцензії на виробництво повинні використовувати як вихідні матеріали тільки ті АФІ, що виробляються відповідно до вимог належної виробничої практики. Таким чином, кожний власник ліцензії на виробництво, що використовує АФІ як вихідний матеріал, повинен надати необхідну заяву. Крім того, оскільки КО, відповідальна за сертифікацію серії, несе сукупну відповідальність за кожну серію, у разі якщо дільниця, на якій проводиться випуск серії, відрізняється від попередньої, необхідно надати додаткову заяву від КО, відповідальної за сертифікацію серії.

У багатьох випадках виробником виступає один власник ліцензії на виробництво, тож необхідно надавати тільки одну заяву від КО. Однак якщо у виробництві задіяно більше ніж один власник ліцензії на виробництво, то замість надання декількох заяв може бути надана тільки одна заява, підписана однією КО, за умови, що:

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

виробництво та аналіз проводяться за контрактом між заявником та виробником, як описано у главі 7 Керівництва з належної виробничої практики, у якому чітко визначені обов'язки кожної зі сторін, а КО, що надає заяву, визначена у контракті як особа, що несе особливу відповідальність за дотримання виробником АФІ вимог належної виробничої практики при його виробництві.

**Примітка.** Виробництво та аналіз за контрактом підлягають інспектуванню компетентними органами.

Заявники мають брати до уваги, що КО власника ліцензії на виробництво знаходиться в ЄЕЗ. Тому заяви від персоналу, який найнятий виробниками у третіх країнах, включаючи тих, що знаходяться у країнах-партнерах за угодою про взаємне визнання, не можуть бути прийняті.

Відповідно до ст. 46a(1) Директиви 2001/83/ЄС виробництво АФІ, що використовуються як вихідні матеріали, включає повне або часткове виробництво, імпорт, фасування, пакування і маркування, що передують його включенню до лікарського засобу, у тому числі перепакування або повторне маркування, які здійснюються дистриб'юторами (постачальниками) вихідних матеріалів.

Заява не вимагається для крові або компонентів крові, що повинні відповідати вимогам Директиви 2002/98/ЄС.

<b>Б.П.б.2. Зміна імпортера/зміни, що стосуються випуску серії та контролю якості готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) заміна або додавання дільниці, на якій здійснюється контроль/випробування серії</b>	<b>2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>ІА</b>

<b>б) заміна або додавання ділянки, на якій здійснюється контроль/випробування серії для біологічного/імунологічного лікарського засобу, та будь-якої ділянки, на якій застосовується біологічний/імунологічний метод випробування</b>			<b>II</b>
<b>в) заміна або додавання виробника, що відповідає за ввезення та/або випуск серії</b>			
<b>1. Не включаючи контроль/випробування серії</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>2. Включаючи контроль/випробування серії</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>3. Включаючи контроль/випробування серії для лікарського засобу біологічного/імунологічного походження та один з методів аналізу, що застосовується на ділянці, є біологічним/імунологічним/імунохімічним методом</b>			<b>II</b>
<b>Умови</b>			
<p>1. Місцезнаходження виробника, відповідального за випуск серії, повинно бути на території ЄЄЗ.</p> <p>2. Ділянка повинна мати відповідний дозвіл.</p> <p>3. Лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.</p> <p>4. Перенесення із затвердженої до нової ділянки або лабораторії має бути успішно виконано.</p> <p>5. Принаймні одна ділянка, на якій здійснюється контроль/випробування серії, залишається на території ЄЄ/ЄЄЗ або у країні, у якій існує чинна угода з ЄЄ про взаємне визнання у відповідно визначеній сфері дії, та яка придатна для проведення випробування лікарського засобу з метою випуску серії на території ЄЄ/ЄЄЗ.</p>			
<b>Документація</b>			
<p>1. Для виробничої ділянки в Україні – копія чинної ліцензії на виробництво; для виробничої ділянки поза межами України – копія чинної ліцензії на виробництво (якщо згідно із законодавством країни виробника ліцензія на виробництво існує лише в електронному вигляді (наприклад у США), слід надати роздруківку з посиланням на відповідну офіційну реєстраційну базу (офіційний сайт), засвідчену підписом/печаткою (за наявності) заявника) або іншого дозвільного документа на виробництво лікарської форми або лікарського засобу або виконання виробничої операції;</p> <p>засвідчена копія документа, що підтверджує відповідність виробництва лікарського засобу вимогам належної виробничої практики, виданого Держлікслужбою відповідно до вимог Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної</p>			

виробничої практики, затвердженого наказом МОЗ від 27 грудня 2012 року № 1130, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 21 січня 2013 року за № 133/22665 (зі змінами), або гарантійний лист заявника щодо надання такого документа протягом строку проведення спеціалізованої експертизи. За необхідності – висновки інших інспекцій, які проводилися. Копії документів мають бути засвідчені печаткою (за наявності) заявника/представника заявника в Україні.

2. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко визначати "затвердженого" та "запропонованого" виробників готового лікарського засобу, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми для державної реєстрації.

3. Тільки для централізованої процедури – контактна інформація нової контактної особи в ЄЕЗ, відповідальної за роботу з рекламаціями щодо дефектної продукції (за потреби).

4. Заява кваліфікованої особи (КО), яка відповідає за контроль якості серії, що АФІ виробляється згідно з керівними принципами з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Узагальнена заява може бути прийнятною за певних умов (примітка до п. Б.П.б.1).

5. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).

<b>Б.П.б.3. Зміни у процесі виробництва готового лікарського засобу, включаючи проміжний продукт, що застосовується при виробництві готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) незначна зміна у процесі виробництва</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</b>	<b>ІА</b>
<b>б) суттєва зміна у процесі виробництва, яка може мати істотний вплив на якість, безпеку та ефективність лікарського засобу</b>			<b>ІІ</b>
<b>в) лікарський засіб є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження, і зміна вимагає проведення порівняльних досліджень</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) ведення нестандартного методу кінцевої стерилізації</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) введення або збільшення припустимого надлишку АФІ</b>			<b>ІІ</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>
<b>Умови</b>			
1. Немає жодних змін у якісних або кількісних показниках профілю домішок або у фізико-хімічних властивостях.			
2. Зміна стосується твердих лікарських форм з негайним вивільненням для			

перорального введення/розчину для перорального введення та лікарський засіб не є біологічним/імунологічним або рослинним лікарським засобом; або зміна стосується параметра(ів) процесу, які за попередньою оцінкою не впливають на якість готового лікарського засобу (незалежно від типу лікарського засобу та/або лікарської форми).

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.

4. Затверджений виробничий процес має контролюватися відповідними методами, і ці методи не потребують жодних змін (розширення або вилучення допустимих меж).

5. Специфікації на готовий лікарський засіб або проміжні продукти залишаються незмінними.

6. Новий виробничий процес повинен забезпечити виготовлення аналогічного попередньому лікарського засобу за усіма показниками якості, безпеки та ефективності.

7. Розпочато дослідження стабільності відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або за наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (з відповідною пропозицією).

## **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи порівняння затвердженого та запропонованого виробничого процесу.

2. Для м'яких та рідких лікарських форм, у яких АФІ 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.

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.

4. Обґрунтування відсутності необхідності проведення досліджень біоеквівалентності відповідно до Керівництва ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018.

5. У разі зміни параметра(ів) процесу, що не мають впливу на якість готового лікарського засобу, – заява про те, що підтвердження відсутності такого впливу отримано за попереднього схвалення оцінки ризику.

6. Копія затверджених специфікацій при випуску та наприкінці терміну



придатності.

7. Дані аналізів (у вигляді порівняльної таблиці) принаймні однієї промислової серії, 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 Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).

<b>Б.П.б.4. Зміна розміру серії (включаючи діапазон розміру серії) готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) збільшення до 10 разів порівняно із затвердженим розміром</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>1, 4</b>	<b>ІА</b>
<b>б) зменшення до 10 разів</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>1, 4</b>	<b>ІА</b>
<b>в) зміна вимагає оцінки порівнянності (проведення порівняльних досліджень) лікарського засобу біологічного/імунологічного походження або зміна у розмірі серії вимагає проведення нового дослідження біоеквівалентності</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) зміна стосується всіх інших лікарських форм сукупного (комплексного) виробничого процесу</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) збільшення більш ніж у 10 разів порівняно із затвердженим розміром для твердих лікарських форм з негайним вивільненням для перорального застосування</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</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>ІБ</b>

<b>дублювання лінії)</b>			
<b>Умови</b>			
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Зміна не впливає на відтворюваність та/або постійність лікарського засобу.</li><li>2. Зміна стосується тільки твердих лікарських форм з негайним вивільненням для перорального застосування або нестерильних рідких лікарських форм.</li><li>3. Будь-які зміни методу виробництва та/або контролю у процесі виробництва спричинені зміною розміру серії, наприклад використанням обладнання іншої продуктивності.</li><li>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 Керівництва ЄМА з валідації процесів або настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2004 (чинне видання).</li><li>5. Лікарський засіб не є лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.</li><li>6. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або пересторогами щодо стабільності.</li><li>7. Розмір серії знаходиться у 10-кратному діапазоні розміру серії, що був заявлений при реєстрації, або цей розмір серії не був затверджений як зміна типу ІА.</li></ol>			
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.</li><li>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, про що буде повідомлено Центр (з відповідною пропозицією).</li><li>3. Копії затверджених специфікацій при випуску та наприкінці терміну придатності.</li><li>4. Інформація щодо кількості (<math>\geq 3</math>), номерів, розмірів серій лікарських засобів та дат їх виробництва, що використовуються у дослідженнях з валідації, або схема валідації.</li><li>5. Дані з валідації.</li><li>6. Підтвердження, що дослідження стабільності розпочато відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами). Для лікарських засобів біологічного/імунологічного походження – підтвердження відсутності необхідності проведення порівняльних досліджень.</li></ol>			

<b>Б.П.б.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 надані</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) доповнення нового методу випробування та допустимих меж</b>	<b>1, 2, 5, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>ІА</b>
<b>в) вилучення несуттєвого випробування в процесі виробництва</b>	<b>1, 2, 7</b>	<b>1, 2, 6</b>	<b>ІА</b>
<b>г) вилучення випробування у процесі виробництва, яке може мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) розширення затверджених допустимих меж для показників, які можуть мати істотний вплив на загальну якість готового лікарського засобу</b>			<b>ІІ</b>
<b>д) доповнення або заміна випробування в процесі виробництва за результатами досліджень з безпеки або якості</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>ІБ</b>

#### **Умови**

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад проведеною під час експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні 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 АФІ біологічного походження (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).
7. Випробування у процесі виробництва не стосується критичних параметрів, наприклад, таких як:
  - кількісне визначення;
  - домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві);
  - будь-які критичні фізичні характеристики (розмір часток, насипна густина або густина після усадки тощо);
  - ідентифікація (якщо тільки не існує придатного альтернативного методу

контролю);  
мікробіологічна чистота (якщо тільки не існує вимог до певної лікарської форми)

### Документація

1. Зміни до відповідних розділів 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.

### Б.П.в) Контроль допоміжних речовин

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

<p><b>допоміжну речовину у ДФУ, Європейській фармакопеї або іншій національній фармакопеї держави ЄС, зміна внутрішньої специфікації на монографію неофіційної фармакопеї або фармакопеї третьої країни</b></p>		<p><b>6, 8</b></p>	
<p><b>Умови</b></p>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад проведеною під час експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні змін типу II).</li> <li>2. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва, наприклад утворення нової некваліфікованої домішки, зміна 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 (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).</li> <li>7. Зміни не стосуються домішки, яка має генотоксичну дію.</li> <li>8. Випробування у процесі виробництва не стосується критичних параметрів, наприклад, таких як: домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві); будь-які критичні фізичні характеристики (розмір часток, насипна густина або густина після усадки тощо); ідентифікація (якщо тільки не існує придатного альтернативного методу контролю); мікробіологічна чистота (якщо тільки не існує вимоги до певної лікарської форми).</li> </ol>			
<p><b>Документація</b></p>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.</li> <li>2. Порівняльна таблиця щодо затвердженої та запропонованої 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 з допоміжними речовинами, які відповідають затвердженій та запропонованій специфікаціям (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні</li> </ol>			

дані щодо розпадання.

6. Обґрунтування відсутності нових даних з біоеквівалентності відповідно до Керівництва ЄМА з дослідження біоеквівалентності CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 (за необхідності).

7. Обґрунтування/оцінка ризику, що підтверджує незначність зміненого параметра або що параметр специфікації є застарілим.

8. Обґрунтування введення нового показника специфікації та допустимих меж.

<b>Б.П.в.2. Зміна у методах випробування допоміжної речовини</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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>ІА</b>
<b>б) вилучення методу випробування, якщо альтернативний метод випробування вже затверджено</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>
<b>в) суттєва зміна або заміна біологічного/імунологічного/імунохімічного методу випробування або методу, у якому використовується біологічний реагент</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) інші зміни у методах випробування (включаючи заміну або додавання)</b>		<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>

#### **Умови**

1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів ЄМА з валідації аналітичних методик (чинне видання), і 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 методику не змінено).

4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент (за винятком стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).

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

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи опис методу аналізу, звіт про дані з валідації, оновлені специфікації щодо домішок (за необхідності).

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.

<b>Б.П.в.3. Заміна джерела одержання допоміжної речовини або реактиву, що становить ризик передачі збудників ГЕ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
а) матеріалу, що становить ризик передачі збудників ГЕ, на матеріал рослинного або синтетичного походження			
1. Для допоміжних речовин, або реактивів, які не використовуються у виробництві активної речовини біологічного/імунологічного походження, або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження	1	1	ІА
2. Для допоміжних речовин, або реактивів, які використовуються у виробництві активної речовини біологічного/імунологічного походження, або лікарського засобу біологічного/імунологічного походження		1, 2	ІБ
б) заміна або додавання речовини, що становить ризик передачі збудників ГЕ, або заміна речовини, що становить ризик передачі збудників ГЕ, на іншу речовину, що становить ризик передачі збудників ГЕ, для якої немає ГЕ-сертифіката відповідності Європейській фармакопеї			ІІ
<b>Умови</b>			
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 на характеристики (наприклад параметри розчинення) готового лікарського засобу.			

<b>Б.П.в.4. Зміни в методі синтезу або регенерації нефармакопейної допоміжної</b>	<b>Умови, які</b>	<b>Документи, які мають</b>	<b>Тип зміни</b>
---	-------------------	-----------------------------	------------------

<b>речовини (якщо описано у досьє) або нової допоміжної речовини</b>	<b>мають бути виконані</b>	<b>бути надані</b>	
<b>а) незначні зміни у методі синтезу або регенерації нефармакопейної допоміжної речовини або нової допоміжної речовини</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>ІА</b>
<b>б) зміни у специфікації або зміна фізико-хімічних властивостей допоміжної речовини, що може мати вплив на якість готового лікарського засобу</b>			<b>ІІ</b>
<b>в) допоміжна речовина є речовиною біологічного/імунологічного походження</b>			<b>ІІ</b>

#### **Умови**

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 ЄМА) або фізико-хімічних властивостях.
2. За винятком ад'ювантів для вакцин.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів 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.

#### **Б.ІІ.г) Контроль готового лікарського засобу**

<b>Б.ІІ.г.1. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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) звуження допустимих меж, визначених у специфікації на лікарські засоби, для яких отримується дозвіл на випуск серії від офіційного регуляторного органу</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>в) доповнення специфікації новим показником з відповідним методом</b>	<b>1, 2, 5, 6, 7</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>ІА</b>



<b>випробування</b>			
<b>г) вилучення незначного показника (наприклад застарілого, такого, як запах та смак, або ідентифікація барвників, або смакових добавок)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 6</b>	<b>ІА</b>
<b>г) зміна знаходиться поза затвердженими допустимими межами специфікації</b>			<b>ІІ</b>
<b>д) вилучення показника, який може мати істотний вплив на якість готового лікарського засобу</b>			<b>ІІ</b>
<b>е) доповнення або заміна показника специфікації за результатами досліджень з безпеки або якості (за винятком лікарських засобів біологічного/імунологічного походження)</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 7</b>	<b>ІБ</b>
<b>є) внесення змін до досьє після оновлення загальної статті на готову лікарську форму у ДФУ/Європейській фармакопеї*</b>	<b>1, 2, 3, 4, 7, 8</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>пп</sub></b>
<b>ж) внесення змін у досьє для приведення у відповідність до загальної статті 2.9.40 «Однорідність дозованих одиниць» ДФУ/Європейської фармакопеї замість затверджених загальних статей 2.9.5 «Однорідність маси» та/або 2.9.6 «Однорідність дози»</b>	<b>1, 2, 10</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>ІА</b>

#### **Умови**

1. Зміна не обумовлена попередньою експертизою, що здійснювалась для перегляду допустимих меж специфікацій (наприклад проведеною під час реєстрації або внесення змін типу ІІ), якщо немає оцінених та затверджених за іншою процедурою супровідних документів.
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. Метод випробування не належить до біологічного/імунологічного/імунохімічного методу або методу, у якому використовується біологічний реактив для біологічної активної речовини.
7. Зміни не стосуються будь-якої домішки (включаючи генотоксичну) та розчинення.
8. Оновлення тесту «Мікробіологічна чистота» відповідно до чинної

фармакопеї, якщо затверджений тест відповідає редакції фармакопеї, чинній до січня 2008 року (негармонізований тест), та не включає жодних додаткових специфічних видів контролю для певної лікарської форми, а запропонований контроль відповідає гармонізованій фармакопейній статті.

9. Параметри специфікації або пропозиції для певних лікарських форм не стосуються критичних параметрів, наприклад таких як:

кількісне визначення;

домішки (не стосується певного розчинника, який не використовується у виробництві);

будь-які критичні фізичні характеристики (твердість або стійкість до роздавлювання таблеток без оболонки, розміри тощо);

випробування не вимагається для певної лікарської форми згідно із загальними статтями ДФУ або Європейської фармакопеї;

будь-яка вимога щодо вибіркового випробування.

10. Запропонований тест повністю відповідає Таблиці 2.9.40-1 статті 2.9.40 ДФУ/Європейської фармакопеї та не включає пропозицію щодо альтернативного випробування на однорідність дозованих одиниць методом визначення однорідності маси замість однорідності вмісту, якщо тільки не зазначено у Таблиці 2.9.40-1.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.

2. Порівняльна таблиця щодо затверджених та запропонованих 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, які відповідають затвердженій та запропонованій специфікаціям (за необхідності). Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятні дані щодо розпадання.

6. Обґрунтування/оцінка ризику, що підтверджує незначність зміненого параметра або що цей параметр є застарілим.

7. Обґрунтування введення нового показника та допустимих меж.

\* Немає необхідності повідомляти компетентні органи про приведення у відповідність до оновленої монографії ДФУ, Європейської фармакопеї або національної фармакопеї держави ЄС у разі, якщо надається посилання на «діючу редакцію» у досьє зареєстрованого лікарського засобу. Тому ця зміна застосовна до випадків, коли у досьє немає жодного посилання на переглянута монографію фармакопеї і вноситься зміна, щоб привести у відповідність до оновленої версії.

<b>Б.П.г.2. Зміна у методах випробування готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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) суттєва зміна у біологічному/ імунологічному/імунохімічному методі випробування або методі, у якому використовується біологічний реагент, або їх заміна, або у біологічному препараті порівняння (стандартному препараті), що не зазначений у затвердженому протоколі</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або доповнення)</b>		<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>
<b>г) оновлення процедури випробування для приведення у відповідність зі зміненою загальною статтею ДФУ або Європейської фармакопеї</b>	<b>2, 3, 4, 5</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>
<b>д) для приведення у відповідність з ДФУ або Європейською фармакопеєю та вилучення посилання на застарілий внутрішній метод випробування і його номер*</b>	<b>2, 3, 4, 5</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>

#### **Умови**

1. Дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів ЄМА з валідації аналітичних методик (чинне видання), і 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 методу не змінено).
4. Новий метод випробувань не належить до біологічних/імунобіологічних/імунохімічних методів або методу, при якому використовується біологічний реагент (за включенням стандартних фармакопейних мікробіологічних методів).
5. Затверджений метод випробування вже має посилання на загальну статтю ДФУ або Європейської фармакопеї, і будь-які зміни є незначними та не вимагають перегляду досьє.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, 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.

\* Немає необхідності повідомляти компетентні органи про приведення у відповідність до оновленої монографії ДФУ, Європейської фармакопеї або національної фармакопеї держави ЄС у разі, якщо надається посилання на «діючу редакцію» у досьє зареєстрованого лікарського засобу.

<b>Б.П.г.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 надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>II</b>

**Б.П.г) Система контейнер/закупорювальний засіб**

<b>Б.П.г.1. Зміна у первинній упаковці готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) якісний та кількісний склад</b>			
<b>1. Тверді лікарські форми</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>2. М'які та нестерильні рідкі лікарські форми</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>IB</b>
<b>3. Стерильні лікарські засоби та лікарські засоби біологічного/імунологічного походження</b>			<b>II</b>
<b>4. 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 або додання нового контейнера:</b>			
<b>1. Тверді, м'які та нестерильні рідкі лікарські форми</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6, 7</b>	<b>IB</b>
<b>2. Стерильні лікарські засоби та лікарські засоби біологічного/імунологічного походження</b>			<b>II</b>
<b>3. Вилучення первинної упаковки, що не призводить до повного вилучення лікарського засобу з певною силою дії або у певній лікарській формі</b>	<b>4</b>	<b>1, 8</b>	<b>IA</b>
<b>Умови</b>			

1. Зміна стосується лише одного типу упаковки/контейнера (наприклад заміна блістера на блістер).
2. Запропонований пакувальний матеріал повинен бути ідентичним затвердженому за відповідними властивостями.
3. Розпочато дослідження стабільності відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 не доступні. Мають бути надані гарантії того, що дослідження будуть завершені і одразу після завершення досліджень дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).
4. Розмір(и) упаковки, який(і) залишився(лись), відповідає(ють) рекомендаціям щодо дозування та тривалості лікування відповідно до затверджених короткої характеристики та інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлені: коротку характеристику лікарського засобу, інструкцію для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).
2. Відповідні дані щодо нової упаковки (порівняльні дані про проникність, наприклад для O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, вологи).
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.
4. Заява про те, що дослідження стабільності розпочаті відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (чинне видання) (із зазначенням номерів серій) та (за необхідності) що на момент внесення змін заявником було надано необхідний мінімум даних щодо стабільності і 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 дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).
5. Результати дослідження стабільності, які були розпочаті відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (чинне видання) за відповідними параметрами, принаймні для двох дослідно-промислових або

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

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

7. Зразки нової системи контейнер/закупорювальний засіб (за необхідності).

8. Заява про те, що розмір(и) упаковки, який(і) залишився(лись), відповідає(ють) рекомендаціям щодо дозування та тривалості лікування відповідно до затверджених короткої характеристики та інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

**Примітка до пункту Б.П.г.1.б.** Для будь-якої зміни, що призводить до нової лікарської форми, проводяться зміни, що потребують нової реєстрації.

<b>Б.П.г.2. Зміна параметрів специфікацій та/або допустимих меж первинної упаковки готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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 застарілого)</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 експертизи реєстраційних матеріалів при реєстрації або внесенні змін типу П).
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 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 усіма показниками, зазначеними у специфікації.
5. Обґрунтування того, що показник є незначним або застарілим.
6. Обґрунтування нового показника якості та допустимих меж.

<b>Б.П.г.3. Зміна у методах випробування первинної упаковки готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) незначні зміни у затверджених методах випробувань</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА</b>
<b>б) інші зміни у методах випробувань (включаючи заміну або додавання)</b>	<b>1, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА</b>
<b>в) вилучення методу випробування, якщо вже затверджено альтернативний</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>

#### **Умови**

1. Відповідні дослідження з валідації були проведені відповідно до чинних фармакопейних вимог або Керівних принципів ЄМА з валідації аналітичних методик (чинне видання), і результати проведених досліджень підтверджують, що нова методика – ідентична затвердженій.
2. Методи випробувань залишилися незмінними (наприклад змінилась довжина колонки або температура проведення аналізу, але тип колонки або методу не змінено).
3. Будь-який новий метод випробувань не належить до нового нестандартного методу або стандартного методу, що використовується у новий спосіб.
4. АФІ/готовий лікарський засіб не є активною речовиною/лікарським засобом біологічного/імунологічного походження.
5. Існує затверджений метод випробування для показника специфікації, і цей метод не затверджений при внесенні зміни типу ІА.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи опис методу випробування та звіт з його валідації.
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.

<b>Б.П.г.4. Зміна форми або розміру контейнера чи закупорювального засобу (первинної упаковки)</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>

<b>а) нестерильні лікарські засоби</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>ІА</b>
<b>б) зміна форми або розміру основної частини пакувального матеріалу, що може мати значний вплив на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу</b>			<b>ІІ</b>
<b>в) стерильні лікарські засоби</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>ІБ</b>

#### **Умови**

1. Відсутні якісні або кількісні зміни складу пакувального матеріалу.
2. Зміна не стосується основної частини пакувального матеріалу, яка впливає на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу.
3. У разі зміни вільного простору над лікарським засобом або зміни у співвідношенні поверхня/об'єм дослідження стабільності розпочаті відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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 отримані дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи опис, детальне зображення та склад контейнера або закупорювального матеріалу та (за необхідності), оновлені: коротку характеристику лікарського засобу та інструкцію для медичного застосування.
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 у 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 розпочаті відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (чинне видання) (із зазначенням номерів серій лікарського засобу) та (за необхідності) що на момент подання заяви про внесення змін типу ІА або ІБ у розпорядженні заявника був необхідний мінімум даних щодо стабільності, і 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 дані будуть надані в Центр у разі невідповідності специфікаціям або наявної ймовірності відхилень від специфікацій наприкінці терміну придатності (із запропонованими заходами).



<b>Б.П.г.5. Зміна розміру упаковки готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) зміна кількості одиниць (наприклад, таблеток, ампул тощо) в упаковці:</b>			
<b>1. Зміна у діапазоні затверджених розмірів упаковки</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 3</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>2. 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 непарентерального застосування (або однодозового, часткового використання)</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>
<b>Умови</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Новий розмір упаковки повинен відповідати дозуванню і тривалості лікування відповідно до затвердженої короткої характеристики та інструкції для медичного застосування лікарського засобу.</li> <li>Первинний пакувальний матеріал не змінився.</li> <li>Розмір(и) упаковки, який(і) залишився(лись) відповідає(ють) рекомендаціям щодо дозування та тривалості лікування відповідно до затверджених короткої характеристики та інструкції для медичного застосування лікарського засобу.</li> </ol>			
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).</li> <li>Обґрунтування нового/незміненого розміру упаковки та підтвердження, що новий/незмінений розмір упаковки відповідає схемі дозування та тривалості лікування, затвердженим у короткій характеристиці лікарського засобу.</li> <li>Заява, що дослідження стабільності будуть проводитись відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (чинне видання), якщо показники стабільності будуть змінені. Дані мають бути представлені в Центр лише у разі невідповідності специфікаціям (з відповідною</li> </ol>			

пропозицією).

**Примітка до пункту Б.П.г.5, підпунктів в) та г).** Будь-які зміни у силі дії лікарського засобу потребують проведення нової реєстрації.

<b>Б.П.г.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 надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) зміна, яка впливає на коротку характеристику лікарського засобу</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></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>			
Зміна не стосується тієї частини пакувального матеріалу, яка б могла вплинути на доставку, застосування, безпеку та стабільність готового лікарського засобу.			
<b>Документація</b>			
Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи оновлену коротку характеристику лікарського засобу (за необхідності).			

<b>Б.П.г.7. Зміна постачальника пакувальних матеріалів або комплектуючих (якщо зазначено в досьє)</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</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).			
<b>Документація</b>			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє. 2. Для комплектуючих для лікарських засобів – підтвердження CE-маркування (сертифікат CE) або висновок, виданий МОЗ, про безпеку комплектуючих. 3. Порівняльна таблиця затвердженої та запропонованої специфікацій, якщо необхідно.			
<b>Примітка.</b> CE-маркування (CE-marking) – скорочення від Conformity European (Європейська			

відповідність) – особливий знак, який наноситься на виріб і засвідчує, що цей виріб відповідає основним вимогам Європейських Директив і що він пройшов процедуру оцінки відповідності Директивам. Маркування «СЕ» вказує на те, що виріб є безпечним для здоров'я людини, а також для навколишнього середовища.

<b>Б.П.д) Стабільність</b>			
<b>Б.П.д.1. Зміна у термінах придатності або умовах зберігання готового лікарського засобу:</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) зменшення терміну придатності готового лікарського засобу:</b>			
<b>1. Для торгової упаковки</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>2. Після першого розкриття</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>3. Після розчинення або відновлення</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>б) збільшення терміну придатності готового лікарського засобу:</b>			
<b>1. Для торгової упаковки (підтверджується даними реального часу)</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>
<b>2. Після першого розкриття (підтверджується даними реального часу)</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>
<b>3. Після розчинення або відновлення (підтверджується даними реального часу)</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>
<b>4. Збільшення терміну придатності на основі екстраполяції результатів дослідження стабільності, проведених не у відповідності з вимогами Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013*</b>			<b>ІІ</b>
<b>5. Збільшення терміну придатності лікарського засобу біологічного/імунологічного походження на основі результатів досліджень стабільності, проведених відповідно до затвердженого протоколу</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>
<b>в) зміна в умовах зберігання лікарського засобу біологічного походження, якщо дослідження стабільності були проведені не у відповідності до затвердженого протоколу</b>			<b>ІІ</b>
<b>г) зміна в умовах зберігання готового</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>

<b>лікарського засобу або після розчинення/відновлення</b>			
<b>г) зміна у затвердженому протоколі стабільності</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 4</b>	<b>ІА</b>
<b>Умови</b>			
<p>1. Зміна не обумовлена непередбаченими обставинами у процесі виробництва або пересторогами щодо стабільності.</p> <p>2. Зміна не стосується розширення критеріїв прийнятності для параметрів, вилучення параметрів щодо вивчення стабільності або зниження частоти випробування.</p>			
<b>Документація</b>			
<p>1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє повинні містити результати досліджень стабільності у реальному часі (що включають повний термін придатності), проведених відповідно до Керівних принципів ЄМА щодо дослідження стабільності або настанов СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 та СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 (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.</p> <p>2. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці.</p> <p>3. Копія затвердженої специфікації наприкінці терміну придатності готового лікарського засобу та, якщо необхідно, специфікації на лікарський засіб після розчинення/відновлення або першого розкриття.</p>			
<p><sup>1</sup> Дослідно-промислова серія може бути прийнята із зобов'язанням підтвердити термін придатності на промисловій серії.</p>			
* Екстраполяція не застосовується до лікарських засобів біологічного/імунологічного походження.			

<b>Б.П.е) Проектний простір та післяреєстраційний протокол управління змінами</b>			
<b>Б.П.е.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 надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) одного або більше елементів виробничого процесу готового лікарського засобу, включаючи контроль у процесі виробництва та/або випробування</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІІ</b>
<b>б) методів випробувань для допоміжних речовин/проміжних продуктів та/або готового лікарського засобу</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІІ</b>
<b>Умови</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 реєстраційного досьє.

<b>Б.П.е.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 надані</b>	<b>Тип зміни</b>
		<b>1, 2, 3</b>	<b>II</b>
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Детальний опис запропонованої зміни.</li> <li>2. Протокол управління змінами для готового лікарського засобу.</li> <li>3. Зміна до відповідного розділу(ів) досьє.</li> </ol>			

<b>Б.П.е.3. Вилучення затвердженого протоколу управління змінами для готового лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>Умови</b>			
Вилучення не спричинено непередбаченими обставинами або результатами випробувань, що виходять за межі специфікацій під час внесення зміни, описаної у протоколі, та не має будь-якого впливу на інформацію у затвердженому досьє.			
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обґрунтування запропонованого вилучення.</li> <li>2. Зміна до відповідного розділу(ів) реєстраційного досьє.</li> </ol>			

<b>Б.П.е.4. Зміни до затвердженого протоколу управління змінами</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) значні зміни до затвердженого протоколу управління змінами</b>			<b>II</b>
<b>б) незначні зміни до затвердженого протоколу управління змінами, які не</b>		<b>1</b>	<b>1Б</b>

<b>змінюють стратегію, що визначена у протоколі</b>			
<b>Документація</b>			
Заява про те, що будь-яка зміна повинна бути в рамках діапазону затверджених меж. Додатково заява про те, що оцінка порівнянності не вимагається для біологічних/імунологічних лікарських засобів.			

<b>Б.П.є.5. Внесення змін, що передбачені у затвердженому протоколі управління змінами</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) внесення змін не вимагає будь-яких подальших підтверджувальних даних</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>б) внесення зміни вимагає подальших підтверджувальних даних</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>ІБ</b>
<b>в) внесення зміни для біологічного/імунологічного лікарського засобу</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>ІБ</b>

#### **Умови**

Запропонована зміна була впроваджена повністю відповідно до затвердженого протоколу управління змінами, який вимагає негайного повідомлення після її застосування.

#### **Документація**

1. Посилання на затверджений протокол управління змінами.
2. Заява про те, що зміна відповідає затвердженому протоколу управління змінами та що результати дослідження відповідають критеріям прийнятності, які вказані у протоколі. Додатково заява про те, що оцінка порівнянності не вимагається для біологічних/імунологічних лікарських засобів.
3. Результати досліджень, які проведені відповідно до затвердженого протоколу управління змінами.
4. Зміна до відповідного розділу(ів) досьє.
5. Копія затверджених специфікацій на готовий лікарський засіб.

#### **Б.П.є. Безпека сторонніх агентів**

<b>Б. П.є.1. Оновлення інформації «Оцінка безпеки сторонніх агентів» (розділ 3.2.А.2)</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) етапи виробництва, які досліджуються вперше щодо одного або більше сторонніх агентів</b>			<b>ІІ</b>
<b>б) заміна застарілих досліджень, пов'язаних з етапами виробництва та</b>			

сторонніми агентами, про які вже повідомлялося в досьє			
1. Зі зміною оцінки ризику			II
2. Без зміни оцінки ризику		1, 2, 3	IB
<b>Документація</b>			
1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє, включаючи нові дослідження здатності інактивувати сторонні агенти на етапах виробництва. 2. Обґрунтування того, що дослідження не змінюють оцінку ризику. 3. Оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (якщо необхідно).			

### **Б.ІІІ. СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ/ГЕ-СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ ЄВРОПЕЙСЬКІЙ ФАРМАКОПЕЇ/МОНОГРАФІЇ**

<b>Б.ІІІ.1. Подання нового або оновленого сертифіката відповідності або вилучення сертифіката відповідності Європейській фармакопеї:</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>для АФІ;</b> <b>для вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту, що використовуються у виробництві АФІ;</b> <b>для допоміжної речовини</b>			
<b>а) сертифікат відповідності Європейській фармакопеї</b>			
<b>1. Новий сертифікат від вже затвердженого виробника</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 9</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>2. Оновлений сертифікат від вже затвердженого виробника</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>3. Новий сертифікат від нового виробника (заміна або доповнення)</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 9</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>4. Вилучення сертифікатів (за наявності мультиплетного сертифіката на матеріал)</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>IA</b>
<b>5. Новий сертифікат на нестерильний АФІ, який буде використовуватися для виробництва стерильного лікарського засобу, якщо вода використовується на останніх етапах синтезу та матеріал не вільний від бактеріальних ендотоксинів</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>IB</b>
<b>б) ГЕ-сертифікат відповідності Європейській фармакопеї для АФІ/вихідного матеріалу/реагенту/проміжного</b>			

<b>продукту або допоміжної речовини</b>			
<b>1. Новий сертифікат для АФІ від нового або вже затвердженого виробника</b>	<b>3, 5, 9</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>2. Новий сертифікат для вихідного матеріалу/реагенту/проміжного продукту або допоміжної речовини від нового або вже затвердженого виробника</b>	<b>3, 7</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>3. Оновлений сертифікат від вже затвердженого виробника</b>	<b>9</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IA</b>
<b>4. Вилучення сертифікатів (у випадку наявності мультиплетного сертифіката на матеріал)</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>IA</b>
<b>5. Новий/оновлений сертифікат від вже затвердженого/нового виробника, що використовує матеріали людського або тваринного походження, для яких вимагається оцінка ризику щодо потенційного забруднення сторонніми агентами</b>			<b>II</b>

#### **Умови**

1. Специфікації при випуску та наприкінці терміну придатності готового лікарського засобу залишаються незмінними.
2. Незмінні (за винятком звуження) додаткові (до Європейської фармакопеї) специфікації щодо домішок (за винятком залишкових розчинників за умови, що вони відповідають Керівним принципам ЄМА) та відповідні вимоги до продукту (наприклад профілі розміру часток, поліморфна форма), якщо необхідно.
3. Виробничий процес АФІ, 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 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 у досьє.
5. АФІ/вихідний матеріал/реагент/проміжний продукт/допоміжна речовина нестерильні.
6. Для рослинних АФІ: шлях виробництва, фізична форма, екстрагент та співвідношення екстрагент/кінцевий екстракт повинні залишатися незмінними.
7. Якщо желатин тваринного походження буде використовуватися в лікарському засобі для парентерального введення, він повинен вироблятися лише згідно з відповідними вимогами країни походження.
8. Принаймні один виробник для того самого АФІ залишається у досьє.
9. Якщо нестерильний АФІ буде використовуватися для виробництва стерильного лікарського засобу, то відповідно до сертифіката відповідності Європейській фармакопеї вода не використовується на останніх етапах



синтезу, або якщо вода використовується, то АФІ має також заявлятися як вільний від бактеріальних ендотоксинів.

### Документація

1. Копія затвердженого (оновленого) сертифіката відповідності Європейській фармакопеї.
2. У випадку додавання виробничої дільниці у реєстраційній формі на внесення змін мають бути чітко визначені «затверджений» та «запропонований» виробники, як зазначено в розділі 2.5 реєстраційної форми для державної реєстрації лікарського засобу.
3. Зміни до відповідних розділів 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/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. Якщо необхідно, для АФІ – заява від кваліфікованої особи (КО) кожного з власників ліцензії на виробництво, які перелічені у заяві на внесення змін, що використовують АФІ як вихідний матеріал, та заява КО кожного з власників ліцензії на виробництво, які перелічені у досьє як відповідальні за випуск серії. Ці заяви повинні підтверджувати, що виробник(и) АФІ, зазначений(і) у досьє, діє(ють) відповідно до керівних принципів з належної виробничої практики щодо вихідних матеріалів. Узагальнена заява може бути прийнятною за певних умов (примітка до п. Б.ІІ.б.1). Виробництво проміжних продуктів також вимагає заяви КО. Оскільки будь-які зміни до сертифікатів на АФІ та проміжні продукти пов'язані, заява КО надається лише у тому випадку, якщо порівняно з чинним сертифікатом є зміна у затвердженому переліку виробничих дільниць.
6. Підтвердження відповідності води, яка застосовується на кінцевих етапах синтезу АФІ, вимогам до якості води для фармацевтичного використання.

<b>Б.ІІ.2. Зміни, пов'язані з необхідністю приведення у відповідність до монографії ДФУ, або Європейської фармакопеї, або іншої національної фармакопеї держави ЄС</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) зміна у специфікації нефармакопейного АФІ для приведення у відповідність до вимог ДФУ, або Європейської фармакопеї, або іншої національної фармакопеї держави ЄС</b>			
<b>1. АФІ</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>ІА<sub>пп</sub></b>
<b>2. Допоміжна речовина/вихідний матеріал для виробництва АФІ</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>ІА</b>

<b>б) зміна у специфікаціях, пов'язана зі змінами в ДФУ, або Європейській фармакопеї, або іншій національній фармакопеї держави ЄС</b>	<b>1, 2, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<b>в) зміна у специфікаціях, пов'язана із заміною вимог монографії ДФУ або іншої національної фармакопеї держави ЄС на вимоги монографії Європейської фармакопеї</b>	<b>1, 4, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>

#### **Умови**

1. Зміна вноситься виключно для приведення у відповідність до вимог фармакопеї. Усі тести у специфікації після внесення зміни повинні відповідати фармакопейним вимогам, за винятком будь-яких додаткових тестів.
2. Додаткові до фармакопейних специфікації щодо характеристик продукту залишаються незмінними (наприклад профіль розміру часток, поліморфна форма або, наприклад, біопроби, агреганти).
3. Жодних значних змін у якісних та кількісних показниках профілю домішок не відбулося, якщо специфікації не звужені.
4. Додаткова валідація нового або незміненого фармакопейного методу не потрібна.
5. Для рослинних АФІ: метод виробництва, фізична форма, екстрагент та співвідношення екстрагент/кінцевий екстракт повинні залишатися незмінними.

#### **Документація**

1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного досьє.
2. Порівняльна таблиця вимог затвердженої та оновленої специфікацій.
3. Дані аналізу (у формі таблиці порівнянь) для двох промислових серій відповідного АФІ за всіма показниками нової специфікації та додатково, якщо необхідно, порівняльні дані профілю розчинення готового лікарського засобу принаймні на одній дослідно-промисловій серії. Для рослинних лікарських засобів можуть бути прийнятними порівняльні дані щодо розпадання.
4. Дані, які підтверджують придатність монографії для контролю АФІ, наприклад порівняння потенційних домішок із зазначеними у примітці до монографії.

**Примітка.** Немає необхідності повідомляти компетентні органи про приведення у відповідність до оновленої монографії ДФУ, Європейської фармакопеї або національної фармакопеї держави ЄС у разі, якщо надається посилання на «діючу редакцію» у досьє зареєстрованого лікарського засобу.

### **Б.IV. МЕДИЧНІ ПРИСТРОЇ**

<b>Б.IV.1. Зміна пристроїв для вимірювання дози або введення лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
---	---------------------------------------	---	------------------

<b>а) додавання або заміна пристрою, який не є невід'ємною частиною первинної упаковки</b>			
<b>1. Пристрій, який має СЕ-маркування</b>	<b>1, 2, 3, 5, 6</b>	<b>1, 2, 4</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>2. Спейсер для дозованих інгаляторів або інші пристрої, які можуть мати значний вплив на доставку АФІ у лікарській формі (наприклад небулайзер)</b>			<b>ІІ</b>
<b>б) вилучення пристрою</b>	<b>4</b>	<b>1, 5</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>в) додавання або заміна пристрою, який є невід'ємною частиною первинної упаковки</b>			<b>ІІ</b>
<b>Умови</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Запропонований пристрій для вимірювання дози повинен точно видавати необхідну дозу препарату згідно із затвердженим дозуванням. Необхідно надати результати відповідних досліджень.</li> <li>2. Новий пристрій повинен бути сумісним з лікарським засобом.</li> <li>3. Зміни не повинні призвести до суттєвих виправлень у короткій характеристиці лікарського засобу, інструкції для медичного застосування та тексті маркування.</li> <li>4. Лікарський засіб, як і раніше, демонструє відтворюваність дози.</li> <li>5. Медичний пристрій не використовується як розчинник для лікарського засобу.</li> <li>6. Якщо заплановано функцію дозування, СЕ-маркування повинно включати функцію дозування.</li> </ol>			
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Зміни до відповідних розділів реєстраційного дос'є, включаючи опис, детальне зображення та склад матеріалу пристрою і постачальника (за необхідності), оновлені: коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування на упаковці (за необхідності).</li> <li>2. Підтвердження СЕ-маркування та, якщо заплановано функцію дозування, підтвердження СЕ-маркування повинно також включати 4-значний цифровий номер повідомленого органу або відповідний висновок МОЗ про безпеку пристрою для застосування з лікарським засобом.</li> <li>3. Дані, які підтверджують безпеку, точність дозування та сумісність матеріалу пристрою і лікарського засобу.</li> <li>4. Зразки нового пристрою (за потреби).</li> <li>5. Обґрунтування виключення пристрою.</li> </ol>			
<b>Примітка до п. Б.IV.1.в.</b> Для будь-якої зміни, що призводить до нової лікарської форми, проводяться зміни, що потребують нової реєстрації.			

## **Б.V. ЗМІНИ ДО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ ВНАСЛІДОК ІНШИХ РЕГУЛЯТОРНИХ ПРОЦЕДУР**

<b>Б.V.a) ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)</b>			
<b>Б.V.a.1. Включення нового, оновленого або зміненого мастер-файла на плазму у реєстраційне досьє на лікарський засіб (процедура 2-го етапу для ПМФ)</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) первинне включення нового мастер-файла на плазму, що впливає на властивості готового лікарського засобу</b>			<b>II</b>
<b>б) первинне включення нового мастер-файла на плазму, що не впливає на властивості готового лікарського засобу</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
<b>в) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
<b>г) включення оновленого/зміненого мастер-файла на плазму, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>Умови</b>			
Оновлений або змінений ПМФ отримав сертифікат відповідності.			
<b>Документація</b>			
<p>1. Заява, що сертифікат відповідності на ПМФ та звіт про проведену оцінку цілком придатні для реєстрації лікарського засобу, власник ПМФ надав сертифікат відповідності, звіт про оцінку та мастер-файл на плазму заявнику (якщо заявник не є власником ПМФ), сертифікат відповідності та звіт про оцінку заміщують документацію на попередній ПМФ для даного реєстраційного посвідчення.</p> <p>2. Сертифікат відповідності та звіт про оцінку.</p> <p>3. Експертний висновок, що дає стислий опис усіх змін, які внесені до сертифікованого ПМФ, та оцінює їх потенційний вплив на готовий лікарський засіб, включаючи оцінки специфічного ризику.</p> <p>4. Реєстраційна форма на внесення змін повинна чітко визначати «затверджений» та «запропонований» сертифікат відповідності на ПМФ (номер коду) у реєстраційному досьє на готовий лікарський засіб. У формі заяви на внесення зміни потрібно чітко вказувати також всі інші ПМФ, на які посилається заявник, навіть якщо вони не зазначені у досьє (за необхідності).</p>			

<b>Б.V.a.2. Включення нового, оновленого або зміненого загального файла на вакцинний антиген у реєстраційне досьє</b>	<b>Умови, які мають</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>

<b>на готовий лікарський засіб (процедура 2-го етапу для ВАЗФ)</b>	<b>бути виконані</b>		
<b>а) первинне включення нового загального файлу на вакцинний антиген</b>			<b>II</b>
<b>б) включення оновленого або зміненого загального файлу на вакцинний антиген для виготовлення вакцини, якщо зміни впливають на властивості готового лікарського засобу</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
<b>в) включення оновленого або зміненого загального файлу на вакцинний антиген, якщо зміни не впливають на властивості готового лікарського засобу</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>

#### **Умови**

Оновлений або змінений загальний файл на вакцинний антиген отримав сертифікат відповідності.

#### **Документація**

1. Заява, що сертифікат відповідності та звіт про проведену оцінку ВАЗФ цілком придатні для реєстрації препарату, власник ВАЗФ надав сертифікат відповідності, звіт про оцінку та загальний файл на вакцинний антиген заявнику (якщо заявник не є власником ВАЗФ), сертифікат та звіт про оцінку заміщують документацію попереднього ВАЗФ для цього реєстраційного досьє.
2. Сертифікат відповідності та звіт про оцінку.
3. Експертний висновок, що дає стислий опис усіх змін, внесених до сертифікованого ВАЗФ, та оцінює їх потенційний вплив на готові лікарські засоби, включаючи оцінку специфічного ризику для препарату.
4. Реєстраційна форма на внесення зміни має чітко визначити «затверджений» та «запропонований» сертифікат відповідності на ВАЗФ (номер коду) у реєстраційному досьє. Реєстраційна форма на внесення змін має чітко перелічувати також усі інші ВАЗФ, на які посилається заявник, навіть якщо вони не є предметом досьє (за необхідності).

### **В. ЗМІНИ ЩОДО БЕЗПЕКИ, ЕФЕКТИВНОСТІ, ФАРМАКОНАГЛЯДУ**

<b>В.І.1. Зміна(и) у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування або інструкції для медичного застосування для лікарського засобу, ліцензованого у ЄС за процедурою взаємного визнання</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) лікарський засіб входить до сфери дії процедури взаємного визнання</b>	<b>1</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>б) лікарський засіб не входить до сфери дії процедури взаємного визнання, але зміна вноситься як результат процедури і від власника торгової</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>

<b>ліцензії не вимагається надання жодних нових додаткових даних</b>			
<b>в) лікарський засіб не входить до сфери дії процедури взаємного визнання, але зміна вноситься як результат процедури і власник торгової ліцензії надає нові додаткові дані</b>		<b>1, 3</b>	<b>II</b>
<b>Умови</b>			
Зміна вноситься на вимогу регуляторного органу та не вимагає надання додаткової інформації та/або подальшої оцінки.			
<b>Документація</b>			
<p>1. Посилання на відповідне рішення регуляторного органу, а також коротка характеристика лікарського засобу; запропонований текст маркування та інструкція для медичного застосування.</p> <p>2. Заява про те, що усі розділи запропонованих короткої характеристики лікарського засобу, інструкції для медичного застосування та тексту маркування відповідають за усіма розділами тим, що додаються до рішення регуляторного органу.</p> <p>3. Оновлена коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування.</p>			

<b>В.І.2. Зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після внесення тієї самої зміни на референтний препарат</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) зміна не потребує надання жодних нових додаткових даних</b>		<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>
<b>б) зміна, яку необхідно в подальшому обґрунтувати новими додатковими даними (наприклад порівнянність біологічних лікарських препаратів)</b>			<b>II</b>
<b>Документація</b>			
<p>1. Запит національного компетентного уповноваженого органу та/або рішення МОЗ (за необхідності).</p> <p>2. Оновлені коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування.</p>			

<b>В.І.3. Зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування на підставі регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу або досліджень з безпеки застосування лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>

<b>в післяреєстраційний період, або як результат оцінки звіту з досліджень, проведених відповідно до плану педіатричних досліджень (PIR)</b>			
<b>а) зміна узгоджена з компетентним уповноваженим органом</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>пп</sub></b>
<b>б) зміна потребує подальшого обґрунтування новими додатковими даними</b>		<b>2</b>	<b>II</b>
<b>Умови</b>			
Зміна вноситься на вимогу регуляторного органу та не вимагає надання додаткової інформації та/або подальшої оцінки.			
<b>Документація</b>			
1. Посилання на відповідне рішення регуляторного органу. 2. Оновлені коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування.			

<b>В.І.4. Зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування у зв'язку із новими даними з якості, доклінічними, клінічними даними та даними з фармаконагляду</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>II</b>
<b>Примітка.</b> Ця зміна не застосовується за умови, якщо нові дані були надані під час внесення змін, зазначених у п. В.1.13. У такому випадку зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування вносяться відповідно до п. В.1.13.			

<b>В.І.5. Зміна у правовому статусі лікарського засобу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) для генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після зміни затвердженого правового статусу референтного препарату</b>		<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>
<b>б) усі інші зміни правового статусу</b>			<b>II</b>
<b>Документація</b>			
1. Обґрунтування внесення змін з наданням документації, яка підтверджує зміну правового статусу референтного лікарського засобу (наприклад посилання на відповідне рішення Комісії). 2. Оновлені коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування.			

<b>В.І.6. Зміни у терапевтичних показаннях</b>	<b>Умови,</b>	<b>Документи,</b>	<b>Тип</b>
--	---------------	-------------------	------------

	які мають бути виконані	які мають бути надані	зміни
<b>а) додавання нового терапевтичного показання або зміна у затвердженому показанні</b>			<b>П</b>
<b>б) вилучення терапевтичного показання</b>			<b>ІБ</b>
<b>Примітка.</b> Якщо додавання або зміна у терапевтичному показанні вноситься у результаті процедури взаємного посилання або для генеричних/гібридних/біоподібних лікарських засобів після внесення тієї самої зміни на референтний лікарський препарат, то зміни, зазначені у п. В.1.1 та п. В.1.2 застосовуються відповідно.			

<b>В.І.7. Вилучення</b>	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути надані	Тип зміни
<b>а) лікарська форма</b>		<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>
<b>б) сила дії</b>		<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>
<b>Документація</b>			
<p>1. Заява про те, що лікарські форми та сила дії лікарського засобу, які залишилися, відповідають вказівкам з дозування та тривалості лікування, як вказано в короткій характеристиці лікарського засобу та інструкції для медичного застосування.</p> <p>2. Оновлені коротка характеристика лікарського засобу, інструкція для медичного застосування та текст маркування.</p>			
<b>Примітка.</b> У випадках, коли на цю лікарську форму або силу дії отримано реєстраційне посвідчення, яке відрізняється від реєстраційного посвідчення на інші лікарські форми або сили дії, їх вилучення не буде зміною, а буде анулюванням реєстраційного посвідчення.			

<b>В.І.8. Введення або зміни до узагальнених даних про систему фармаконагляду</b>	Умови, які мають бути виконані	Документи, які мають бути надані	Тип зміни
<b>а) введення узагальнених даних про систему фармаконагляду, зміна уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду; контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона</b>		<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>



<p><b>відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду (включаючи контактні дані), та/або зміни у розміщенні мастер-файла системи фармаконагляду</b></p>			
<p><b>Документація</b></p>			
<p>1. Узагальнені дані про систему фармаконагляду або оновлення відповідних елементів (якщо необхідно):  доказ того, що заявник має у своєму розпорядженні уповноважену особу, відповідальну за здійснення фармаконагляду, та/або контактну особу з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та положення, підписане заявником, що він має необхідні ресурси для виконання завдань та зобов'язань щодо фармаконагляду в Україні, відповідно до законодавства;  контактні дані уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, а також адреса, де здійснюється діяльність з фармаконагляду;  місцезнаходження мастер-файла системи фармаконагляду (де зберігається мастер-файл системи фармаконагляду).</p> <p>2. Номер мастер-файла системи фармаконагляду, якщо наявний.</p>			
<p><b>Примітка.</b> Ця зміна стосується ведення мастер-файла незалежно від того, чи містять реєстраційні матеріали детальний опис системи фармаконагляду (DDPS).</p>			

<p><b>В.І.9. Зміна(и) до існуючої системи фармаконагляду, як описано у детальному описі системи фармаконагляду (DDPS)</b></p>	<p><b>Умови, які мають бути виконані</b></p>	<p><b>Документи, які мають бути надані</b></p>	<p><b>Тип зміни</b></p>
<p><b>а) зміна уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактних даних та/або процедури підтримки</b></p>	<p><b>1</b></p>	<p><b>1</b></p>	<p><b>ІА<sub>нп</sub></b></p>
<p><b>б) зміна(и) до бази даних з безпеки та/або основних контрактних домовленостей для виконання вимог з фармаконагляду та/або зміна ділянки, де здійснюється діяльність з</b></p>	<p><b>1, 2, 3</b></p>	<p><b>1</b></p>	<p><b>ІА<sub>нп</sub></b></p>

<b>фармаконагляду</b>			
<b>в) інша зміна(и) до детального опису системи фармаконагляду, що не впливає(ють) на функціонування системи фармаконагляду (наприклад зміна розташування основного місця зберігання/архіву, адміністративні зміни)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>г) зміна(и) до детального опису системи фармаконагляду після оцінки того самого детального опису системи фармаконагляду відносно іншого лікарського засобу того самого власника реєстраційного посвідчення</b>	<b>4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA<sub>III</sub></b>

#### **Умови**

1. Система фармаконагляду залишається незмінною.
2. Система бази даних була валідована (якщо необхідно).
3. Перенесення даних з інших систем баз даних було валідовано (якщо необхідно).
4. Такі самі зміни до системи фармаконагляду введені для всіх лікарських засобів того самого заявника (така сама кінцева версія опису системи фармаконагляду).

#### **Документація**

1. Остання версія детального опису системи фармаконагляду та, якщо необхідно, остання версія спеціального додатка про препарат, що повинна включати зміни уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду:
  - а) резюме нової уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду;
  - б) доказ реєстрації уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду в базі Eudravigilance (за наявності);
  - в) нове положення про власника реєстраційного посвідчення та уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або контактної особи з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, відносно їх наявності та ресурси щодо повідомлень про побічні реакції, які підписують нова уповноважена особа, відповідальна за здійснення фармаконагляду, та/або нова контактна особа з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, якщо вона відмінна від нової уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та власник реєстраційного посвідчення і відображають будь-які інші наступні зміни,

наприклад до організаційної схеми.

Якщо уповноважена особа, відповідальна за здійснення фармаконагляду, контактна особа з фармаконагляду заявника для здійснення фармаконагляду в Україні, відмінні від уповноваженої особи, відповідальної за здійснення фармаконагляду, та/або її/їх контактні дані не включені до детального опису системи фармаконагляду або детального опису системи фармаконагляду не існує, подання переглянутої версії детального опису системи фармаконагляду не вимагається та повинна подаватися лише форма заяви.

2. Посилання на заяву/процедуру та препарат, до яких була внесена(і) зміна(и).

**Примітка до пункту В.1.9.** Включає зміни в існуючу систему фармаконагляду лікарських засобів, яка ще не ввела мастер-файл системи фармаконагляду.

**Примітка до пункту В.1.9.г).** Оцінка поданого детального опису системи фармаконагляду як частини нової реєстрації/розширення/зміни може викликати зміни на вимогу національного компетентного органу у цьому детальному описі системи фармаконагляду. Якщо це відбудеться, ту саму зміну(и) можуть внести в детальний опис системи фармаконагляду до інших реєстраційних посвідчень того самого власника реєстраційного посвідчення шляхом подання (згрупованої) заяви на внесення зміни типу ІА.

<b>В.1.10. Зміна в частоті та/або датах подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>Умови</b>			
Зміна в частоті та/або датах подання регулярно оновлюваного звіту з безпеки погоджена з національним компетентним органом.			
<b>Документація</b>			
1. Посилання на погодження компетентним органом змін у частоті та/або датах подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів. 2. Переглянута частота та/або дата подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки лікарських засобів.			
<b>Примітка.</b> Ця зміна застосовується, лише якщо періодичність подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки відрізняється від періодичності подання, визначеної законодавством України.			

<b>В.1.11. Внесення або зміна(и) до зобов'язань та умов видачі реєстраційного посвідчення, включаючи План управління ризиками</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) застосування тексту, який погоджений компетентним органом</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>нп</sub></b>
<b>б) застосування змін(и), яка(і) вимагає(ють) подальшого</b>			<b>II</b>

<b>обґрунтування новими додатковим даними, які мають надаватися компетентним органом, оскільки вимагається суттєва оцінка компетентним органом*</b>			
<b>Умови</b>			
Зміна вводить дію, яка вимагається компетентним органом та не вимагає подання додаткової інформації та/або подальшої оцінки.			
<b>Документація</b>			
1. Посилання на відповідне рішення компетентного органу. 2. Оновлений відповідний розділ матеріалів реєстраційного досьє.			
<b>Примітка.</b> Ця зміна застосовується до умов та/або зобов'язань при видачі реєстраційного посвідчення, а також до Плану управління ризиками і умов та/або зобов'язань при видачі реєстраційних посвідчень за виняткових обставин.			
* Введення плану управління ризиками, що вимагається компетентним органом, завжди вимагає значної оцінки.			

<b>В.1.12. Включення або виключення чорного символу та пояснювальних положень для лікарських засобів з переліку лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА<sub>пп</sub></b>
<b>Умови</b>			
Лікарський засіб включений або виключений з переліку лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу (якщо необхідно).			
<b>Документація</b>			
1. Додайте до реєстраційної форми на внесення зміни: посилання на перелік лікарських засобів, які підлягають додатковому моніторингу. 2. Переглянута інформація про лікарський засіб.			
<b>Примітка.</b> Ця зміна застосовується у випадках, коли включення або виключення чорного символу та пояснювального положення не є частиною іншої регуляторної процедури (наприклад процедури поновлення або внесення зміни, що впливає на інформацію про препарат).			

<b>В.1.13. Інші зміни, що не ввійшли у цей розділ, які включають подання результатів досліджень до компетентного органу*</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>ІІ</b>
<b>Примітка.</b> У випадках, коли оцінка компетентним органом наданих даних потребує зміни в інструкції для медичного застосування, короткій характеристиці препарату або маркуванні, відповідна зміна в інструкції для медичного застосування, короткій характеристиці препарату або маркуванні входить у процедуру внесення зміни.			
* Ця зміна не застосовується до змін, які можуть розглядатися як тип ІВ згідно з будь-яким розділом цього додатка.			

<b>Г. ПМФ/ВАЗФ (мастер-файл на плазму/загальний файл на вакцинний антиген)</b>			
<b>Г.1. Зміна найменування та/або адреси власника ВАЗФ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>Умови</b>			
Власником ВАЗФ повинна залишатися одна й та сама юридична особа.			
<b>Документація</b>			
Офіційний документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування та/або нову адресу власника ВАЗФ.			

<b>Г.2. Зміна найменування та/або адреси власника ПМФ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>Умови</b>			
Власником ПМФ повинна залишатися одна й та сама юридична особа.			
<b>Документація</b>			
Офіційний документ відповідного компетентного уповноваженого органу, в якому зазначено нове найменування та/або нову адресу власника ПМФ.			

<b>Г.3. Зміна або передача власності на ПМФ від затвердженого власника новому власнику ПМФ (а саме іншій юридичній особі)</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
		<b>1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	<b>IA<sub>нп</sub></b>
<b>Документація</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>Документ, який містить персональні дані (найменування та адресу) затвердженого власника ПМФ, а також персональні дані особи, якій повинна бути передана власність на ПМФ, разом із запропонованою датою підписання передачі права власності обома компаніями/сторонами.</li> <li>Копія останньої сторінки сертифіката на ПМФ (сертифікат відповідності ЕМЕА).</li> <li>Обґрунтування утворення нового власника (витяг з торгового (комерційного) реєстру, його переклад на англійську та українську мови), підписане обома компаніями/сторонами.</li> <li>Підтвердження передачі правонаступнику повного комплексу документації на ПМФ з моменту його первинної оцінки, підписане обома</li> </ol>			

компаніями/сторонами.

5. Доручення, у якому зазначено контактні дані особи, відповідальної за взаємозв'язок між компетентними органами та власником ПМФ, підписане правонаступником (новим власником).

6. Лист-підтвердження про виконання всіх зобов'язань, які залишились не виконаними від попереднього власника (якщо такі є), підписаний правонаступником (новим власником).

<b>Г.4. Зміна найменування та/або адреси установи крові, включаючи центр забору крові/плазми</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1,2</b>	<b>1, 2, 3</b>	<b>ІА</b>
<b>Умови</b>			
1. Така установа крові повинна залишатися тією самою юридичною особою. 2. Така зміна повинна бути адміністративною (наприклад об'єднання, передача повноважень); зміна найменування установи крові/центру забору крові, за умови, що установи залишились тими самими.			
<b>Документація</b>			
1. Підписана заява про те, що така зміна не спричиняє зміну системи якості в межах установ крові. 2. Підписана заява про те, що перелік установ крові залишається незмінним. 3. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

<b>Г.5. Заміна або додавання нового центру забору крові/плазми, які зазначені у ПМФ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
		<b>1, 2, 3</b>	<b>ІБ</b>
<b>Документація</b>			
1. Епідеміологічні дані щодо вірусних маркерів, пов'язані з центрами забору крові/плазми, за останні 3 роки. Для нових установ 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 центр крові на цей момент працює в тих самих умовах, що зазначені у стандартному контракті, укладеному між установою крові та власником ПМФ. 3. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

<b>Г.6. Вилучення або зміна статусу (робочий/ неробочий) установи/центру, яка/який займається забором крові/плазми або аналізом зразків донорської крові та пулів плазми</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>

<b>Умови</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підстави для вилучення або зміни статусу установи не повинні бути пов'язані з питаннями належної виробничої практики.</li> <li>2. Такі установи/центри повинні дотримуватись вимог законодавства щодо перевірок у разі зміни статусу з неробочого на робочий.</li> </ol>
<b>Документація</b>
Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.

<b>Г.7. Додавання нової установи забору крові, яка не зазначена у ПМФ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>П</b>

<b>Г.8. Заміна або додавання установи, яка здійснює аналіз зразків донорської крові та/або пулів плазми, у складі установи крові, зазначеної у ПМФ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
		<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>

<b>Документація</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Заява про те, що аналіз здійснюється за тією самою стандартною операційною процедурою (СОП) та/або методами, які вже були затверджені.</li> <li>2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.</li> </ol>

<b>Г.9. Додавання нової установи, яка здійснює аналіз зразків донорської крові та/або пулів плазми, не зазначеної у ПМФ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>П</b>

<b>Г.10. Заміна або додавання нової установи або центру крові, в якій/якому здійснюється зберігання плазми</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
		<b>1, 2</b>	<b>ІБ</b>

<b>Документація</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Заява про те, що зберігання плазми здійснюється за тією самою СОП, яка вже була затверджена.</li> <li>2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.</li> </ol>

<b>Г.11. Вилучення установи або центру крові, в якій/якому здійснюється</b>	<b>Умови, які</b>	<b>Документи, які мають</b>	<b>Тип зміни</b>
---	-------------------	-----------------------------	------------------

<b>зберігання плазми</b>	<b>мають бути виконані</b>	<b>бути надані</b>	
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>
<b>Умови</b>			
Підстави для вилучення не повинні бути пов'язані з питаннями належної виробничої практики.			
<b>Документація</b>			
Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

<b>Г.12. Заміна або додавання організації, яка здійснює транспортування плазми</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
		<b>1</b>	<b>ІБ</b>
<b>Документація</b>			
Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, що містять перелік всіх установ крові, які користуються послугами цієї транспортної організації, 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>Г.13. Вилучення організації, яка здійснює транспортування плазми</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>
<b>Умови</b>			
Підстави для вилучення не повинні бути пов'язані з питаннями належної виробничої практики.			
<b>Документація</b>			
Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього.			

<b>Г.14. Додавання тестового набору, який має СЕ-маркування, для тестування окремих зразків донорської крові як нового тестового набору або заміни зазначеного у ПМФ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>ІА</b>
<b>Умови</b>			
Новий тестовий набір має СЕ-маркування.			



**Документація**

1. Перелік організацій, де проводиться тестування з використанням тестового набору.
2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи оновлену інформацію щодо тестування відповідно до Керівництва з вимог до ПМФ.

<b>Г.15. Додавання тестового набору, який не має CE-маркування, для тестування окремих зразків донорської крові як нового тестового набору або заміни зазначеного у ПМФ</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) новий тестовий набір, який не був затверджений у ПМФ для тестування окремих зразків донорської крові у будь-якій 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 організацій, де проводиться тестування з використанням тестового набору, а також перелік організацій, де цей набір буде використовуватися.
2. Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи оновлену інформацію щодо тестування відповідно до Керівництва з вимог до ПМФ.

<b>Г.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 надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>II</b>

<b>Г.17. Введення або продовження терміну інвентаризаційної процедури для зразків донорської крові</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>

**Умови**

Інвентаризаційна процедура проводиться за більш суворими вимогами (наприклад видача дозволу тільки після повторного тестування донорів).

**Документація**

Оновлені відповідні розділи ПМФ, включаючи обґрунтування щодо введення або продовження терміну інвентаризаційної процедури, установи, де застосовується процедура, а також зміни у процедурі прийняття рішень, у тому числі нові умови.

<b>Г.18. Вилучення або скорочення терміну інвентаризаційної процедури для зразків донорської крові</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
		<b>1</b>	<b>ІБ</b>
<b>Документація</b>			
Оновлені відповідні розділи ПМФ.			

<b>Г.19. Заміна або додавання контейнерів для крові (наприклад пляшки, пакети)</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) нові контейнери для крові мають СЕ-маркування</b>	<b>1, 2</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>
<b>б) нові контейнери для крові не мають СЕ-маркування</b>			<b>ІІ</b>
<b>Умови</b>			
1. Контейнер має СЕ-маркування. 2. Критерії щодо якості крові залишаються незмінними для контейнера.			
<b>Документація</b>			
Оновлені відповідні розділи ПМФ та додатки до нього, включаючи назву контейнера, найменування виробника, специфікацію розчину антикоагулянта, підтвердження СЕ-маркування, а також найменування установи крові, де використовується цей контейнер.			

<b>Г.20. Зміни у зберіганні/транспортуванні</b>	<b>Умови, які мають бути виконані</b>	<b>Документи, які мають бути надані</b>	<b>Тип зміни</b>
<b>а) умови зберігання та/або транспортування</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>
<b>б) максимальний термін зберігання для плазми</b>	<b>1, 2</b>	<b>1</b>	<b>ІА</b>
<b>Умови</b>			
1. Зміни повинні посилити умови зберігання та відповідати положенням			

монографії Європейської фармакопеї «Людська плазма для фракціонування».

2. Максимальний термін зберігання – коротший за попередній.

**Документація**

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>Г.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 надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>II</b>

<b>Г.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 надані</b>	<b>Тип зміни</b>
		<b>1</b>	<b>ІБ</b>

**Документація**

Оновлені відповідні розділи ПМФ.

<b>Г.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 надані</b>	<b>Тип зміни</b>
			<b>II</b>

{Додаток 17 в редакції Наказу Міністерства охорони здоров'я № 460 від 23.07.2015; із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}