

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау  
министрлігіПриказ Министра  
здравоохранения Республики  
Казахстан от 4 ноября 2022 года №  
ҚР ДСМ-128. Зарегистрирован в  
Министерстве юстиции  
Республики Казахстан 7 ноября  
2022 года № 30439Министерство здравоохранения Республики  
Казахстан

**О внесении изменений и дополнений в приказ  
Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года  
№ ҚР ДСМ-10 «Об утверждении правил проведения экспертизы  
лекарственных средств и медицинских изделий»**

**ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. Внести в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-10 «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 22144) следующие изменения и дополнения:

в правилах проведения экспертизы лекарственных средств, утвержденных приложением 1 к указанному приказу:

подпункт 2) пункта 35 изложить в следующей редакции:

«2) экспертизе лекарственного средства, произведенного в соответствии с GMP стран региона ICH (АйСиЭйч), в Республике Казахстан в соответствии с GMP РК и имеющего регистрационное досье в формате Общего технического документа;»;

пункты 39 и 40 изложить в следующей редакции:

«39. При невозможности проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных средств в испытательной лаборатории государственной экспертной организации, в том числе при их отнесении к категории орфанных,



QR-код содержит данные ЭЦП должностного лица РГП на ПХВ «ИЗПИ»



QR-код содержит ссылку на  
данный документ в ЭКБ НПА РК

наркотических, психотропных или предназначенных для лечения высокочрезвычайных нозологий вследствие их высокой стоимости, невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов на территорию Республики Казахстан и (или) их хранения, отсутствии специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации, а также, если нормативными документами по качеству продукции установлены испытания, связанные с большими затратами средств производителя, дороговизной образцов, с образцами, требующими особых условий транспортировки, специфического оборудования и вспомогательных средств лабораторные испытания проводятся в присутствии представителей экспертной организации в лаборатории контроля качества производителя или в контрактной лаборатории, используемой производителем.

По результатам лабораторных испытаний составляется Отчет о результатах проведения лабораторного испытания в лаборатории контроля качества производителя или в контрактной лаборатории, используемой производителем согласно приложению 13 к настоящим Правилам.

При невозможности проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных средств в лаборатории контроля качества производителя или в контрактной лаборатории, используемой производителем в связи с чрезвычайными ситуациями, возникновением и устранением последствий эпидемии, пандемии инфекционных заболеваний лабораторные испытания проводятся под наблюдением специалистов экспертной организации с использованием средств дистанционного взаимодействия, включая аудио- или видеосвязь, а также на основании документации производителя (протоколов анализа производителя).

40. При невозможности проведения лабораторных испытаний лекарственного средства по отдельным показателям, лаборатория экспертной организации признает результаты лабораторных испытаний по отдельным показателям, указанным в сертификате (протоколе) анализа производителя, за исключением биологических и иммунологических препаратов.»;

пункт 58 дополнить подпунктом 3-1) следующего содержания:

«3-1) изменения, требующие новой регистрации лекарственного препарата.»;

дополнить пунктом 63-1 следующего содержания:

«63-1. При внесении изменений, требующих новой регистрации лекарственного препарата, заявитель представляет заявление по форме согласно приложению 1 к настоящим Правилам с указанием типа процедуры «регистрация» и документы согласно приложениям 2 или 3 к настоящим Правилам, а также сведения, подтверждающие оплату заявителем на расчетный счет государственной экспертной организации суммы для проведения экспертизы при регистрации.»;

абзац первый пункта 66 изложить в следующей редакции:

«66. Экспертиза лекарственного средства при государственной регистрации, в том числе внесение изменений, требующих новой регистрации, проводится в срок, не превышающий двухсот десяти календарных дней, в том числе:»;

в приложении 1 к указанным Правилам:

строку, порядковый номер 9, изложить в следующей редакции:

«

9.	Тип лекарственного средства (заполняется для соответствующего лекарственного препарата, выбирается только один тип ЛС)	
1)	<input type="checkbox"/>	
	Оригинальный лекарственный препарат	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Однокомпонентный	Многокомпонентный
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	биологический лекарственный препарат	иммунобиологический лекарственный препарат
	<input type="checkbox"/>	
	новая активная фармацевтическая субстанция	
2)	<input type="checkbox"/>	
	Воспроизведенный лекарственный препарат	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Однокомпонентный	Многокомпонентный
	Оригинальный лекарственный препарат:	
	наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
	держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	

	Референтный лекарственный препарат для отечественного производителя, который использовался в исследованиях эквивалентности (если таковые проводились):	
	наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
	держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
	привести обоснования использования референтного препарата при его отличии от оригинального препарата	
	Примечание. Раздел необходимо заполнять для каждого лекарственного препарата, который использовался в исследованиях эквивалентности.	
3)	<input type="checkbox"/>	
	Биоаналогичный лекарственный препарат (Биоаналог)	
	Оригинальный биологический лекарственный препарат:	
	наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
	держатель регистрационного удостоверения (компания, на имя которой выдано регистрационное удостоверение), дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	
	Референтный биологический лекарственный препарат:	
	наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
	держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство, где зарегистрирован референтный лекарственный препарат	
	различия по сравнению с референтным биологическим лекарственным препаратом (если таковые имеются):	
4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Гибридный лекарственный препарат	<i>различия в исходном материале;</i>
		<input type="checkbox"/>
		<i>различия в производственном процессе;</i>
		<input type="checkbox"/>
		<i>другие показания к применению;</i>
		<input type="checkbox"/>
		<i>различия в лекарственной форме;</i>
		<input type="checkbox"/>
		<i>другая дозировка;</i>
		<input type="checkbox"/>
		<i>(количественные изменения активной фармацевтической субстанции);</i>
		<input type="checkbox"/>
		<i>другой способ введения;</i>
		<input type="checkbox"/>

		другие отличия _____
	<input type="checkbox"/>	Однокомпонентный
	<input type="checkbox"/>	Многокомпонентный
	Оригинальный лекарственный препарат:	
	наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
	держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	
	Различия по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом:	
5)	<input type="checkbox"/>	Комбинированный лекарственный препарат
		<input type="checkbox"/> изменения активной фармацевтической субстанции; <input type="checkbox"/> другая лекарственная форма; <input type="checkbox"/> другая(ие) дозировка(и) (количественные изменения активной фармацевтической субстанции); <input type="checkbox"/> другой (ие) способ(ы) введения; <input type="checkbox"/> другая фармакокинетика (включая другую биодоступность); <input type="checkbox"/> другое показание к применению; <input type="checkbox"/> другие отличия _____
	<input type="checkbox"/>	известная комбинация
	<input type="checkbox"/>	новая комбинация
	Оригинальный лекарственный препарат (в случае известной комбинации)	
	наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
	держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения, государство, где зарегистрирован оригинальный лекарственный препарат	
6)	<input type="checkbox"/>	

	Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением	
	наименование лекарственного препарата, дозировка, лекарственная форма	
	держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации, номер регистрационного удостоверения.	
7)	<input type="checkbox"/>	
	Радиофармацевтический лекарственный препарат	
	<input type="checkbox"/>	
	радиофармацевтический набор	
	<input type="checkbox"/>	
	прекурсор радионуклида	
	источник радионуклида (первичный и вторичный) (при наличии)	
	Генератор	
8)	<input type="checkbox"/>	
	Гомеопатический лекарственный препарат	
	<input type="checkbox"/>	
	новый гомеопатический препарат	
9)	<input type="checkbox"/>	
	Растительный лекарственный препарат	
	биномиальное научное название растения (род, вид, разновидность)	<input type="checkbox"/>
		гомеопатический препарат, включенный в фармакопеи и монографии
	источник происхождения сырья (лабораторный код)	
	части производящего растения	
	название (определение) субстанции растительного происхождения и другие названия (синонимы, указанные в Фармакопеях)	
10)	<input type="checkbox"/>	
	Орфанный лекарственный препарат	
	Присвоен ли лекарственному препарату статус орфанного лекарственного препарата в Республике Казахстан	
	<input type="checkbox"/> <i>Нет</i>	
	<input type="checkbox"/> <i>В процессе рассмотрения</i>	
	<input type="checkbox"/> <i>Да</i>	
	Дата	
	номер регистрационного удостоверения орфанного лекарственного препарата	
	Отказано в присвоении статуса орфанного лекарственного препарата	

	Дата	
	Номер решения	
	Заявление на присвоение статуса отозвано: дата	
11)	<input type="checkbox"/>	Трансфер Наименование, адрес производственной площадки передающей стороны
12)	<input type="checkbox"/>	Активная фармацевтическая субстанция, произведенная не в условиях GMP или лекарственное растительное сырье
13)	<input type="checkbox"/>	Преквалификация ВОЗ

»;

в приложении 4 к указанным Правилам:

пункт 2 изложить в следующей редакции:

«2. Воспроизведенный лекарственный препарат

Для воспроизведенных лекарственных препаратов данные фармацевтической разработки представляются в сравнении с оригинальным или референтным препаратом.

Для доказательства эквивалентности генерика с оригинальным (референтным) препаратом в Модуле 5 формата ОТД или части IV Перечня документов, предоставляемых для экспертизы производителями Республики Казахстан (далее – Перечень) в регистрационном досье генерика предоставляются результаты исследований в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 85.»;

подпункт 5) пункта 5 изложить в следующей редакции:

«5) полное описание и пакет данных по производственному процессу, начиная с разработки векторов экспрессии и банков клеток, культуры (брожения) клеток, сбора, очистки, реакций модификации, наполнения контейнеров для готовой лекарственной формы;»;

подпункт 6) пункта 7 изложить в следующей редакции:

«б) периодически обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за последние 5 лет с момента регистрации в стране производителя до подачи заявления зарубежными производителями.

При отсутствии опыта применения в стране производителя за 5 лет с момента регистрации, предоставляется периодически обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за фактическое время присутствия на рынке в соответствии с требованиями надлежащей практики фармаконадзора (GVP).»;

пункт 12 изложить в следующей редакции:

«12. Орфанные лекарственные препараты

При экспертизе орфанных препаратов положительное заключение о безопасности выдается под обязательство заявителя на условиях:

- 1) выполнения в определенные сроки определенной программы исследований, результаты которых будут являться основанием для переоценки соотношения «польза-риск»;
- 2) применения лекарственного препарата под строгим наблюдением врача;
- 3) немедленного уведомления государственного органа о любых нежелательных реакциях, возникших при применении орфанного препарата, и принятых мерах в соответствии с правилами проведения фармаконадзора и мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий, утвержденными приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-320/2020 «Об утверждении правил проведения фармаконадзора и мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий» (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 21896).

Экспертная организация согласовывает программу исследований, обязательную к проведению после получения регистрации, разработанную и предоставляемую заявителем на экспертизу согласно подпункту 1) настоящего пункта.

В период выполнения поставленных условий экспертная организация предоставляет в государственный орган информацию, получаемую от заявителя о проведении определенной программы исследований для ежегодной переоценки



соотношения «польза-риск» для зарегистрированного орфанного препарата. Инструкция по медицинскому применению и другая медицинская информация о зарегистрированном таким образом орфанном препарате содержит указания о недостаточности данных.»;

пункт 17 изложить в следующей редакции:

«17. Ускоренная экспертиза лекарственного средства

При проведении ускоренной экспертизы не снижаются требования к безопасности, качеству и эффективности лекарственных средств.

1) Ускоренная экспертиза лекарственных средств осуществляется по решению уполномоченного органа и проводится в случаях:

предназначения лекарственных средств для профилактики, лечения, диагностики редких заболеваний;

предотвращения чрезвычайных ситуаций, возникновения и устранения последствий эпидемии, пандемии инфекционных заболеваний (лекарственные препараты этиопатогенетической терапии, применяемые в экстренных ситуациях в ответ на угрозы здоровью населения (пандемии) и включенные в клинические протоколы лечения;

угрозы риска дефектуры лекарственного препарата на рынке Республики Казахстан в связи с геополитической ситуацией, военными действиями в мире;

предназначения лекарственного препарата, иностранного производителя, для трансфера технологий на производственную площадку на территории Республики Казахстан.

2) Экспертиза лекарственных средств, участвующих в процедуре совместной преквалификации ВОЗ, осуществляется в соответствии с приложением 8 Серии Технических докладов ВОЗ, № 996, 2016 г. «Процедура совместной регистрации между группой по предварительной оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и национальными органами регулирования для оценки и ускоренной национальной регистрации фармацевтических продуктов и вакцин, прошедших предварительную квалификацию ВОЗ».

Настоящее приложение распространяется также на лекарственные средства, находящиеся на этапе экспертных работ до вступления в силу настоящих Правил.»;

в приложении 9 к указанным Правилам:

строку, порядковый номер 26, изложить в следующей редакции:

«

26	Фиксированные комбинации нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с атропиноподобными лекарственными средствами (спазмолитиками)
----	--

»;

строку, порядковый номер 27, исключить;

в приложении 10 к указанным Правилам:

строку, порядковый номер 7, изложить в следующей редакции:

«

7.	Лекарственный препарат является	<input type="checkbox"/> Оригинальный лекарственный препарат <input type="checkbox"/> Воспроизведенный лекарственный препарат <input type="checkbox"/> <i>Гибридный лекарственный препарат</i> <input type="checkbox"/> <i>Биологический лекарственный препарат</i> <input type="checkbox"/> <i>Иммунобиологический лекарственный препарат</i> <input type="checkbox"/> <i>Биоподобный лекарственный препарат (Биосимиляр)</i> <input type="checkbox"/> <i>Комбинированный лекарственный препарат</i> <input type="checkbox"/> <i>Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением</i> <input type="checkbox"/> <i>Радиофармацевтический лекарственный препарат или прекурсор</i> <input type="checkbox"/> <i>Гомеопатический лекарственный препарат</i> <input type="checkbox"/> <i>Растительный лекарственный препарат</i> <input type="checkbox"/> <i>Орфанный лекарственный препарат</i>
----	---------------------------------	--

	<input type="checkbox"/> <i>Активная фармацевтическая субстанция, произведенная не в условиях GMP</i>
	<input type="checkbox"/> Лекарственное природное сырье (не фармакопейное)
	<input type="checkbox"/> Преквалификация ВОЗ
	<input type="checkbox"/> Трансфер

»;

в приложении 11 к указанным Правилам:

строку, порядковый номер 7, изложить в следующей редакции:

«

7.	Лекарственный препарат	<input type="checkbox"/> <i>Оригинальный лекарственный препарат</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Воспроизведенный лекарственный препарат</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Гибридный лекарственный препарат</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Биологический лекарственный препарат</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Иммунобиологический лекарственный препарат</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Биоподобный лекарственный препарат (Биосимилар)</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Комбинированный лекарственный препарат</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Радиофармацевтический лекарственный препарат или прекурсор</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Гомеопатический лекарственный препарат</i>
		<input type="checkbox"/> <i>Растительный лекарственный препарат</i>
		<input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>	Орфанный лекарственный препарат
<input type="checkbox"/>	Активная фармацевтическая субстанция, произведенная не в условиях GMP
<input type="checkbox"/>	Лекарственное природное сырье (не фармакопейное)

»;

приложение 18 к указанным Правилам изложить в новой редакции согласно приложению к настоящему приказу;

в правилах проведения экспертизы медицинских изделий, утвержденных приложением 2 к указанному приказу:

пункт 32 изложить в следующей редакции:

«32. При невозможности проведения лабораторных испытаний медицинского изделия по отдельным показателям, экспертная организация признает результаты лабораторных испытаний по отдельным показателям, указанным в сертификате (протоколе) анализа производителя.»;

дополнить пунктом 32-1 следующего содержания:

«32-1. При экспертизе медицинских изделий, произведенных на основе трансфера технологий лабораторные испытания проводятся дистанционно с подтверждением геолокации и с участием представителей экспертной организации в лаборатории контроля качества производителя или в контрактной лаборатории, используемой производителем.

По результатам лабораторных испытаний составляется отчет (протокол) о результатах проведения лабораторного испытания в лаборатории контроля качества производителя или в контрактной лаборатории, используемой производителем согласно приложению 11 к настоящим Правилам. Результаты полученных испытаний отправляются в экспертную организацию с переводом на казахский и русский языки.»;

пункт 51 изложить в следующей редакции:

«51. При экспертизе медицинских изделий, производимых производителями Республики Казахстан на основе трансфера технологий путем организации локального производства на основе передачи, внедрения (применения), адаптации существующих технологий (результатов научных исследований, новых

разработок), осуществляемых от передающей стороны к принимающей стороне для производства медицинских изделий, к регистрационному досье дополнительно представляются следующие документы:

1) выписка из договора или соглашения между отечественным производителем и зарубежным производителем о переносе производственных и технологических процессов с правом передачи технической документации в рамках трансфера технологий и плана трансфера технологий;

2) результаты проведенного трансфера технологий, включающего описание этапов, перечень необходимого производственного оборудования; общие схемы технологии производства и методик контроля качества;

3) протокол тестового запуска оборудования принимающей и дающей стороны;

4) по экологической безопасности (вопросы охраны здоровья и окружающей среды);

5) перечень наименований документов по технологии производства, стандартным операционным процедурам, руководство по качеству;

6) отчеты клинических и доклинических исследований медицинских изделий; клинико-лабораторных испытаний передающей стороны;

7) отчеты испытаний передающей стороны с аутентичным переводом на русский язык результатов и выводов испытаний (испытаний с целью оценки биологического действия медицинских изделий, технических испытаний, об исследованиях стабильности, обосновывающий срок хранения медицинского изделия, отчет или данные испытаний на специфичность и аналитическую чувствительность медицинского изделия для *in vitro* (IVD) диагностики).

При полном трансфере технологий локальный производитель обеспечивает полное соответствие условий производства и системы обеспечения качества на производственной площадке в Республике Казахстан условиям производства и системе обеспечения качества производственной площадки вне Казахстана.».

2. Комитету медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан в установленном законодательством Республики Казахстан порядке обеспечить:

- 1) государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;
- 2) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения Республики Казахстан после его официального опубликования;
- 3) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан представление в Юридический департамент Министерства здравоохранения Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1) и 2) настоящего пункта.
3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на курирующего вице-министра здравоохранения Республики Казахстан.
4. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

**Министр здравоохранения Республики Казахстан**

**А. Финият**

«СОГЛАСОВАН»

Министерство цифрового развития,  
инноваций и аэрокосмической  
промышленности Республики Казахстан

Приложение к приказу  
Министр здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 4 ноября 2022 года  
№ ҚР ДСМ-128

Приложение 18  
к правилам проведения экспертизы  
лекарственных средств

**Перечень изменений, вносимых в регистрационное досье лекарственного средства**

**А. Административные изменения**

А.1 Изменение названия и (или) адреса держателя регистрационного удостоверения	Усло- вия	До- ку- мен- ты и дан- ные	Про- це- дура
а) Держатель регистрационного удостоверения не меняется	1	1, 2	IA
б) Смена держателя регистрационного удостоверения		2, 3, 4	IB
<p>Условия</p> <p>1. Держателем регистрационного удостоверения является юридическое лицо.</p> <p>Документация</p> <p>1. Документ от соответствующего уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название или адрес.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка).</p> <p>3. Краткая характеристика системы фармаконадзора от нового держателя регистрационного удостоверения (далее – ДРУ) включают следующие элементы:</p> <p>информация о том, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении ответственное лицо за глобальный фармаконадзор;</p> <p>контактные данные ответственного лица за глобальный фармаконадзор;</p> <p>декларация, подписанная держателем регистрационного удостоверения о том, что он имеет систему фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по пострегистрационному контролю безопасности лекарственных средств;</p> <p>ссылка на место (адрес), где хранится мастер-файл системы фармаконадзора.</p> <p>4. Договорные взаимоотношения между производителем и ДРУ на право осуществления деятельности по фармаконадзору.</p>			
А. 2 Изменение (торгового) наименования лекарственного препарата	Усло- вия	До- ку- мен- ты и	Про- це- дура

		дан- ные	
а) Лекарственные препараты	1	1, 2, 3, 4, 5	ІВ
<p>Условия</p> <p>1 Избегать путаницы с названиями существующих медицинских препаратов или же с Международным непатентованным наименованием (далее – МНН), если же наименование общепринятое, изменение произведено в следующем порядке: от общепринятого названия к фармакопейному или к МНН</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Мотивированное обоснование необходимости изменения названия препарата.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка).</p> <p>3. Копия документа, выданного компетентными органами страны-производителя, который удостоверяет изменение его названия.</p> <p>4. Подписанная декларация о том, что место, способ, состав, нормативный документ, регламентирующий качество препарата остались без изменения.</p> <p>5. Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС.</p>			
А. 3 Изменение наименования активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества	Усло- вия	До- ку- мен- ты и дан- ные	Про- це- дура
	1	1, 2	ІА
<p>Условия</p> <p>1. Фармацевтическая субстанция (вспомогательное вещество) не изменяется.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Свидетельство Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) об утверждении или копия перечня Международного непатентованного наименования. Если применимо, подтверждение того, что изменение соответствует Государственной Фармакопее Республики Казахстан. Декларация, что наименование растительных лекарственных препаратов растительного происхождения соответствует документам Республики Казахстан.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
А. 4 Изменение названия и (или) адреса: производителя (включая, если применимо, площадок по контролю качества), или держателя мастер- файла активной фармацевтической субстанции (далее – МФАФС), или поставщика активной фармацевтической субстанции, исходных материалов, реактивов или промежуточных продуктов, используемых в производстве активной фармацевтической субстанции (если указано в техническом досье), если в регистрационном досье отсутствуют сертификаты соответствия Ph. Eug., или производителя нового вспомогательного вещества (если указано в техническом досье)	Усло- вия	До- ку- мен- ты и дан- ные	Про- це- дура
	1	1, 2, 3	ІА
<p>Условия</p> <p>1. Производственная площадка и ни одна из производственных операций не изменяется.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Официальный документ от уполномоченного органа (например, налогового органа), в котором указано новое название и (или) адрес.</p> <p>2. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу (разделам) досье.</p> <p>3. При изменении названия держателя МФАФС — обновленное разрешение на доступ.</p>			



А. 5 Изменение названия и (или) адреса производителя лекарственного препарата, включая выпускающие площадки и площадки по контролю качества		Усло- вия	До- ку- мен- ты и дан- ные	Про- це- дура
а) Действия, за которые отвечает производитель (импортер), включают выпуск серий		1	1, 2, 3	IA
б) Действия, за которые отвечает производитель (импортер), не включают выпуск серий		1	1, 2, 3	IA
Условия				
1. Нет изменения в производственном процессе, фактическом месте расположения площадки, в нормативном документе по контролю качества и безопасности лекарственного средства.				
Документация				
1. Копия исправленного разрешения на производство (при наличии) или официальный документ от соответствующего уполномоченного органа, в котором упоминается новое название и (или) адрес.				
2. Если применимо, поправка к соответствующему (соответствующим) разделу (разделам) досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате.				
3. Обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка.				
А. 6	Изменение кода анатомо-терапевтической-химической (далее - АТХ) классификации	Усло- вия	Тре- буе- мая до- ку- мен- та- ция	Вид про- це- ду- ры
		1	1, 2	IA
Условия				
1. Изменение вследствие утверждения или изменения ВОЗ кода АТХ.				
Документация				
1. Свидетельство ВОЗ об утверждении или копия перечня кодов АТХ.				
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата).				
А. 7	Исключение производственной площадки (в том числе для активной фармацевтической субстанции, промежуточных продуктов, лекарственного препарата, упаковщика, производителя, ответственного за выпуск серии, контроля качества серий или поставщика исходного материала, реактива или вспомогательного вещества (если указаны в досье))	Усло- вия	Тре- буе- мая до- ку- мен- та- ция	Вид про- це- ду- ры
		1, 2	1, 2	IA
Условия				
1. Остается не менее одной ранее одобренной производственной площадки (производителя), осуществляющих те же функции, что и подлежащие исключению. Если применимо, в Республике Казахстан остается, по меньшей мере, один производитель, отвечающий за выпуск серий, способный сертифицировать испытание продукта в целях выпуска серий в Республике Казахстан.				
2. Исключение не является следствием критических недостатков производства.				
Документация				

<p>1. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить «текущих» и «предлагаемых» производителей, перечисленных в заявлении о регистрации.</p> <p>2. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу (разделам) досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате.</p>			
<p>А. 8 Изменения даты аудита для верификации соответствия производителя активной фармацевтической субстанции правилам надлежащей производственной практики</p>	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	-	1	IA
<p>Документация</p> <p>1. Письменное подтверждение производителя лекарственного препарата, содержащее указание о верификации соответствия производителя активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики Республики Казахстан.</p>			

## Б. Изменения качества

### Б.І Активная фармацевтическая субстанция

#### Б.І. а) Производство

Б.І.а.1 Изменение производителя исходного материала (реактива) промежуточного продукта, используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопии.	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Предлагаемый производитель принадлежит к той же фармацевтической группе, что и одобренный производитель	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,	IA
б) Внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, обоснованной МФАФС	-	-	II
в) Предлагаемый производитель использует резко отличающийся способ синтеза или условия производства, которые меняют важные показатели качества активной фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность	-	-	II
г) Новый производитель материала, требующего оценки вирусной безопасности и (или) риска Трансмиссивной губчатой энцефалопатии (далее – ТГЭ)	-	-	II
д) Изменение затрагивает биологическую активную фармацевтическую субстанцию или исходный материал (реактив) промежуточный продукт, использующийся в производстве биологического (иммунологического) лекарственного препарата	-	-	II
е) Изменение порядка контроля качества активной фармацевтической субстанции: смена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль (испытание) серий	2, 4	1, 5	IA
ж) Внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей МФАФС и требующей суще-	-	-	II

стенного обновления соответствующего раздела досье по активной фармацевтической субстанции			
з) Включение альтернативной площадки по стерилизации активной фармацевтической субстанции с использованием метода Государственной Фармакопеи Республики Казахстан	-	1, 2, 4, 5, 8	IV
и) Внесение новой площадки по микронизации	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
к) Изменения соглашений по испытаниям по контролю качества биологической активной фармацевтической субстанции: замена или включение площадки, на которой осуществляется контроль (испытания) серий, включая биологический (иммунологический) (иммуно-химический) метод	-	-	II
л) Новая площадка по хранению главного банка клеток и (или) рабочих банков клеток	-	1, 5	IV
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Спецификации исходных материалов и реактивов (включая внутрипроизводственные контроли, методы анализа всех материалов) идентичны ранее одобренным. Спецификации (включая внутрипроизводственный контроль, методы анализа всех материалов), способы приготовления (включая размер серии) и подробный способ синтеза промежуточных продуктов и активных фармацевтических субстанций идентичны ранее одобренным.</li> <li>2. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической (иммунологической) или стерильной.</li> <li>3. Если в процессе производства используются материалы человеческого или животного происхождения, производитель не использует нового поставщика, в отношении которого требуется оценка вирусной безопасности и соответствие Государственной Фармакопее Республики Казахстан по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.</li> <li>4. Трансфер технологий со старой на новую площадку произведен успешно.</li> <li>5. Спецификация на размер частиц активной фармацевтической субстанции и соответствующий аналитический метод не изменяются.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Если применимо, поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</li> <li>2. Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что процедуры контроля качества способа синтеза (или для растительных лекарственных препаратов (соответственно): метода приготовления, географического источника, производства растительной фармацевтической субстанции и процесса производства) и спецификации активной фармацевтической субстанции и исходного материала (реактива) промежуточного продукта в процессе производства активной фармацевтической субстанции (если применимо) не отличаются от ранее одобренных.</li> <li>3. Либо сертификат соответствия Европейской Фармакопее по ТГЭ для любого нового источника материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ТГЭ, ранее исследовался уполномоченным органом; и было подтверждено его соответствие Государственной Фармакопее Республики Казахстан по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения. Необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных, его использование и приемлемость в прошлом.</li> <li>4. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных) активной фармацевтической субстанции от текущих и предлагаемых производителей (площадок).</li> <li>5. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить «текущих» и «предлагаемых» производителей, как указано в разделе 2.5 формы заявления.</li> <li>6. Если активная фармацевтическая субстанция используется в качестве исходного материала, декларация квалифицированного лица каждого держателя лицензии на производство, указанного в заявлении, и квалифицированного лица каждого держателя лицензии на производство, указанного в заявлении в качестве ответственного за выпуск серий. В декларациях необходимо указать, что производитель(производители) активной фармацевтической субстанции, указанный (указанные) в заявлении, осуществляют (осуществляют) свою деятельность в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Республики Казахстан в отношении исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.П.б.1).</li> </ol>			

7. Гарантийное письмо (при необходимости) производителя активной фармацевтической субстанции оповещать держателя регистрационного удостоверения о любых изменениях процесса производства, спецификаций и аналитических методик активной фармацевтической субстанции.

8. Подтверждение того, что предлагаемая площадка должным образом лицензирована в отношении рассматриваемой лекарственной формы, лекарственного препарата или производственной операции.

Б.І.а.2 Изменения процесса производства активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Несущественное изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	ІА
б) Значительное изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции, которое оказывает существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата	-	-	ІІ
в) Изменение затрагивает биологическую (иммунологическую) субстанцию или использование другого вещества, полученного путем химического синтеза, при производстве биологического (иммунологического) лекарственного препарата, которое оказывает существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата и не связано с протоколом	-	-	ІІ
г) Изменение затрагивает растительный лекарственный препарат, а именно: географический источник, способ производства или приготовления	-	-	ІІ
д) Несущественное изменение закрытой части МФАФС	-	1, 2, 3, 4	ІВ

#### Условия

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

#### Документация

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

#### Примечание

к Б.І.а.2.б) Под значительными изменениями активных фармацевтических субстанций, полученных путем химического синтеза, подразумеваются изменения способа синтеза или условий производства, которые способны изменить важные показатели качества активной фармацевтической субстанции, такие как качественный и (или) количественный профиль примесей, требую-

	щій кваліфікації, или фізико-хімічні властивості, впливаючі на біодоступність.		
Б.І.а.3 Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта, используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Увеличение размера серии вплоть до 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 5	ІА
б) 10-кратное разукрупнение	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	ІА
в) Изменение требует анализа сопоставимости биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции	-	-	ІІ
г) Увеличение размера серии более 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером	-	1, 2, 3, 4	ІВ
д) Увеличение (уменьшение) масштаба производства биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции без изменения процесса производства (например, дублирование линии)	-	1, 2, 3, 4	ІВ
<p><b>Условия</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые для укрупнения или разукрупнения, например, использование оборудование другого размера.</li> <li>Необходимо представить результаты испытаний согласно спецификациям не менее двух серий предлагаемого размера серии.</li> <li>Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) лекарственным препаратом.</li> <li>Изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса.</li> <li>В непредвиденных ситуациях, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности изменение не осуществляется.</li> <li>Спецификации активной фармацевтической субстанции (промежуточных) продуктов не изменяются.</li> <li>Активная фармацевтическая субстанция не является стерильной.</li> <li>Размер серии находится в пределах 10-кратного диапазона размера серии, предусмотренного при регистрации или после последующего изменения, не являвшегося изменением ІА типа.</li> </ol>			
<p><b>Документация</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему (соответствующим) разделу (разделам) досье.</li> <li>Номера серий испытанных серий имеют предлагаемый размер серии.</li> <li>Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, одной промышленной серии активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта соответственно, произведенной в утвержденном и предлагаемом размере. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; держатель сообщает, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.</li> <li>Копии одобренных спецификаций активной фармацевтической субстанции (и промежуточных продуктов, если применимо).</li> <li>Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, что все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые для укрупнения или разукрупнения, например, использование оборудование другого размера; изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса; изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности; спецификации активной фармацевтической субстанции (промежуточных продуктов) не изменяются.</li> </ol>			
Б.І.а.4 Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, использующихся при производстве активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Ужесточение внутрипроизводственных критериев приемлемости	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) Добавление новых внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	ІА
	1, 2, 7	1, 2, 5	ІА

в) Исключение незначимого внутрипроизводственного испытания			
г) Расширение одобренных внутрипроизводственных критериев приемлемости, которые существенно влияют на совокупное качество активное фармацевтической субстанции			II
д) Исключение внутрипроизводственного испытания, которое существенно повлияет на совокупное качество активной фармацевтической субстанции			II
е) Добавление или замена внутрипроизводственного испытания из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 6	IV
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации или внесения изменений II типа).</li> <li>Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая неквалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.</li> <li>Любое изменение укладываются в диапазон действующих одобренных критериев приемлемости.</li> <li>Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</li> <li>Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> <li>Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим) (иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармацевтических микробиологических методов).</li> <li>Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любой запрос на изменение частоты испытаний.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему (соответствующим) разделу (разделам) досье.</li> <li>Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний.</li> <li>Подробное описание нового нефармакопейной аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).</li> <li>Данные анализа двух промышленных серий (для биологических активных фармацевтических субстанций, в отсутствие конкретных обоснований, — три промышленных серии) активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.</li> <li>Обоснование (оценка) рисков со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственные параметры являются незначимыми или устаревшими.</li> <li>Обоснование со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно новых внутрипроизводственных испытаний и пределов.</li> </ol>			
Б.І.а.5 Изменение активной фармацевтической субстанции вакцины	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) замена или добавление нового серотипа, штамма, антигена или кодирующей последовательности или комбинация серотипов, штаммов, антигенов или кодирующих последовательностей			II
<p>Документация необходимая для проведения экспертизы модифицированных вакцин:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Сопроводительное письмо с мотивирующим обоснованием;</li> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу (разделам) досье.</li> <li>Актуализированные документы по качеству:</li> </ol> <p>По активной фармацевтической субстанции:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>общая информация активного вещества: название, структура, общие свойства;</li> </ol>			

- 2) производитель, описание производственного процесса и его контроль;
  - 3) контроль исходных материалов;
  - 4) контроль критических этапов и промежуточной продукции;
  - 5) валидация процесса и (или) его оценка;
  - 6) разработка производственного процесса;
  - 7) доказательство структуры и характеристики;
  - 8) примеси;
  - 9) спецификация качества;
  - 10) аналитические методики;
  - 11) валидация аналитических методик;
  - 12) документ, подтверждающий качество активного вещества трех серий (сертификат анализа субстанции от производителя, протокол анализа, аналитический паспорт);
  - 13) обоснование спецификации;
  - 14) стандартные образцы или вещества;
  - 15) система упаковка (укупорка);
  - 16) резюме относительно стабильности и выводы;
  - 17) Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности;
  - 18) данные о стабильности.
- По готовому препарату:
- 1) документ, подтверждающий качество готового продукта трех серий (сертификат анализа, протокол анализа), одна серия которого совпадает с серией образца лекарственного средства, поданного на регистрацию;
  - 2) документ о прионовой безопасности на вещества животного происхождения от производителя (поставщика);
  - 3) качественный и количественный состав лекарственного препарата (активные, вспомогательные вещества);
  - 4) документ, подтверждающий качество упаковочного и укупорочного материалов готового продукта;
  - 5) фармацевтическая разработка (описание аФС, вспомогательных веществ, разработка лекарственного препарата, разработка производственного процесса, совместимость компонентов, излишки, стабильность, микробиологическая чистота);
  - 6) производственная формула;
  - 7) описание технологии производства;
  - 8) контроль в процессе производства (операционный контроль);
  - 9) методы контроля исходных материалов;
  - 10) сертификаты качества на вспомогательные вещества;
  - 11) методы контроля качества промежуточных продуктов (при необходимости);
  - 12) нормативный документ производителя по контролю качества и безопасности лекарственного средства в электронном виде в формате .docx;
  - 13) валидация методик испытаний лекарственного препарата;
  - 14) результаты испытания стабильности сроком не менее чем 1 месяц не менее на трех опытно-промышленных сериях с гарантийным обязательством о предоставлении результатов исследований стабильности, проведенных через 3 (три) и 6 (шесть) месяцев на 3 (три) последовательных промышленных сериях после завершения исследований стабильности;
  - 15) дополнительная информация, подтверждающая качество (при необходимости).



4. Гарантийное письмо держателя временного регистрационного удостоверения (в произвольной форме) о проведении клинические исследования иммуногенности вариантной вакцины, после получения временной регистрации.

Данные об иммуногенности моновалентной и поливалентной вариантной вакцины против вариантного штамма (штаммов) оцениваются на основании представленных данных:

клинического исследования иммуногенности при первичной вакцинации вариантной вакциной. Рекомендуется провести, как минимум, одно испытание на субъектах, ранее не вакцинированных и без признаков предшествующей инфекции;

клинического исследования иммуногенности при вакцинации вариантной вакциной (однократное дозирование) субъектов, ранее получивших первичную вакцинацию родительской (исходной) вакциной;

о титрах нейтрализующих антител, измеренных по отношению к соответствующему штамму (штаммам) вакцины, то есть в родительской группе вакцины против родительского штамма и в вариантной группе против вариантного штамма (штаммов);

нижняя граница 95% доверительного интервала разницы в уровнях сероконверсии для вакцины с вариантным штаммом по сравнению с родительским штаммом не превышает -10%; сероконверсия определяется как четырехкратное увеличение титра от состояния до вакцинации к состоянию поствакцинации;

для модифицированной вакцины (измененный вариант (штамм), использованный в инактивированных вакцинах или измененный вариант белка, мРНК или иной субъединицы) предоставляются доказательства, что вариантные вакцины производятся тем же производителем с использованием того же процесса, что и оригинальные вакцины, клиническая эффективность которой была продемонстрирована;

по подробному описанию собственно использованного штамма или белка, мРНК или иной субъединицы, с фиксацией отличий от исходного варианта (сравнительная характеристика штаммов или субъединиц);

о безопасности, собранных в ходе испытаний иммуногенности вариантной вакцины.

Документация представляется с учетом руководства ВОЗ.

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

Б.І.б.1 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости активной фармацевтической субстанции, исходного материала (промежуточного продукта) реактива, используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации лекарственных препаратов, подлежащих выпуску серий официальным контрольным органом	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
в) Добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытания	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	ІА
г) Исключение незначительного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2, 8	1, 2, 6	ІА
д) Исключение параметра спецификации, который существенно повлияет на совокупное качество активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата			ІІ
е) Изменение, выходящее за одобренный диапазон критериев приемлемости спецификаций активной фармацевтической субстанции			ІІ
ж) Расширение одобренных критериев приемлемости спецификации на исходные материалы (промежуточные продукты), которые существенно влияют на совокупное качество активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата			ІІ
з) Добавление или замена (исключая биологическую и иммунологическую субстанцию) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытания из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 5, 7	ІВ
и) Если на активную фармацевтическую субстанцию отсутствует статья Государственной Фармакопее Республики Казахстан, изменение собственных данных спецификации на данные неофициальной фармакопее или фармакопее третьей страны		1, 2, 3, 4, 5, 7	ІВ



<p><b>Условия</b></p> <p>1. Изменение не является следствием любого обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).</p> <p>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.</p> <p>3. Любое изменение укладываются в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</p> <p>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</p> <p>5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</p> <p>6. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим) (иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).</p> <p>7. Изменение любого материала не затрагивает генотоксичную примесь. Если вовлечена активная фармацевтическая субстанция, за исключением остаточных растворителей, которые соответствуют пределам соответствующей статье Государственной Фармакопее Республики Казахстан, контроль любой новой примеси соответствуют Государственной Фармакопее Республики Казахстан.</p> <p>8. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любой запрос на пропуск испытания.</p>			
<p><b>Документация</b></p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p> <p>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.</p> <p>3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).</p> <p>4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие обоснования обратного для биологических активной фармацевтической субстанции – три серии) соответствующей активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.</p> <p>5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, содержащего активную фармацевтическую субстанцию, по меньшей мере, из опытно-промышленной серии, соответствующую действующим и предлагаемым спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной распадаемости.</p> <p>6. Обоснование (оценка) рисков со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.</p> <p>7. Обоснование со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно новых параметров спецификации и критериев приемлемости.</p>			
<p>Б.1.б.2 Изменение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта) реактива, используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции</p>	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
<p>а) Незначимые изменения одобренной аналитической методики</p>	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
<p>б) Исключение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта) реактива, если альтернативная ей аналитическая методика уже одобрена</p>	7	1	IA
<p>в) Прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление) реактива, которая не оказывает значимого влияния на совокупное качество активной фармацевтической субстанции</p>	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
<p>г) Существенное изменение или замена биологического (иммунологического) (иммунохимического) метода испытания или метода, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции</p>			II
		1, 2	IB

д) Прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) активной фармацевтической субстанции или исходного материала (промежуточного продукта)			
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проведена необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.</li> <li>2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неклассифицированные примеси не обнаружены.</li> <li>3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).</li> <li>4. Метод испытания не является биологическим (иммунологическим) (иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).</li> <li>5. Ни один новый метод испытания не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.</li> <li>6. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической (иммунологической).</li> <li>7. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика не была включена посредством IA-уведомления.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).</li> <li>2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.</li> </ol>			

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

Б.І.в.1 Изменение первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Качественный и (или) количественный состав	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
б) Качественный и (или) количественный состав для стерильных или незамороженных биологических (иммунологических) активных фармацевтических субстанций			II
в) Жидкие активные фармацевтические субстанции (нестерильные)		1, 2, 3, 5, 6	IB
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. По соответствующим свойствам предлагаемый упаковочный материал, по меньшей мере, соответствует к эквивалентным одобренному.</li> <li>2. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с установленными требованиями и заявителем на момент введения изменений проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности. Однако, если предлагаемая упаковка более устойчива по сравнению с зарегистрированной, то трехмесячные данные по стабильности не требуются. По завершении таких исследований, если результаты не укладываются в спецификации или потенциально не укладываются в спецификации на конец срока годности (периода) повторного испытания, их необходимо немедленно представить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</li> <li>3. Исключая стерильные, жидкие и биологические (иммунологические) активные фармацевтические субстанции.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</li> <li>2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> влаги), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям о пластических материалах и объектах, контактирующих с пищевыми продуктами.</li> </ol>			

3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты лекарственного препарата не переходят в упаковку), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям о пластических материалах и объектах, контактирующих с пищевыми продуктами.

4. Декларация держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС, что требуемые исследования стабильности начаты в соответствии с установленными требованиями (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в его распоряжении находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности (периода) повторного испытания, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

5. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с установленными требованиями, по значимым параметрам стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее трех месяцев, и подтверждение того, что указанные исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности (периода) повторного испытания, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

6. Сравнение действующих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).

Б.І.в. 2 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) Добавление в спецификацию нового параметра и соответствующему ему метода испытаний	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	ІА
в) Исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 5	ІА
г) Добавление или замена параметра спецификации из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 6	ІВ
<p><b>Условия</b></p> <p>1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесения изменений II типа), если только оно ранее не рассмотрено и одобрено в качестве меры последующего наблюдения.</p> <p>2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства упаковочного материала или при хранении активной фармацевтической субстанции.</p> <p>3. Любое изменение укладываются в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</p> <p>4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</p> <p>5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</p>			
<p><b>Документация</b></p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p> <p>2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.</p> <p>3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).</p> <p>4. Данные анализа двух серий упаковочного материала по всем параметрам спецификации.</p> <p>5. Обоснование (оценка) рисков со стороны держателя регистрационного удостоверения или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственный параметр является незначимым или устаревшим.</p> <p>6. Обоснование со стороны держателя РУ или держателя МФАФС соответственно нового параметра спецификации и критериев приемлемости.</p>			
Б.І.в. 3 Изменение аналитической методики испытания первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	

			Вид процедуры
а) Незначительные изменения утвержденной аналитической методики	1, 2, 3	1, 2	IA
б) Прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)	1, 3, 4	1, 2	IA
в) Исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже утверждена	5	1	IA
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Согласно соответствующим документам Республики Казахстан, проведена необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.</li> <li>Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).</li> <li>Ни один новый метод испытаний не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.</li> <li>Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими (иммунологическими).</li> <li>В отношении параметра спецификации сохраняется аналитическая методика, при этом такая методика не была добавлена посредством IA (уведомления).</li> </ol> <p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных валидации.</li> <li>Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.</li> </ol>			

## Б.І. г) Стабильность

Б.І.г. 1 Изменение периода повторного испытания (периода хранения) или условий хранения активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопеи, охватывающий период повторного испытания	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Период повторного испытания (период хранения)	1	1, 2, 3	IA
1. Сокращение			II
2. Увеличение периода повторного испытания путем экстраполяции данных по стабильности, не соответствующей документам Республики Казахстан (*)			II
3. Увеличение периода хранения биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции, не соответствующие одобренной программе изучения стабильности			II
4. Увеличение или введение периода повторного испытания (периода хранения), подтвержденного данными естественного хранения		1, 2, 3	IB
б) Условия хранения			
1. Изменение условий хранения активное фармацевтической субстанции на более строгие	1	1, 2, 3	IA
2. Изменение условий хранения биологических (иммунологических) активных фармацевтических субстанций, если исследования стабильности проведены не в соответствии с текущим утвержденным протоколом стабильности			II
3. Изменение условий хранения активной фармацевтической субстанции		1, 2, 3	IB
в) Изменение утвержденной программы изучения стабильности	1, 2	1, 4	IA
Условия			

<p>1. Изменение не являются следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.</p> <p>2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытываемых параметров, исключению параметра стабильности или снижению частоты испытаний.</p>	
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье. Необходимо представить результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени, проведенных в соответствии с соответствующими руководствами по стабильности не менее чем на двух (для биологических лекарственных препаратов — трех) опытно-промышленных или промышленных сериях активной фармацевтической субстанции, упакованной с помощью зарегистрированного упаковочного материала, и охватывающих весь предлагаемый период повторного испытания или предлагаемые условия хранения.</p> <p>2. Подтверждение того, что исследования стабильности проведены в соответствии с текущей одобренной программой. Результаты исследования подтверждаются, что соответствующие одобренные спецификации продолжают соблюдаться.</p> <p>3. Копии утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию.</p> <p>4. Обоснование предлагаемых изменений.</p>	
<p>(*) Примечание</p>	<p>период повторного испытания не применим к биологическим (иммунологическим) активным фармацевтическим субстанциям</p>

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

Б.І.д.1 Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля активной фармацевтической субстанции, затрагивающее	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) одну операционную единицу процесса производства активной фармацевтической субстанции, включая соответствующие внутрипроизводственные контроли и (или) аналитические методики		1, 2, 3	II
б) аналитические методики исходных материалов (промежуточных продуктов) и (или) активной фармацевтической субстанции		1, 2, 3	II
<p>Документация</p> <p>1. Проектное поле было разработано на основании соответствующих установленных требований и международных научных руководств. Результаты исследований разработки продукта, процесса и аналитической методологии (например, взаимодействие различных параметров, формирующих подлежащее изучению проектное поле, включая оценку рисков и многомерные исследования соответственно), в соответствующих случаях подтверждающие то, что достигнуто целостное механистическое понимание показателей качества материалов и параметров процесса на критические показатели качества активной фармацевтической субстанции.</p> <p>2. Описание проектного поля в табличном виде, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.</p> <p>3. Поправка к соответствующему (соответствующим) разделу (разделам) досье.</p>			
Б.І.д.2 Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
		1, 2, 3	II
<p>Документация</p> <p>1. Подробное описание предлагаемого изменения.</p> <p>2. Протокол управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию.</p> <p>3. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p>			
Б.І.д. 3 Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры

			ду-ры
	1	1, 2	IA
<p>Условия</p> <p>1. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию, не является следствием непредвиденных ситуаций или несоответствия спецификации в ходе введения изменений, описанных в протоколе, и никак не влияет на утвержденные сведения, включенные в регистрационное досье.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Обоснование предлагаемого исключения.</p> <p>2. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p>			
Б.І.д. 4 Изменения утвержденного протокола управления изменениями	Усло-вия	Требуе-мая доку-ментация	Вид про-це-ду-ры
а) Значимые изменения протокола управления изменениями			II
б) Незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе		1	IV
<p>Документация</p> <p>1. Декларация, что любое изменение укладывается в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.</p>			
Б.І.д. 5 Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями	Усло-вия	Требуе-мая доку-ментация	Вид про-це-ду-ры
а) Реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных	1	1, 2, 4	IA
б) Реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных		1, 2, 3, 4	IV
в) Реализация изменения биологического (иммунологического) лекарственного препарата		1, 2, 3, 4, 5	IV
<p>Условия</p> <p>1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.</p> <p>2. Декларация, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и что результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренные в протоколе. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.</p> <p>3. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.</p> <p>4. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p> <p>5. Копия утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию.</p>			

## Б.ІІ Лекарственный препарат

### Б.ІІ. а) Внешний вид и состав

Б.ІІ.а. 1 Изменение или добавление оттисков, гравировки или иных знаков, включая замену или добавление чернил, используемых при производстве лекарственного препарата	Условия	Требуемая доку-ментация	Вид про-цедуры

а) Изменения оттисков, гравировки или иных знаков	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Изменение рисок (линий разлома), предназначенных для разделения на равные дозы		1, 2, 3	IB
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменяются (за исключением внешнего вида).</li> <li>2. Все чернила соответствует действующему фармацевтическому законодательству.</li> <li>3. Риски (линии разлома), не предназначены на разделение на равные дозы.</li> <li>4. Знаки лекарственного препарата, используемые для различения дозировок, полностью не удалены.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая подробное графическое или повествовательное описание текущего и нового внешнего вида, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.</li> <li>2. В соответствующих случаях образцы лекарственного препарата.</li> <li>3. Результаты соответствующих испытаний по Государственной Фармакопее Республики Казахстан, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования).</li> </ol>			
Б.П.а. 2 Изменение формы или размеров лекарственной формы	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Таблетки, капсулы, суппозитории и пессарии с немедленным высвобождением	1, 2, 3, 4	1, 4	IA
б) Лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением и таблетки с риской, предназначенной для разделения на равные дозы		1, 2, 3, 4, 5	IB
в) Добавление нового набора для радиофармацевтического лекарственного препарата с другим объемом заполнения			II
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Профиль растворения измененного лекарственного препарата сопоставим со старым, если применимо. При невозможности проведения испытания растворения время распадаемости нового лекарственного препарата в сравнении со неизменным.</li> <li>2. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменились (за исключением размеров лекарственной формы).</li> <li>3. Качественный и количественный состав и средняя масса не изменились.</li> <li>4. Изменение не затрагивает таблетки с риской, предназначенной для разделения лекарственной формы на равные дозы.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая подробное графическое отображение текущего и предлагаемого положения, а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.</li> <li>2. Сравнительные данные растворения не менее чем одной опытно-промышленной серии с текущими и предлагаемыми размерами (отсутствие значительных различий с точки зрения сопоставимости — см. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов (далее — Правила проведения исследований биоэквивалентности). В отношении лекарственных растительных препаратов приемлемы данные сравнительной распадаемости.</li> <li>3. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности.</li> <li>4. В соответствующих случаях образцы лекарственного препарата.</li> <li>5. Результаты соответствующих испытаний по Государственной Фармакопее Республики Казахстан, подтверждающие эквивалентность свойств (правильность дозирования).</li> </ol>			
(*) Примечание	Для Б.П.а. 2.в), любое изменение "дозировки" лекарственного препарата требует подачи заявления о расширении регистрации.		
Б.П.а. 3 Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Изменение состава вкусовых добавок (ароматизаторов) или красителей			
1. Добавление, исключение или замена		1, 2, 4, 5, 6	IA



	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10		
2. Увеличение или уменьшение содержания	1, 2, 3, 4, 10	1, 2, 4	IA
б) Прочие вспомогательные вещества			
Любая незначительная коррекция количественного состава вспомогательных веществ лекарственного препарата	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, существенно влияющие на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата			II
3. Изменение, затрагивающее биологический (иммунологический) препарат			II
4. Любое новое вспомогательное вещество, предполагающее использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности и (или) риска ТГЭ			II
5. Изменение, обоснованное результатами исследования биоэквивалентности			II
6. Замена одного вспомогательного вещества сходным вспомогательным веществом с теми же функциональными характеристиками в аналогичном количестве		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IV
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Изменения функциональных характеристик лекарственной формы, например, времени распадаемости, профиля растворения отсутствуют.</li> <li>Всякую незначительную коррекцию состава для поддержания общей массы необходимо осуществлять вспомогательным веществом, составляющим в настоящее время основную часть лекарственного препарата.</li> <li>Спецификация лекарственного препарата обновлена в части внешнего вида (запаха, вкуса) и, при необходимости, исключено испытание на подлинность.</li> <li>Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с установленными требованиями (с указанием номеров серий); проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности (на момент введения изменений IA типа и уведомления об изменениях IV типа); профиль стабильности схож с утвержденным в настоящее время профилем. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты на конец срока годности не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.</li> <li>Все новые компоненты удовлетворяет требованиям соответствующих документов Республики Казахстан, касающихся красителей, используемых в пищевой промышленности, и вкусовых добавок.</li> <li>Ни один новый компонент не предполагает использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности или соответствия действующим требованиям Государственной Фармакопее Республики Казахстан по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.</li> <li>В соответствующих случаях изменения не влияют на различия между дозировками и не оказывают негативного влияния на вкусовые свойства лекарственных препаратов, предназначенных для детей.</li> <li>Профиль растворения не менее чем двух опытно-промышленных серий нового лекарственного препарата сопоставим со неизменным (отсутствие значительных различий с точки зрения сопоставимости — см. Правила проведения исследований биоэквивалентности). При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости нового лекарственного препарата сопоставимо со неизменным.</li> <li>Изменение не является следствием нестабильности и (или) не сказывается на безопасности, т.е. различиях между дозировками.</li> <li>Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) лекарственным препаратом.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая методы испытания на подлинность всех новых красителей (если применимо), а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.</li> <li>Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с установленными требованиями (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в его распоряжении находились требуемые мини-</li> </ol>			



мальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

3. Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с установленными требованиями, по значимым параметрам стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение того, что указанные исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

4. В соответствующих случаях образцы нового лекарственного препарата.

5. Либо сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ТГЭ на любой новый источник материала, либо (если применимо) документальное подтверждение того, что источник материала, подверженный риску ТГЭ, ранее проверен уполномоченным органом; и было подтверждено его соответствие действующей статье Государственной Фармакопее Республики Казахстан по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения. Для каждого такого рода материала необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных и его использование.

6. В соответствующих случаях данные, подтверждающие то, что новое вспомогательное вещество не взаимодействует с аналитическими методиками спецификации лекарственного препарата.

7. Необходимо посредством надлежащей фармацевтической разработки (включая вопросы стабильности и противомикробного консервирования, если применимо) представить обоснование смены (выбора) вспомогательных веществ.

8. Сравнительные данные профиля растворения твердых лекарственных форм не менее чем на двух опытно-промышленных сериях лекарственного препарата нового и старого составов. В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной распадаемости.

9. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности.

Б.П.а. 4 Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Твердые лекарственные формы для приема внутрь	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является ключевым фактором высвобождения			II
<p>Условия</p> <p>1. Профиль растворения не менее чем двух опытно-промышленных серий нового лекарственного препарата сопоставим со старым. При невозможности проведения испытания растворения с лекарственными растительными препаратами время распадаемости нового лекарственного препарата в сравнении со старым.</p> <p>2. Оболочка не является ключевым фактором механизма высвобождения.</p> <p>3. Спецификация лекарственного препарата обновлена лишь в части массы и размеров (если применимо).</p> <p>4. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с установленными требованиями не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях; в распоряжении заявителя на момент введения изменений находятся удовлетворительные, по меньшей мере, 3-месячные данные по стабильности; подтверждение того, что исследования будут завершены. Если результаты не укладываются в спецификации или потенциально не укладываются в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p> <p>2. Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с установленными требованиями (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в его распоряжении находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.</p>			

Б.П.а. 5 Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального лекарственного препарата при неизменности содержания активной фармацевтической субстанции на единицу дозы (т.е. дозировки)	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
			II
Б.П.а. 6 Исключение контейнера с растворителем (разбавителем) из упаковки	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
		1, 2	IV
<p>Документация</p> <p>1. Обоснование исключения, включая указание на альтернативные способы получения растворителя (разбавителя) в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			

## Б.П. б) Производство

Б.П.б. 1 Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Площадка по вторичной упаковке	1, 2	1, 3, 8	IA
б) Площадка по первичной упаковке	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA
в) Площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов или лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки			II
г) Площадка, требующая проведения первичной или продукт специфичной инспекции			II
д) Площадка, на которой осуществляются любые производственные операции для нестерильных лекарственных препаратов, за исключением выпуска серий, контроля серий, первичной и вторичной упаковки		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IV
е) Площадка, на которой осуществляются любые производственные операции со стерильными лекарственными препаратами, производящимися с использованием асептических методов (исключая биологические (иммунологические) лекарственные препараты), за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IV
<p>Условия</p> <p>1. Наличие сертификата надлежащей производственной практики (GMP) производственной площадки передающей и принимающей стороны.</p> <p>2. Площадка лицензирована в установленном порядке (для производства рассматриваемой лекарственной формы или лекарственного препарата).</p> <p>3. Рассматриваемый лекарственный препарат не является стерильным.</p>			

<p>4. В соответствующих случаях, например, в отношении суспензий или эмульсий, имеется схема валидации или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация новой площадки с не менее чем тремя промышленными сериями.</p> <p>5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим).</p>				
<p><b>Документация</b></p> <p>1. Подтверждение того, что предлагаемая площадка лицензирована в установленном порядке для производства лекарственной формы или рассматриваемого лекарственного препарата.</p> <p>2. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, соответствующие размер серии и дату производства серий (3), использованные в валидационном исследовании, и представить данные валидации или протокол (схему) валидации, подлежащий подаче.</p> <p>3. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко указать «текущих» и «предлагаемых» производителей лекарственного препарата (согласно разделу 2.5 формы заявления).</p> <p>4. Копии утвержденных спецификаций на выпуск и конец срока годности (если применимо).</p> <p>5. Данные анализа одной промышленной серии и двух опытно-промышленных серий, имитирующих процесс производства (или две промышленные серии) и сравнительные данные с тремя сериями, произведенными на предыдущей производственной площадке. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; необходимо сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.</p> <p>6. Соответствующие данные валидации, включая результаты микроскопии распределения по размерам частиц и их морфологии мягких и жидких лекарственных форм, в которых фармацевтическая субстанция находится в нерастворенном состоянии.</p> <p>7. Если на новой производственной площадке в качестве исходного материала используется активная фармацевтическая субстанция, — декларация уполномоченного лица площадки, ответственного за выпуск серий, что активная фармацевтическая субстанция произведена в соответствии с Правилами надлежащей производственной практике Республики Казахстан для исходных материалов.</p> <p>8. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу (разделам) досье.</p> <p>9. Если производственная площадка и площадка, на которой осуществляется первичная упаковка, различаются, необходимо описать и валидировать условия транспортировки и хранения нерасфасованного препарата (bulk).</p>				
<p><b>Примечания:</b></p>		<p>При изменении или новой производственной площадке в стране за пределами Республики Казахстан, с которой не заключено соглашение о взаимном признании GMP, держателям до подачи уведомления рекомендуется проконсультироваться с уполномоченным органом и представить сведения о всех предыдущих инспекциях за последние 2–3 года и (или) всех запланированных инспекциях, включая даты инспекций, категории инспектируемых продуктов, надзорное ведомство и прочие сведения. Декларации уполномоченного лица, затрагивающие активную фармацевтическую субстанцию.</p> <p>Держатели лицензий на производство в качестве исходных материалов использует исключительно активные фармацевтические субстанции, произведенные в соответствии с GMP, поэтому каждый держатель лицензии на производство продекларирует, что он в качестве исходного материала использует активную фармацевтическую субстанцию, произведенную в соответствии с GMP. Кроме того, поскольку уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, берет на себя общую ответственность за каждую серию, если площадка, выпускающая серию, отличается от указанной выше, уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, представляет дополнительную декларацию.</p> <p>Во многих случаях вовлечен лишь один держатель лицензии на производство, поэтому потребуется лишь одна декларация. Однако, если вовлечены несколько владельцев лицензий на производство, вместо подачи нескольких деклараций допускается подать одну декларацию, подписанную одним уполномоченным лицом. Это допустимо при условии того, что:</p> <p>в декларации четко указано, что она подписана от лица всех вовлеченных уполномоченных лиц.</p>		
Б.П.6.2	Изменение импортера, соглашения о выпуске серий и испытаний по контролю качества лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
		1, 2, 3	1, 2, 4	IA

а) Замена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль качества (испытание серий)			
б) Замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий биологического (иммунологического) лекарственного препарата и любых методов испытаний, осуществляемых на площадке, являющихся биологическим (иммунологическим) методом			II
в) Замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий			
1. За исключением контроля качества (испытание серий)	1, 3	1, 2, 3, 4	IA
2. Включая контроль качества (испытание серий)	1, 2, 3,	1, 2, 3, 4	IA
3. Включая контроль качества испытание биологического (иммунологического) лекарственного препарата и один из методов испытаний, осуществляемый на площадке является биологическим (иммунологическим) (иммунохимическим)			II
<p>Условия</p> <p>1. Площадка лицензирована в установленном порядке.</p> <p>2. Лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) лекарственным препаратом.</p> <p>3. Трансфер технологий со старой на новую площадку или новую испытательную лабораторию произведен успешно.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Копия лицензий на производство или в их отсутствие — сертификат GMP, выданный в течение трех последних лет соответствующим уполномоченным органом.</p> <p>2. В форме заявления о внесении изменений необходимо указать «текущих» и «предлагаемых» производителей лекарственного препарата (согласно разделу 2.5 формы заявления).</p> <p>3. Декларация уполномоченного лица, ответственного за сертификацию серии, в которой указывается, что производитель(и) активной фармацевтической субстанции, указанной в регистрационном досье, работает в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Республики Казахстан для исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.П.б.1).</p> <p>4. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая информации о лекарственном препарате.</p>			
Б.П.б.3 Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Незначимые изменения процесса производства	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
б) Значимые изменения процесса производства, оказывающие существенное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата			II
в) Лекарственный препарат является биологическим (иммунологическим), и изменение требует оценки сопоставимости			II
			II

г) Введение нестандартного терминального метода стерилизации			
д) Введение или увеличение избытка, используемого в отношении активной фармацевтической субстанции			II
е) Несущественное изменение процесса производства водной суспензии для приема внутрь		1, 2, 4, 6, 7, 8	IV
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Изменения качественного или количественного профиля примесей, или физико-химических свойств отсутствуют.</li> <li>Лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим) или растительным.</li> <li>Принцип производства, включая отдельные его этапы, не изменяются, например, обработка промежуточных продуктов, отсутствуют изменения каких-либо растворителей, используемых в процессе производства.</li> <li>Зарегистрированный в настоящее время процесс производства контролируется внутрипроизводственными контролями, и изменение таких контролей (расширение или исключение критериев приемлемости) не требуется.</li> <li>Спецификации лекарственного препарата или промежуточных продуктов не изменяются.</li> <li>По результатам нового процесса образовывается идентичные с точки зрения всех аспектов качества, безопасности и эффективности лекарственного препарата.</li> <li>Согласно соответствующим документам Республики Казахстан начаты соответствующие исследования стабильности не менее чем на одной опытной или промышленной серии; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</li> <li>В отношении мягких и жидких лекарственных форм, в которых активная фармацевтическая субстанция находится в нерастворенном состоянии: надлежащая валидация изменения, включая микроскопию частиц в целях проверки видимых изменений морфологии; сравнительные данные о распределении по размеру частиц (дисперсности), полученные надлежащим способом.</li> <li>В отношении твердых лекарственных форм: данные профиля растворения одной репрезентативной промышленной серии и сравнительные данные трех последних серий, произведенных с помощью предыдущего процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям или сообщить, если результаты не укладываются в спецификацию и предложить план действий. В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной распадаемости.</li> <li>Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности РК.</li> <li>При изменении параметра(параметров) процесса, которые считаются не оказывающими влияние на качество лекарственного препарата, декларация, что это достигнуто в ходе ранее проведенной одобренной оценки рисков.</li> <li>Копии спецификаций на выпуск и конец срока годности.</li> <li>Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, одной серии, произведенной с помощью одобренного и предлагаемого процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.</li> <li>Декларация, что начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с документами Республики Казахстан (с указанием номеров серий) и изучены необходимые параметры стабильности, по меньшей мере, на одной опытно-промышленной или промышленной серии и на момент уведомления в распоряжении заявителя находились удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности; и профиль стабильности аналогичен текущей зарегистрированной ситуации. Представлено подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</li> </ol>			
Б.П.6.4 Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры

а) Укрупнение вплоть до 10 раз по сравнению с одобренным	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
б) Разукрупнение до 10 раз	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
в) Изменение требует анализа сопоставимости биологического (иммунологического) лекарственного препарата или изменение размера серии требует нового исследования биоэквивалентности			II
г) Изменение затрагивает все остальные лекарственные формы, производящиеся с помощью комплексных процессов производства			II
д) Укрупнение более 10 раз по сравнению с одобренным размером серии лекарственных форм с немедленным высвобождением (для приема внутрь)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
е) Масштаб производства биологического (иммунологического) лекарственного препарата увеличился (уменьшился) без изменения процесса производства (например, дублирование линии)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Изменение не влияет на воспроизводимость и (или) постоянство качества лекарственного препарата.</li> <li>Изменение затрагивает стандартные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением или нестерильные жидкие лекарственные формы.</li> <li>Любые изменения методов производства и (или) внутрипроизводственных контролей необходимы лишь для изменения размера серии, например, использование оборудования другого размера.</li> <li>Имеется схема валидации или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация производства не менее чем на трех промышленных сериях с новым размером в соответствии с применимыми требованиями.</li> <li>Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим (иммунологическим).</li> <li>Непредвиденных ситуациях, возникших в ходе производства, или изменения стабильности изменение не осуществляется.</li> <li>Размер серии укладывается в 10-кратный диапазон, предусмотренный при регистрации, или после последующего изменения, не являвшегося изменением IA типа.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему (соответствующим) разделу (разделам) досье.</li> <li>Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, одной промышленной серии, произведенной в зарегистрированном и предлагаемом размерах. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; держатель РУ сообщает, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.</li> <li>Копии одобренных спецификаций на выпуск и конец срока годности.</li> <li>В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, соответствующие размеру серии и дате их производства (3), использованных в валидационном исследовании, или представить протокол (схему) валидации.</li> <li>Необходимо представить результаты валидации.</li> <li>Результаты исследований стабильности, проведенные в соответствии с документами РК, по значимым параметрам стабильности, по меньшей мере, на одной опытной или промышленной серии, охватывающей, по меньшей мере, три месяца; подтверждение того, что такие исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. В отношении биологических (иммунологических) средств: декларация, что оценка сопоставимости не требуется.</li> </ol>			
Б.П.б. 5 Изменение внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости, используемых при производстве лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры

а) Ужесточение внутрипроизводственных критериев приемлемости	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавление новых испытаний или критериев приемлемости	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
в) Исключение несущественного внутрипроизводственного испытания	1, 2, 7	1, 2, 6	IA
г) Исключение внутрипроизводственного испытания, которое существенно повлияет на совокупное качество лекарственного препарата			II
д) Расширение одобренных внутрипроизводственных критериев приемлемости, которые существенно влияют на совокупное качество лекарственного препарата			II
е) Добавление или замена внутрипроизводственного испытания из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Условия

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

#### Документация

- Поправка к соответствующему (соответствующим) разделу(разделам) досье.
- Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний, и критериев приемлемости.
- Подробное описание новой аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).
- Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – три серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.
- В соответствующих случаях сравнительные данные профиля растворения лекарственного препарата не менее чем на одной опытно-промышленной серии, произведенной с использованием текущих и новых внутрипроизводственных испытаний. В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной распадаемости.
- Обоснование (оценка) рисков, подтверждающие, что внутрипроизводственное испытание является несущественным или устарело.
- Обоснование нового внутрипроизводственного испытания и критериев приемлемости.

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

Б.ІІ.в.І Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости вспомогательного вещества	Усло- вия	Требуе- мая до-	Вид про-
---	--------------	--------------------	-------------



		кумен- тация	це- ду- ры
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавление в спецификацию нового параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
в) Исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 7	IA
г) Изменение, выходящее за одобренные критерии приемлемости спецификаций			II
д) Исключение параметра спецификации, который существенно повлияет на совокупное качество лекарственного препарата			II
е) Добавление или замена (исключая биологический и иммунологический препарат) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
ж) Если на вспомогательное вещество отсутствует статья Государственной Фармакопее РК, изменение в собственных данных спецификации на неофициальную фармакопею или фармакопею третьей страны		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
<p><b>Условия</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).</li> <li>Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.</li> <li>Любое изменение укладывается в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</li> <li>Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</li> <li>Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> <li>Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим) (иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармацевтических микробиологических методов).</li> <li>Изменение не касается генотоксичной примеси.</li> </ol>			
<p><b>Документация</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</li> <li>Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.</li> <li>Подробное описание любой новой аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).</li> <li>Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций — три серии) вспомогательного вещества по всем параметрам спецификации.</li> <li>В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, по меньшей мере, одной опытно-промышленной серии, содержащей вспомогательное вещество, соответствующего текущей и предлагаемой спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной распадаемости.</li> <li>Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности РК.</li> <li>Обоснование (оценка) рисков, подтверждающие то, что параметр является несущественным или устарел.</li> <li>Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.</li> </ol>			
Б.П.в. 2 Изменение аналитической методики для вспомогательного вещества		Усло- вия	Вид про- це-



		Требуемая документация	дурь
а) Незначимые изменения одобренной аналитической методики	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена	5	1	IA
в) Замена биологического (иммунологического) (иммунохимического) метода испытаний или метода, в котором используется биологический реактив			II
г) Прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)		1, 2	IB
<p>Условия</p> <p>1. Согласно соответствующим документам, проведены необходимые валидационные исследования, подтверждающие то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.</p> <p>2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые неклассифицированные примеси не обнаружены.</p> <p>3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).</p> <p>4. Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим) (иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).</p> <p>5. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика была включена не с помощью IA-уведомления.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).</p> <p>2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Данное требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.</p>			
Б.П.в. 3 Изменение источника получения вспомогательного вещества или реактива с риском ТГЭ	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Из материала с риском ТГЭ на материал растительного или синтетического происхождения			
1. Для вспомогательных веществ или реактивов, не используемых в производстве биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции или биологического (иммунологического) лекарственного препарата	1	1	IA
2. Для вспомогательных веществ или реактивов, используемых в производстве биологической (иммунологической) активной фармацевтической субстанции или биологического (иммунологического) лекарственного препарата		1, 2	IB
б) Изменение или введение материала с риском ТГЭ или замена материала с риском ТГЭ на другой материал с риском ТГЭ, не имеющий сертификат соответствия по ТГЭ			II
<p>Условия</p> <p>1. Спецификации на выпуск и конец срока годности вспомогательного вещества и лекарственного препарата не изменяются.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Декларация производителя или держателя регистрационного удостоверения материала, что они полностью растительного или синтетического происхождения.</p> <p>2. Исследование эквивалентности материалов и влияние на производство готового материала и влияние на характеристики (например, характеристики растворения) лекарственного препарата.</p>			
Б.П.в. 4 Изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества (если описан в регистрационном досье) или нового вспомогательного вещества	Условия		Вид процедуры

		Требуемая документация	дурь
а) Несущественное изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества или нового вспомогательного вещества	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
б) Изменяются спецификации или имеется изменение физико-химических свойств вспомогательного вещества, которые влияют на качество лекарственного препарата			II
в) Вспомогательное вещество — биологическое (иммунологическое) вещество			II
<p>Условия</p> <p>1. Способ синтеза и спецификации идентичны и отсутствуют качественные и количественные изменения профиля примесей (исключая остаточные растворители, при условии того, что их контроль осуществляется в соответствии с предельным содержанием, указанным в документах РК) или физико-химических свойств.</p> <p>2. Исключая адьюванты.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p> <p>2. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных) вспомогательного вещества, произведенных с помощью старого и нового процессов.</p> <p>3. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, по меньшей мере, двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных). В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной распадаемости.</p> <p>4. Копия одобренной и новой (если применимо) спецификаций вспомогательного вещества.</p>			

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

Б.П.г. 1 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Ужесточение критериев приемлемости спецификации лекарственных препаратов, подлежащих выпуску серий официальным контрольным органом	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
в) Добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытаний	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
г) Исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 6	IA
д) Изменение, выходящее за одобренные критерии приемлемости спецификаций			II
е) Исключение параметра спецификации, который существенно повлияет на совокупное качество лекарственного препарата			II
ж) Добавление или замена (исключая биологический и иммунологический препарат) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA

з) Обновление досье с целью соответствия положениям обновленной общей статьи Государственной Фармакопее Республики Казахстан на лекарственный препарат (*)			
и) Вводится статья Государственной Фармакопее Республики Казахстан «Однородность дозирования» в целях замены текущего зарегистрированного метода, либо статья Государственной Фармакопее Республики Казахстан «Однородность массы», либо «Однородность содержимого»	1, 2, 10	1, 2, 4	IA
<p><b>Условия</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа), если только обосновывающая документация не была ранее проверена и утверждена в рамках другой процедуры.</li> <li>Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой некалвалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.</li> <li>Любое изменение укладывается в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</li> <li>Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</li> <li>Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> <li>Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим) (иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).</li> <li>Изменение не затрагивает какие-либо примеси (включая генотоксичные) или растворение.</li> <li>Изменение затрагивает обновление критериев приемлемости микробиологических контролей в целях соответствия действующей Фармакопее, а зарегистрированные ныне критерии приемлемости микробиологических контролей не включают какие-либо дополнительные контроли, включенные в спецификацию, помимо фармакопейных требований в отношении определенной лекарственной формы</li> <li>Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например: количественное определение примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве лекарственного препарата) любую критическую физическую характеристику (прочность или хрупкость таблеток, не покрытых оболочкой, размеры) любой запрос на пропуск испытания</li> <li>Предлагаемый контроль полностью соответствует таблице статьи Государственной Фармакопее Республики Казахстан и не включает альтернативные предложения испытания однородности дозирования с помощью вариации массы или однородности содержания, если последние указаны в статье.</li> </ol>			
<p><b>Документация</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</li> <li>Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.</li> <li>Подробное описание любой новой аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).</li> <li>Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций — три серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.</li> <li>В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, по меньшей мере, одной опытно-промышленной серии, соответствующие текущей и предлагаемой спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной распадаемости.</li> <li>Обоснование (оценка) рисков, подтверждающие, что параметр является незначимым.</li> <li>Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.</li> </ol>			
(*) Примечание	если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание» необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Государственной Фармакопее РК. В связи с этим такое изменение применяется при отсутствии упоминания обновленной фармакопейной статьи в техническом досье, а изменение осуществляется в целях включения упоминания обновленной версии.		

Б.П.г.2 Изменение аналитической методики лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Незначительные изменения утвержденной аналитической методики	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена	4	1	IA
в) Изменение (замена) биологического (иммунологического) (иммунохимического) испытания или метода, в котором используется биологический реактив, или замена биологического препарата сравнения, не охваченного утвержденным протоколом			II
г) Прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)		1, 2	IB
д) Обновление аналитической методики в целях соответствия обновленной общей статье Государственной Фармакопее Республики Казахстан	2, 3, 4, 5	1	IA
е) В целях отражения соответствия Государственной Фармакопее Республики Казахстан и исключения упоминания устаревшей собственной аналитической методики и ее номера (*)	2, 3, 4, 5	1	IA
<p><b>Условия</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Согласно соответствующим документам, проведены необходимые валидационные исследования, подтверждающие, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.</li> <li>Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые не квалифицированные примеси не обнаружены.</li> <li>Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).</li> <li>Новый метод испытания не является биологическим (иммунологическим) (иммунохимическим) или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).</li> <li>Зарегистрированная аналитическая методика уже ссылается на общую статью Государственной Фармакопее РК, а любые изменения являются незначимыми и требуют обновления технического досье.</li> </ol>			
<p><b>Документация</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).</li> <li>Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.</li> </ol>			
(*) Примечание		если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается «текущее издание» необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Государственной Фармакопее Республики Казахстан отсутствует.	
Б.П.г.3 Изменение, затрагивающее введение выпуска в реальном времени или выпуска по параметрам при производстве лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
			II

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

Б.П.д.1 Изменение первичной упаковки лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Качественный и количественный состав			
1. Твердые лекарственные формы	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы		1, 2, 3, 5, 6	IV
3. Стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты			II
4. Изменение затрагивает упаковку, обладающую меньшими защитными свойствами при одновременных изменениях условий хранения и (или) сокращении срока годности			II
б) Изменение вида контейнера или добавление нового контейнера			
1. Твердые, мягкие и нестерильные жидкие лекарственные формы		1, 2, 3, 5, 6, 7	IV
2. Стерильные лекарственные препараты и биологические (иммунологические) лекарственные препараты			II
3. Исключение контейнера первичной упаковки, которое не приводит к полному исключению дозировки или лекарственной формы	4	1, 8	IA
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Изменение затрагивает только один и тот же вид упаковки (контейнера) (например, блистер на блистер).</li> <li>По значимым свойствам предлагаемый упаковочный материал по меньшей мере эквивалентен одобренному.</li> <li>Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с установленными требованиями и заявителем на момент введения изменений проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности. Однако, если предлагаемая упаковка более устойчива по сравнению с одобренной, то трехмесячные данные по стабильности не требуются. Исследования завершаются, если их результаты не укладываются в спецификации или потенциально не укладываются в спецификации на конец срока годности, их необходимо немедленно представить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</li> <li>Оставшаяся (оставшиеся) форма (формы) выпуска лекарственного препарата достаточна(ы) для выполнения рекомендаций по дозированию и продолжительности лечения, указанных в общей характеристике лекарственного препарата.</li> </ol> <p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</li> <li>Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, влаги).</li> <li>В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты лекарственного препарата не переходят в упаковку), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или законодательству Республики Казахстан о пластических материалах и объектам, контактирующим с пищевыми продуктами.</li> <li>Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с установленными требованиями (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент введения изменений в распоряжении заявителя находились требуемые минимальные удовлетворительные данные по стабильности; и что имеющиеся данные не свидетельствовали о какой-либо проблеме. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываются в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</li> <li>Результаты исследований стабильности, проведенных в соответствии с установленными требованиями, по значимым параметрам стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных или промышленных сериях, охватывающих не менее 3 месяцев, и подтверждение того, что указанные исследования будут завершены, и если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываются в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</li> <li>Сравнение текущих и предлагаемых спецификаций первичной упаковки (если применимо).</li> <li>В соответствующих случаях образцы нового контейнера (укупорки).</li> <li>Декларация, что оставшийся (оставшиеся) размер (размеры) упаковки соответствует (соответствуют) режиму дозирования и продолжительности лечения и достаточны для выполнения рекомендаций по дозированию, приведенных в общей характеристике лекарственного препарата.</li> </ol>			
Примечание	Для Б.П.Д.1.б) — если изменение приводит к «образованию новой лекарственной формы»,		

	то такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации.		
Б.П.д.2 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости первичной упаковки лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавление в спецификацию нового параметра и соответствующей ему аналитической методики	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) Исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 5	IA
г) Добавление или замена параметра спецификации из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 6	IB
<p><b>Условия</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).</li> <li>Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства.</li> <li>Любое изменение укладывается в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.</li> <li>Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.</li> <li>Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> </ol>			
<p><b>Документация</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</li> <li>Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.</li> <li>Подробное описание новой аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).</li> <li>Данные анализа двух серий упаковочного материала по всем параметрам (показателям) спецификации.</li> <li>Обоснование (оценка) рисков, подтверждающие, что параметр является незначимым.</li> <li>Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.</li> </ol>			
Б.П.д.3 Изменение аналитической методики для первичной упаковки лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Незначимые изменения одобренной аналитической методики	1, 2, 3	1, 2	IA
б) Прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление)	1, 3, 4	1, 2	IA
в) Исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена	5	1	IA
<p><b>Условия</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Согласно соответствующим документам, проведенная необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.</li> <li>Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другая колонка или метод).</li> <li>Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.</li> <li>Активная фармацевтическая субстанция (лекарственный препарат) не являются биологическими (иммунологическими).</li> <li>Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика была включена не с помощью IA-уведомления.</li> </ol>			
<p><b>Документация</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</li> </ol>			

2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытание эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.			
Б.П.д. 4 Изменение формы или размеров первичной упаковки, или укупорки (первичной упаковки)	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Нестерильные лекарственные препараты	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
б) Изменение формы или размеров затрагивает ключевые показатели упаковочного материала, которые существенно влияют на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата			II
в) Стерильные лекарственные препараты		1, 2, 3, 4	IV
<p>Условия</p> <p>1. Качественный и количественный состав первичной упаковки не изменился.</p> <p>2. Изменение не затрагивает ключевые показатели качества упаковочного материала, которые влияют на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.</p> <p>3. При изменении свободного пространства или отношения поверхности (объем) согласно соответствующим документам Республики Казахстан по стабильности начаты соответствующие исследования стабильности; проанализированы соответствующие параметры стабильности не менее чем на двух опытно-промышленных (для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов — трех сериях) или промышленных сериях; в распоряжении заявителя находятся удовлетворительные результаты, по меньшей мере, 3-месячного изучения стабильности (для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов — шестимесячного). Подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая описание, подробный чертеж и состав материала контейнера или укупорки, а также пересмотр информации о лекарственном препарате.</p> <p>2. В соответствующих случаях образцы нового контейнера (укупорки).</p> <p>3. Проведены повторные валидационные исследования стерильных препаратов, подвергающихся терминальной стерилизации. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, использованных в валидационных исследованиях.</p> <p>4. При изменении свободного пространства или отношения поверхности к объему декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с установленными требованиями (с указанием номеров серий); и что (в соответствующих случаях) на момент реализации уведомления об изменении IA типа и подачи уведомления об изменении IV типа в его распоряжении находятся удовлетворительные результаты изучения стабильности; и что имеющиеся данные не указывают на какие-либо проблемы. Необходимо также представить подтверждение того, что исследования будут завершены, и что если результаты не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.</p>			
Б.П.д.5 Изменение размера упаковки лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Изменение количества единиц лекарственной формы (например, таблеток, ампул) в упаковке			
1. Изменение укладывается в одобренный диапазон размеров упаковок	1, 2	1, 3	IA
2. Изменение не укладывается в одобренный диапазон размеров упаковок		1, 2, 3	IV
б) Изменение размера (размеров) упаковки (упаковок)	3	1, 2	IA
в) Изменение номинальной массы (номинального объема) стерильных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) парентеральных лекарственных препаратов и биологических (иммунологических) многодозных парентеральных лекарственных препаратов			II
г) Изменение номинальной массы (номинального объема) непарентеральных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) лекарственных препаратов		1, 2, 3	IV
Условия			



<p>1. Новый размер упаковки соответствует режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.</p> <p>2. Материал первичной упаковки не изменяется.</p> <p>3. Оставшиеся формы выпуска позволяют выполнить рекомендации по дозированию и длительности лечения, указанные в общей характеристике лекарственного препарата.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате.</p> <p>2. Обоснование, что новая (остающиеся) размеры упаковок соответствуют режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.</p> <p>3. Декларация, что если ожидается влияние на стабильность, согласно соответствующим установленным требованиям будут начаты исследования стабильности. Данные необходимо представить (с предлагаемым планом действий), лишь если они не укладываются в спецификации.</p>			
Примечание:		Для Б.П.д.5.в) и г) — если изменение приводит к изменению «дозировки» лекарственного препарата, то такое изменение требует подачи заявления о расширении.	
Б.П.д. 6 Изменение какой-либо составляющей (первичной) упаковки, непосредственно не соприкасающейся с лекарственным препаратом (например, цвет съёмных колпачков, цветные кодовые кольца на ампулах, изменение колпачка, защищающего иглу (использование другого пластика))		Условия	Требуемая документация
а) Изменение, затрагивающее информацию о лекарственном препарате		1	1
б) Изменение, не затрагивающее информацию о лекарственном препарате		1	1
<p>Условия</p> <p>1. Изменение не затрагивает части упаковочного материала, которые влияют на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате.</p>			
Б.П.д.7 Изменение поставщика компонентов упаковки или устройства (если указано в досье)		Условия	Требуемая документация
а) Исключение поставщика		1	1
б) Замена или добавление поставщика		1, 2, 3, 4	1, 2, 3
в) Любое изменение поставщиков спейсеров дозированных ингаляторов			II
<p>Условия</p> <p>1. Исключение компонента упаковки или изделия не происходит.</p> <p>2. Качественный и количественный состав компонентов упаковки (изделия) и спецификации эскиза не изменяются.</p> <p>3. Спецификации и методы контроля качества, по меньшей мере, эквивалентны.</p> <p>4. Метод стерилизации и ее условия не изменяются (если применимо).</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p> <p>2. Подтверждение регистрации медицинского изделия в Республике Казахстан в отношении медицинских изделий, прилагаемых к лекарственному препарату.</p> <p>3. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций (если применимо).</p>			
Б.П.д. 8 Изменение дизайна маркировки первичной и вторичной упаковки		Условия	Требуемая документация
		1	1,2
			IA



Условия
1. Качественный и количественный состав компонентов упаковки (изделия) и спецификации эскиза не изменяются.
Документация
1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.
2. Макеты упаковок в старом дизайне.

## Б.П. е) Стабильность

Б.П.е. 1 Изменение срока годности или условий хранения лекарственного препарата	Усло- вия	Требуемая докумен- тация	Вид проце- дуры
а) Сокращение срока годности лекарственного препарата			
1. Упакованного в коммерческую упаковку	1	1, 2, 3	IA
2. После первого вскрытия	1	1, 2, 3	IA
3. После разведения или восстановления	1	1, 2, 3	IA
б) Увеличение срока годности лекарственного препарата			
1. Упакованного в коммерческую упаковку (подтвержденное данными в реальном времени)		1, 2, 3	IV
2. После первого вскрытия (подтвержденное данными в реальном времени)		1, 2, 3	IV
3. После разведения или восстановления (подтвержденное данными в реальном времени)		1, 2, 3	IV
4. Увеличение срока годности путем экстраполяции данных по стабильности, не соответствующей документам Республики Казахстан (*)			II
5. Увеличение периода хранения биологического (иммунологического) лекарственного препарата в соответствии с одобренной программой изучения стабильности		1, 2, 3	IV
в) Изменение условий хранения биологических (иммунологических) лекарственных препаратов, если исследования стабильности проведены не в соответствии с текущей одобренной программой изучения стабильности			II
г) Изменение условий хранения лекарственного препарата или лекарственного препарата после разведения (восстановления)		1, 2, 3	IV
д) Изменение одобренного протокола стабильности	1, 2	1, 4	IA
Условия			
1. Непредвиденных ситуациях, возникших в ходе производства, или изменения стабильности изменение не осуществляется			
2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытываемых параметров, исключению параметра стабильности, или снижению частоты испытаний.			
Документация			
1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье. Она содержать результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени (охватывающих весь срок годности), проведенных согласно соответствующим документам РК, по меньшей мере, на двух опытно-промышленных сериях(1) лекарственного препарата, упакованного с помощью зарегистрированного упаковочного материала и (или) соответственно после первого вскрытия или разведения; в соответствующих случаях необходимо представить результаты микробиологических испытаний.			
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.			
3. Копии утвержденных спецификаций на конец срока годности и, если применимо, спецификации после разведения (восстановления) или после первого вскрытия.			
4. Обоснование предлагаемых изменений.			
(*) Примечание:	В отношении биологического (иммунологического) лекарственного препарата экстраполяция неприменима.		
(1)			

При наличии обязательства проверить срок годности на промышленных сериях допустимы опытно-промышленные серии.

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

Б.ІІ.ж. 1 Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля лекарственного препарата (за исключением биологического), затрагивающее:	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Одну или более отдельные операции процесса производства лекарственного препарата, включая соответствующие внутрипроизводственные контроли и (или) аналитические методики		1, 2, 3	II
б) Аналитические методики для вспомогательных веществ (промежуточных продуктов) и (или) лекарственного препарата		1, 2, 3	II
<p>Документация</p> <p>1. Результаты исследований разработки препарата и процесса (включая оценку рисков и многомерные исследования соответственно), подтверждающие то, что достигнуто целостное механистическое понимание показателей качества материалов и параметров процесса на критические параметры качества лекарственного препарата.</p> <p>2. Описание проектного поля в табличном виде, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.</p> <p>3. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p>			
Б.ІІ.ж. 2 Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
		1, 2, 3	II
<p>Документация</p> <p>1. Подробное описание предлагаемого изменения.</p> <p>2. Протокол управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат.</p> <p>3. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p>			
Б.ІІ.ж. 3 Исключение утвержденного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1	IA
<p>Условия</p> <p>1. Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат, не является следствием непредвиденных ситуаций или несоответствия спецификации в ходе введения изменений, описанных в протоколе, и никак не влияет на утвержденные сведения, включенные в досье.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Обоснование предлагаемого исключения.</p> <p>2.</p>			
Б.ІІ.ж. 4 Изменения утвержденного протокола управления изменениями	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Значимые изменения протокола управления изменениями			II
б) Незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе		1	IV
Документация			

1. Декларация, что любое изменение укладывается в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.			
Б.П.ж. 5 Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Реализация изменения не требует дополнительных вспомогательных данных	1	1, 2, 4	IA
б) Реализация изменения требует дополнительных вспомогательных данных		1, 2, 3, 4	IB
в) Реализация изменения биологического (иммунологического) лекарственного препарата		1, 2, 3, 4, 5	IB
<p>Условия</p> <p>1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями, требующее немедленного уведомления после его реализации.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.</p> <p>2. Декларация, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и что результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренные в протоколе. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических (иммунологических) лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.</p> <p>3. Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.</p> <p>4. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.</p> <p>5. Копия утвержденных спецификаций на лекарственный препарат.</p>			

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

Б.П.з.1 Обновление информации «Оценка безопасности относительно посторонних агентов» (раздел 3.2.А.2 регистрационного досье)	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Исследования, затрагивающие производственные этапы, изученные впервые на предмет одного или более посторонних агентов			II
б) Замена устаревших исследований, затрагивающих производственные этапы и посторонние агенты, ранее включенные в досье			
1. с изменением оценки рисков			II
2. без изменения оценки рисков		1, 2, 3	IB
<p>Документация</p> <p>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая введение новых исследований, направленных на изучение способности производственных этапов инактивировать (элиминировать) посторонние агенты.</p> <p>2. Обоснование того, что исследования не изменяют оценку рисков.</p> <p>3. Поправка к информации о лекарственном препарате (если применимо).</p>			

## Б.П. III Сертификат соответствия Европейской Фармакопее (СЕР) (при наличии) (ТГЭ, статьи)

Б.П. III.1 Подача нового или обновленного сертификата соответствия Европейской Фармакопее или исключение сертификата соответствия Европейской Фармакопее	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
На фармацевтическую субстанцию			

На исходный материал (реактив, промежуточный продукт), используемый в процесс производства фармацевтической субстанции			
На вспомогательное вещество			
а) Сертификат соответствия Европейской Фармакопее соответствующей статье Европейской Фармакопеи			
1. Новый сертификат от ранее одобренного производителя	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
2. Обновленный сертификат от ранее одобренного производителя	1, 2, 3, 4, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Новый сертификат от нового производителя (замена или добавление)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Исключение сертификатов (если к материалу прилагались несколько сертификатов)	8	3	IA
5. Новый сертификат на нестерильную активную фармацевтическую субстанцию, подлежащую использованию в стерильном лекарственном препарате, при использовании воды на последнем этапе синтеза, а в отношении материала не заявлено отсутствие в нем эндотоксинов		1, 2, 3, 4, 5	IB
б) Сертификат соответствия Европейской Фармакопеи по ТГЭ на активную фармацевтическую субстанцию (исходный материал, реактив, промежуточный продукт) вспомогательное вещество			
1. Новый сертификат на активную фармацевтическую субстанцию от нового или ранее одобренного производителя	3, 5, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
2. Новый сертификат на фармацевтическую субстанцию (исходный материал, реактив, промежуточный продукт) вспомогательное вещество от нового или ранее одобренного производителя	3, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Обновленный сертификат от ранее одобренного производителя	7	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Исключение сертификатов (если к материалу прилагались несколько сертификатов)	8	3	IA
5. Новый (обновленный) сертификат от ранее одобренного (нового) производителя, использующего материалы человеческого или животного происхождения, в отношении которых требуется оценка на предмет риска потенциальной контаминации посторонними агентами			II
Условия			
<p>1. Спецификации на выпуск и на конец срока годности лекарственного препарата не изменяются.</p> <p>2. Неизменные (исключая ужесточение) дополнительные (к Государственной Фармакопее Республики Казахстан) спецификации на примеси (исключая остаточные растворители, при условии их соответствия требованиям Республики Казахстан) продукт-специфические требования (например, профили размеров частиц, полиморфные формы), если применимо.</p> <p>3. Процесс производства активной фармацевтической субстанции, исходного материала (реактива, промежуточного продукта) не включает использование материалов человеческого или животного происхождения, для которых требуется проанализировать данные о вирусной безопасности.</p> <p>4. Исключительно для активной фармацевтической субстанции: она будет испытана непосредственно перед использованием, если период повторного испытания не включен в сертификат соответствия Европейской Фармакопее или данные, обосновывающие период повторного испытания, уже не включены в досье.</p> <p>5. Активная фармацевтическая субстанция (исходный материал, реактив, промежуточный продукт) вспомогательное вещество нестерильны.</p> <p>6. Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагирующий растворитель и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.</p> <p>7. Если составе лекарственного препарата для парентерального введения используется желатин, произведенный из костей, его производство осуществляется исключительно в соответствии с требованиями соответствующей страны.</p> <p>8. В досье остается, по меньшей мере, один производитель этой субстанции.</p>			

9. Если активная фармацевтическая субстанция нестерильна, но будет использоваться в составе стерильного лекарственного препарата, тогда, в соответствии с СЕР, на последнем этапе синтеза нельзя использовать воду или, если такое происходит, необходимо обеспечить отсутствие бактериальных эндотоксинов в активной фармацевтической субстанции.

Документация

1. Копия действующего (обновленного) сертификата соответствия Европейской Фармакопее.
2. При добавлении производственной площадки — в форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить «зарегистрированных» и «предлагаемых» производителей, как указано в разделе 2.5 формы заявления.
3. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.
4. Если применимо, документ, содержащий сведения о всех материалах, входящих в сферу применения статьи Государственной Фармакопее Республики Казахстан по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения, включая используемые в производстве активные фармацевтической субстанции (вспомогательного вещества). Для каждого такого рода материала необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных и его использование.
5. В отношении активной фармацевтической субстанции: декларация уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении, использующего активную фармацевтическую субстанцию в качестве исходного материала, и уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении в качестве ответственного за выпуск серий. В декларациях необходимо указать, что производитель(производители) активной фармацевтической субстанции, указанный(указанные) в заявлении, осуществляет(осуществляют) свою деятельность в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Республики Казахстан в отношении исходных материалов. При определенных обстоятельствах допускается представлять одну декларацию (см. примечание к изменению Б.П.б.1). Если затрагиваются какие-либо обновления сертификатов на активные фармацевтические субстанции и промежуточные продукты, от производителей промежуточных продуктов также требуется декларация уполномоченного лица; декларация уполномоченного лица нужна, лишь если по сравнению с ранее зарегистрированной версией сертификата имеется изменение действующих, включенных в перечень производственных площадок.

Б.П.2 Изменения в целях соответствия Государственной Фармакопее Республики Казахстан	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Изменение спецификации (спецификаций) ранее нефармакопейной субстанции в целях соответствия Государственной Фармакопее Республики Казахстан			
1. Активной фармацевтической субстанции	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
2. Вспомогательного вещества (исходного материала) активного фармацевтической субстанции	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
б) Изменения в целях соответствия обновленной соответствующей статье Государственной Фармакопее Республики Казахстан	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
в) Изменение спецификаций с Государственной Фармакопее Республики Казахстан	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Условия

1. Изменение осуществляется исключительно в целях полного соответствия фармакопее. Все испытания в спецификации соответствует фармакопейному стандарту после изменения, за исключением любых дополнительных вспомогательных испытаний.
2. Дополнительные к фармакопее спецификации на продукт-специфичные свойства не изменяются (например, профили размеров частиц, полиморфная форма или, к примеру, биологические методики, агрегаты).
3. Значимые изменения качественного и количественного профилей примесей отсутствуют (за исключением ужесточения спецификаций).
4. Дополнительная валидация новой или измененной фармакопейной методики не требуется.
5. Растительные фармацевтические субстанции: способ производства, физическое состояние, экстрагент и коэффициент экстракции лекарственного средства не изменяются.

Документация

1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, двух промышленных серий соответствующей субстанции (вещества) по всем испытаниям новой спецификации и, дополнительно, если применимо, результаты теста сравнительной кинетики растворения, по меньшей мере, одной опытно-промышленной серии лекарственного препарата. В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной распадаемости.
4. Данные, подтверждающие пригодность статьи для контроля качества субстанции, например, сравнение потенциальных примесей с примечанием прозрачности статьи (transparencynoteofthemonograph).

## Б. IV Медицинские изделия

Б.IV.1 Изменение измеряющего изделия или изделия для введения	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Добавление или замена изделия, не являющегося частью первичной упаковки			
1. Медицинские изделия, зарегистрированные в РК	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 3	IA
2. Спейсеры дозирующих ингаляторов или другого устройства, которые оказывают существенное влияние на доставку фармацевтической субстанции препарата (например, небулайзер)			II
б) Исключение изделия	4	1, 4	IA
в) Добавление или замена изделия, являющегося частью первичной упаковки			II
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Предлагаемое измеряющее изделие точно отмеривает необходимую дозу рассматриваемого лекарственного препарата согласно одобренному способу применения, представляет результаты таких исследований.</li> <li>2. Новое изделие совместимо с лекарственным препаратом.</li> <li>3. Изменение не приводит к значимому изменению информации о лекарственном препарате.</li> <li>4. Лекарственный препарат можно продолжать точно дозировать.</li> <li>5. Медицинское изделие не используется в качестве растворителя лекарственного препарата.</li> <li>6. Если предусмотрена измерительная функция, она включается в досье такого изделия.</li> </ol>			
<p>Документация</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поправка к соответствующему(соответствующим) разделу(разделам) досье, включая подробный эскиз и состав материала изделия и поставщика, если применимо, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.</li> <li>2. Подтверждение регистрации медицинского изделия в Республике Казахстан.</li> <li>3. Образцы нового изделия, если применимо.</li> <li>4. Обоснование исключения изделия.</li> </ol>			
Примечание:		Для Б.IV.1.в) — если изменение приводит к «образованию новой лекарственной формы», то такое изменение требует подачи заявления о расширении регистрации.	

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

### Б.V. а) МФП (МФВА)

Б.V.а.1 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла плазмы в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФП 2-го этапа)	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
--	---------	------------------------	---------------

			дур-ры
а) Первое включение нового мастер-файла плазмы, влияющего на свойства лекарственного препарата			II
б) Первое включение нового мастер-файла плазмы, не влияющего на свойства лекарственного препарата		1, 2, 3, 4	IV
в) Включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения влияют на свойства лекарственного препарата		1, 2, 3, 4	IV
г) Включение обновленного (исправленного) мастер-файла плазмы: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата	1	1, 2, 3, 4	IA
Условия			
1. На обновленный или измененный МФП выдан сертификат соответствия законодательству Республики Казахстан.			
Документация			
1. Декларация, что сертификат МФП и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату, держатель МФП представил держателю РУ (если держатель РУ и держатель МФП не являются одним и тем же лицом) сертификат МФП, экспертный отчет и досье на МФП, сертификат МФП и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФП для данного лекарственного препарата.			
2. Сертификат МФП и экспертный отчет.			
3. Декларация эксперта, характеризующая все вводимые с помощью сертифицированного МФП изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.			
4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить «действующий» и «предлагаемый» сертификат МФП (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также четко перечислить все прочие МФП, на которые ссылается лекарственный препарат, даже если они не являются предметом заявления.			
Б.V.a. 2 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла вакцинного антигена (далее - МФВА) в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФВА 2-го этапа)	Усло-вия	Требуе-мая доку-ментация	Вид про-це-ду-ры
а) Первое включение нового мастер-файла вакцинного антигена			II
б) Включение обновленного (исправленного) мастер-файла вакцинного антигена: изменения влияют на свойства лекарственного препарата		1, 2, 3, 4	IV
в) Включение обновленного (исправленного) мастер-файла вакцинного антигена: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата		1, 2, 3, 4	IA
Условия			
1.			
Документация			
1. Декларация, что сертификат МФВА и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату, держатель МФВА представил держателю регистрационного удостоверения (если держатель регистрационного удостоверения и держатель МФВА не являются одним и тем же лицом) сертификат МФВА, экспертный отчет и досье на МФВА, сертификат МФВА и экспертный отчет заменяют предыдущую документацию на МФВА для данного лекарственного препарата.			
2. Сертификат МФВА и экспертный отчет.			
3. Декларация эксперта, характеризующая все вводимые с помощью сертифицированного МФВА изменения и оценивающая их потенциальное влияние на лекарственные препараты, включая оценки продукт-специфичных рисков.			
4. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко отразить «действующий» и «предлагаемый» сертификат МФВА (номер кода) в регистрационном досье. Если применимо, в форме заявления о внесении изменений также четко перечислить все прочие МФВА, на которые ссылается лекарственный препарат, даже если они не являются предметом заявления.			

## В. Изменение безопасности, эффективности и фармаконадзора

### В.I Лекарственные препараты для медицинского применения

--	--	--	--



V.I.1 Изменение общей характеристики воспроизведенного (гибридного, биоаналогичного) лекарственного препарата после оценки того же изменения референтного лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Реализация изменения(изменений), в отношении которого(которых) от держателя регистрационного удостоверения не требуется представлять новые дополнительные данные		1, 2	IV
б) Реализация изменения(изменений), требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения (например, сопоставимость)			II
<p>Документация</p> <p>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: запрос национального уполномоченного органа (если применимо).</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш)).</p>			
V.I.2 Изменение (изменения) общей характеристики лекарственного препарата, направленное (направленные) на реализацию результата процедуры, затрагивающей (далее - ПООБ) или пострегистрационное исследование безопасности	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Внесение формулировки, согласованной уполномоченным органом	1	1	IA
б) Внесение изменений, требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения	2	2, 3, 4	II
<p>Условия</p> <p>1. Изменение реализует формулировку, затребованную уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы.</p> <p>2. Безопасность применения препарата сохраняется и подтверждается данными клинических исследований, клинической безопасности. Представляется их подтверждения.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соглашение (оценку) уполномоченного органа.</p> <p>2. Объяснения причины добавления нового (новых) предостережения (предостережений) побочных действий и заявление того, что безопасность применения препарата сохраняется.</p>			

3. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш)).			
4. ПООБ или пострегистрационные исследование безопасности, отражающие вносимые изменения.			
В.І.3 Изменения, заключающиеся в значимом изменении общей характеристики лекарственного препарата вследствие новых данных по качеству, доклиническим, клиническим данным или данным фармаконадзора	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
			II
Примечание:	это изменение не применяется, если новые данные поданы в соответствии с изменением В.І.12. В таких случаях изменение общей характеристики лекарственного препарата, маркировки и попадает под сферу применения изменения В.І.12.		
В.І.4 Изменение условий отпуска лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Воспроизведенных (гибридных, биоаналогичных) лекарственных препаратов после изменения условий отпуска референтного лекарственного препарата	1	1, 2	ІВ
б) Иные причины изменения условий отпуска	1	2, 3, 4, 5	II
Условия			
1. Безопасность применения препарата сохраняется			
Документация			
1. Подтверждение изменения условий отпуска референтного лекарственного препарата, приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений.			
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка).			
3. Объяснения причины изменения условий отпуска и заявление того, что безопасность применения препарата сохраняется.			
4. Данные клинических исследований, пострегистрационных исследований; данные фармаконадзора.			
5. Документ, подтверждающий изменение условий отпуска в стране-производителя (от регуляторного органа).			
В.І. 5 Изменение (изменения) показания(показаний) к применению	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Включение нового показания к применению или изменение ранее одобренного	2	1, 2, 3	II
б) Исключение показания к применению	1	1,2	ІВ
Условия			
1. Безопасность применения препарата сохраняется и подтверждается данными ретроспективных исследований, клинической безопасности и качества.			
2. Безопасность применения препарата сохраняется и подтверждается данными клинических исследований, клинической безопасности. Представляется их подтверждения.			
Документация			

<p>1.Объяснения причины удаления или добавления показания и заявление того, что безопасность применения продукта сохраняется.</p> <p>2. Обновленная общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш).</p> <p>3. Данные клинических исследований, пострегистрационных исследований; данные фармаконадзора.</p>			
Примечание	Если добавление или изменение показания к применению происходит вследствие реализации заключения экспертного комитета или изменений информации о лекарственном препарате воспроизведенного (гибридного, биоаналогичного) лекарственного препарата после экспертизы того же изменения референтного лекарственного препарата, применяются изменения В.І.1 соответственно.		
В.І.6 Исключение:	Условия	Требуемая документация	Процедура
а) лекарственной формы		1, 2	ІВ
б) дозировки		1, 2	ІВ
<p>Документация</p> <p>1. Декларация, что оставшаяся (оставшиеся) форма(формы) выпуска достаточна(достаточны) для выполнения рекомендаций по дозированию и длительности лечения, описанных в общей характеристике лекарственного препарата.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
Примечание	Если рассматриваемая лекарственная форма или дозировка была зарегистрирована в виде отдельного лекарственного препарата, то исключение такой лекарственной формы или дозировки будет считаться не внесением изменений, а изъятием из обращения.		
В.І. 7 Введение или изменение резюме системы фармаконадзора лекарственного препарата для медицинского применения (*)	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Введение резюме системы фармаконадзора, изменений квалифицированного лица по фармаконадзору (включая контактную информацию) и (или) изменение месторасположения мастер-файла системы фармаконадзора (далее - МФСФ)		1, 2	ІВ
<p>Документация</p> <p>1. Резюме системы фармаконадзора или обновление значимых элементов (соответственно):</p> <p>Подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственно за фармаконадзор, и утверждение, подписанное заявителем, что заявитель обладает необходимыми способами выполнения задач и обязанностей в соответствии с установленными требованиями действующего законодательства в сфере обращения лекарственных средств.</p> <p>Контактная информация квалифицированного лица по фармаконадзору РК, в которых располагается квалифицированное лицо по фармаконадзору и выполняет свои задачи Месторасположение МФСФ</p> <p>2. Номер МФСФ (при наличии)</p>			
Примечание:	Данное изменение охватывает введение МФСФ независимо от наличия в технической части регистрационного досье Подробного описания системы фармаконадзора. Изменения контактного лица по фармаконадзору, включая контактную информацию (номера телефонов и факсов, почтовый адрес и адрес электронной почты) и изменения месторасположения МФСФ (улица, город, индекс, страна) допускается обновлять исключительно посредством Реестра Республики Казахстан (без необходимости внесения изменений).Если держатель регистрационного удостоверения прибегает к возможности обновления упомянутой выше информации посредством Реестра Республики Казахстан, он указывает в регистрационном досье, что обновленная информация этих данных включена в Реестр РК.		
В.І. 8 Изменение существующей системы фармаконадзора согласно подробному опи-	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры

санию системы фармаконадзора (далее - ПОСФ)			
а) Изменение квалифицированного лица по фармаконадзору, и (или) контактной информации, и (или) процедуры резервирования	1	1	IA
б) Изменение базы данных безопасности и (или) основных контрактных соглашений в целях выполнения фармаконадзорных обязательств и (или) изменение места проведения фармаконадзорной деятельности	1, 2, 3	1	IA
в) Иные изменения ПОСФ, не влияющие на функционирование системы фармаконадзора (например, изменение местоположения главного хранилища (архива), административные изменения)	1	1	IA
г) Внесение изменений в ПОСФ по результатам экспертизы ПОСФ другого лекарственного препарата того же держателя РУ	4	1, 2	IA
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Сама система фармаконадзора не изменяется.</li> <li>Система базы данных прошла валидацию (если применимо).</li> <li>Перенос данных из других систем баз данных валидирован (если применимо).</li> <li>Те же изменения в ПОСФ введены для всех лекарственных препаратов того же держателя РУ (одинаковая окончательная версия ПОСФ).</li> </ol>			
<p>Документация</p> <p>1. Последняя версия ПОСФ и, если применимо, последняя версия препарат-специфичного дополнения. Они в отношении изменения квалифицированного лица по фармаконадзору включает: а) краткую биографию нового квалифицированного лица по фармаконадзору, б) новое положение держателя и квалифицированного лица по фармаконадзору об их способности и путях уведомления о нежелательных реакциях, подписанное новым квалифицированным лицом по фармаконадзору и держателем, и отражающее остальные вытекающие изменения, например, в организационной схеме.</p> <p>Если квалифицированное лицо по фармаконадзору и (или) контактная информация квалифицированного лица по фармаконадзору изначально не были включены в ПОСФ или ПОСФ не существует, подача пересмотренного ПОСФ не требуется, необходимо представить только форму заявления.</p> <p>2. Ссылка на заявление (процедуру) и лекарственный препарат, в отношении которого изменения были одобрены.</p>			
В.І. 9 Изменение частоты и (или) даты подачи ПООБ лекарственных препаратов для медицинского применения	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1, 2	IA
<p>Условия</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Изменение частоты и (или) даты подачи ПООБ согласовано национальным уполномоченным органом.</li> </ol>			
Документация			

<p>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соглашение уполномоченного органа.</p> <p>2. Пересмотренная частота и (или) дата подачи ПООБ.</p>			
Примечание	данное изменение применяется, лишь если цикл ПООБ указан в регистрационном досье способами, отличными от указания ссылки на перечень отчетных дат, и при необходимости подачи ПООБ.		
В.І.10 Введение или изменения обязательств и условий регистрации, включая план управления рисками	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) Реализация формулировки, согласованной с уполномоченным органом	1	1, 2	ІА
б) Реализация изменений, требующих представления держателем РУ новых дополнительных данных, нуждающихся в экспертизе уполномоченным органом (*)			ІІ
<p>Условия</p> <p>1. Изменение реализует действие, затребованное уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соответствующее решение уполномоченного органа.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.</p>			
Примечание	это изменение охватывает лишь ситуацию, в которой вводимое изменение затрагивает исключительно условия и (или) обязательства регистрации, включая план управления рисками и условия и (или) обязательства регистраций при исключительных обстоятельствах и условной регистрации.		
(*)	введение плана управления рисками, затребованное уполномоченным органом, всегда требует существенной экспертизы.		
В.І.11 Включение или исключение черного символа или пояснительных указаний в отношении лекарственных препаратов, входящих в перечень лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1, 2	ІА
<p>Условия</p> <p>1. Лекарственный препарат включен или исключен из перечня лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (соответственно).</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Приложенное к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на перечень лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.</p> <p>2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш)).</p>			
Примечание	данное изменение охватывает ситуацию, при которой включение или исключение черного символа или пояснительных указаний не производится в рамках другой регуляторной процедуры (например, процедуры продления или изменения, затрагивающей информацию о лекарственном препарате).		

В.І. 12 Прочие изменения, не описанные в других разделах настоящего Дополнения, в том числе изменение типа лекарственного препарата, зарегистрированного в Республике Казахстан, включающих подачу исследований уполномоченному органу (*)	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
			II
Примечание	если экспертиза уполномоченным органом поданных данных приводит к изменению общей характеристики лекарственного препарата, маркировки, данным изменением охватываются соответствующие поправки к общей характеристике лекарственного препарата, маркировке.		
(*)	Данное изменение не применяется к изменениям, которые приняты в качестве изменений IV типа по умолчанию в соответствии с любым другим разделом настоящего Дополнения.		
Изменение, требующее новой регистрации лекарственных средств:			
1) изменение или добавление новой дозировки (активности);			
2) изменение или добавление новой лекарственной формы.			