

Об утверждении Правил временной государственной регистрации вакцин против коронавируса COVID-19

Постановление Правительства Республики Казахстан от 15 декабря 2020 года № 850.

Сноска. Заголовок в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

В соответствии с подпунктом 9) статьи 6 Кодекса Республики Казахстан от 7 июля 2020 года "О здоровье народа и системе здравоохранения" и пунктом 1 Указа Президента Республики Казахстан от 16 марта 2020 года № 286 "О мерах по обеспечению социально-экономической стабильности" Правительство Республики Казахстан ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить прилагаемые Правила временной государственной регистрации вакцин против коронавируса COVID-19.

Сноска. Пункт 1 в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

2. Настоящее постановление вводится в действие со дня его первого официального опубликования.

*Премьер-Министр
Республики Казахстан*

А. Мамин

Утверждены
постановлением Правительства
Республики Казахстан
от 15 декабря 2020 года № 850

Правила временной государственной регистрации вакцин против коронавируса COVID-19

Сноска. Заголовок в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

Глава 1. Общие положения

1. Настоящие Правила временной государственной регистрации вакцин против коронавируса COVID-19 (далее – Правила) разработаны в соответствии с подпунктом 9) статьи 6 Кодекса Республики Казахстан от 7 июля 2020 года "О здоровье народа и системе здравоохранения" (далее – Кодекс), пунктом 1 Указа Президента Республики Казахстан от 16 марта 2020 года № 286 "О мерах по обеспечению социально-экономической стабильности" и определяют порядок проведения временной государственной регистрации вакцин против коронавируса COVID-19 для производства опытной и промышленной партии (далее – вакцина).

Сноска. Пункт 1 в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

2. В настоящих Правилах используются следующие основные понятия:

1) государственный орган в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий – государственный орган, осуществляющий руководство в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий, контроль за обращением лекарственных средств и медицинских изделий (далее – государственный орган);

2) государственная экспертная организация в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий – субъект государственной монополии, осуществляющий производственно-хозяйственную деятельность в области здравоохранения по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных средств и медицинских изделий (далее – государственная экспертная организация);

3) вакцины – лекарственные препараты для специфической профилактики инфекционных заболеваний, оказывающие профилактический эффект через иммунную систему;

4) экспертная комиссия – коллегиальный орган, создаваемый в государственной экспертной организации, по рассмотрению документов и принятию заключения о безопасности, качестве и эффективности вакцин;

5) заявитель – физическое либо юридическое лицо, правомочное подавать заявление на временную государственную регистрацию вакцин против коронавируса COVID-19, произведенных в Республике Казахстан;

6) центральная комиссия по биоэтике – независимый экспертный орган при уполномоченном органе в области здравоохранения, проводящий биоэтическую экспертизу документов, связанных с проведением медицинских исследований, на этапе их планирования, в ходе выполнения и после завершения с целью обеспечения безопасности и защиты прав участников медицинских исследований;

7) внесение изменений в регистрационное досье вакцины – процедура, осуществляемая на основании экспертизы изменений, вносимых в регистрационное досье вакцины в течение срока действия временного регистрационного удостоверения.

Сноска. Пункт 2 с изменением, внесенным постановлением Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

Глава 2. Порядок временной государственной регистрации вакцин против коронавируса COVID-19, произведенных в Республике Казахстан

3. Для временной государственной регистрации вакцин заявитель представляет в государственную экспертную организацию заявление и перечень документов по форме согласно приложениям 1 и 2 к настоящим Правилам.

4. Для рассмотрения представленных заявителем документов государственная экспертная организация в течение 1 (одного) рабочего дня со дня регистрации заявления формирует экспертную комиссию, состоящую из:

- 1) специалистов и экспертов государственной экспертной организации;
- 2) представителей центральной комиссии по биоэтике;
- 3) представителей, специалистов и экспертов медицинских организаций;

4) представителей, специалистов и экспертов профильных организаций, осуществляющих деятельность в области медицины, биологии, микробиологии, иммунологии и эпидемиологии.

5. Состав экспертной комиссии утверждается приказом руководителя государственной экспертной организации.

Председателем экспертной комиссии выступает лицо не ниже заместителя руководителя государственной экспертной организации. Общее количество членов экспертной комиссии является нечетным.

Заседание экспертной комиссии считается правомочным, если на нем присутствуют не менее двух третей от общего числа членов экспертной комиссии, ведется видео- или аудиозапись заседаний. Итоги заседания экспертной комиссии оформляются соответствующим протоколом, который подписывается всеми членами экспертной комиссии.

Решения экспертной комиссии принимаются путем голосования большинством голосов от числа присутствующих на заседании членов экспертной комиссии.

При равенстве голосов, голос председательствующего является решающим.

Член экспертной комиссии не уполномочен передавать право голоса иному лицу, в том числе другому члену экспертной комиссии.

Член экспертной комиссии, не согласившийся с мнением большинства, уполномочен в течение суток с момента окончания заседания подать в письменном виде свое особое мнение для приобщения к протоколу.

Не допускается какое-либо вмешательство в деятельность экспертной комиссии.

Не допускается включение в состав экспертной комиссии, а также привлечение для иной формы участия в работе экспертной комиссии лиц, являющихся представителями заявителя, а также лиц, прямо или косвенно принимавших участие в подготовке и (или) разработке вакцины.

Сноска. Пункт 5 в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

6. Экспертная комиссия в течение 10 (десять) рабочих дней осуществляет оценку полноты представленных документов и их рассмотрение с соблюдением принципов независимости, объективности.

В случае наличия вопросов или замечаний к представленным документам, государственная экспертная организация направляет заявителю в срок не более 1 (один) рабочего дня со дня регистрации заявления, официальный запрос (в произвольной

форме) о необходимости предоставления дополнительного разъяснения и (или) устранения выявленных замечаний в полном объеме в срок, не превышающий 3 (три) рабочих дней.

В случаях представления заявителем неполного пакета документов, а также неустранения замечаний экспертной комиссии в сроки, предусмотренные настоящим пунктом, экспертной комиссией выдается отрицательное заключение.

7. Итоги проведения заседания экспертной комиссии оформляются соответствующим протоколом и подписываются всеми членами экспертной комиссии.

8. По итогам рассмотрения и обсуждения экспертная комиссия в течение 1 (один) рабочего дня формирует заключение о безопасности, качестве и эффективности вакцины по форме согласно приложению 3 к настоящим Правилам.

9. Государственный орган на основании представленного экспертной комиссией заключения о безопасности, качестве и эффективности вакцины в течение 1 (один) рабочего дня принимает решение о временной государственной регистрации вакцины сроком на 18 (восемнадцать) месяцев или об отказе во временной государственной регистрации вакцины.

Сноска. Пункт 9 в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

10. В случае положительного решения государственный орган в течение 1 (один) рабочего дня выдает заявителю временное регистрационное удостоверение по форме согласно приложению 4 к настоящим Правилам.

11. В случае отрицательного решения государственный орган в течение 1 (один) рабочего дня извещает в письменной (произвольной) форме заявителя об отказе во временной государственной регистрации вакцины с указанием причин отказа.

Основанием для отказа является отрицательное заключение экспертной комиссии.

12. Не допускается медицинское применение на добровольной основе вакцин, получивших временное регистрационное удостоверение до предоставления заявителем в государственный орган отчетов I - II фаз клинических исследований и промежуточного отчета III фазы исследований, проведенных с включением не менее 50 (пятьдесят) % субъектов исследования, предусмотренных протоколом клинического исследования, за исключением медицинского применения, проводимого в рамках клинических исследований.

13. В ходе медицинского применения вакцин в рамках проводимого клинического исследования или медицинского применения вакцин на добровольной основе, получивших временное регистрационное удостоверение по результатам I - II фаз клинических исследований и промежуточного отчета III фазы исследований, проведенных с включением не менее 50 (пятьдесят) % субъектов исследования, предусмотренных протоколом клинического исследования, государственный орган принимает решение о приостановлении или отмене действия временного регистрационного удостоверения в случаях:

- 1) выявления и (или) получения данных о возникновении нежелательных реакций вакцины;
- 2) выявления и (или) получения данных о неблагоприятном соотношении " польза-риск" вакцины;
- 3) наличия вступившего в силу судебного решения о нарушении исключительных прав третьих лиц на изобретение или полезную модель.

В период действия временного регистрационного удостоверения заявитель представляет полные отчеты I - II фаз клинических исследований и промежуточный отчет III фазы исследований, проведенных с включением не менее 50 (пятьдесят) % субъектов исследования, предусмотренных протоколом клинического исследования.

14. По истечении срока действия временного регистрационного удостоверения заявитель представляет в экспертную комиссию результаты клинических исследований по безопасности, качеству и эффективности вакцины, полученные в период действия временного регистрационного удостоверения.

15. Экспертная комиссия в течение 7 (семь) рабочих дней рассматривает представленные заявителем сведения.

В случае положительных результатов клинических исследований вакцины о ее медицинском применении, заявитель, владеющий временным регистрационным удостоверением, проходит процедуру экспертизы и государственной регистрации лекарственных средств и медицинских изделий в соответствии с требованиями статьи 23 Кодекса.

Глава 3. Порядок выдачи временного регистрационного удостоверения вакцинам против коронавируса COVID-19, произведенным за пределами Республики Казахстан

Сноска. Правила дополнены главой 3 в соответствии с постановлением Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

16. Государственный орган, учитывая эпидемиологическую ситуацию в Республике Казахстан, направляет запрос в государственную экспертную организацию о необходимости проверки наличия регистрации вакцины в стране производителя и соответствии производственной площадки производителя вакцины требованиям GMP.

Государственная экспертная организация в течение 3-х (три) рабочих дней со дня регистрации запроса от государственного органа проверяет и анализирует имеющуюся информацию из открытых официальных, интернет-ресурсов и иных источников информацию о:

- 1) регистрации вакцины в стране производителя заявителя;
- 2) соответствии производственной площадки производителя вакцины требованиям GMP.

По итогам проведенных работ экспертная организация направляет в государственный орган заключение государственной экспертной организации о наличии/отсутствии регистрации вакцины в стране производителя и соответствии/несоответствии производственной площадки требованиям GMP.

17. Временное регистрационное удостоверение вакцинам против коронавируса COVID-19, произведенным за пределами Республики Казахстан, выдается при условии наличия соответствующего решения Межведомственной комиссии по недопущению возникновения и распространения короновиральной инфекции на территории Республики Казахстан (распоряжение Премьер-Министра Республики Казахстан от 27 января 2020 года № 10-р) и на основании заключения государственной экспертной организации о наличии регистрации вакцины в стране производителя и соответствии производственной площадки требованиям GMP.

18. Временное регистрационное удостоверение выдается на срок до 8 (восемь) месяцев.

Глава 4. Порядок внесения изменений в регистрационное досье вакцин, имеющих временное регистрационное удостоверение

Сноска. Правила дополнены главой 4 в соответствии с постановлением Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

19. В период действия временного регистрационного удостоверения заявитель для внесения изменений в регистрационное досье предоставляет в государственную экспертную организацию:

1) заявление на внесение изменений в регистрационное досье вакцины по форме согласно приложению 5 к настоящим Правилам;

2) документы в соответствии с перечнем изменений, вносимых в регистрационное досье вакцины, согласно приложению 6 к настоящим Правилам.

Государственная экспертная организация осуществляет регистрацию заявления в день поступления и передает поступившие документы на рассмотрение в экспертную комиссию.

20. Экспертная комиссия в течение 10 (десять) рабочих дней со дня передачи документов на рассмотрение осуществляет оценку полноты представленных документов и их рассмотрение с соблюдением принципов независимости, объективности.

В случае наличия вопросов или замечаний к представленным документам, экспертная комиссия направляет заявителю в срок не более 1 (один) рабочего дня со дня передачи документов на рассмотрение, официальный запрос (в произвольной

форме) о необходимости предоставления дополнительного разъяснения и (или) устранения выявленных замечаний в полном объеме в срок, не превышающий 3 (три) рабочих дней.

21. По итогам рассмотрения и обсуждения заявления и документов экспертная комиссия в течение 1 (один) рабочего дня формирует заключение о внесении изменений в регистрационное досье вакцины по форме согласно приложению 7 к настоящим Правилам.

В случаях представления заявителем неполного пакета документов, а также устранения выявленных экспертной комиссией замечаний в неполном объеме в сроки, предусмотренные настоящим пунктом, экспертной комиссией выдается отрицательное заключение.

В случаях предоставления заявителем заявления и пакета документов соответствующего требованиям настоящих Правил экспертной комиссией выдается положительное заключение.

22. Государственный орган на основании представленного экспертной комиссией заключения в течение 1 (один) рабочего дня принимает решение о внесении изменений в регистрационное досье, с выдачей обновленного временного регистрационного удостоверения по форме согласно приложению 4 к настоящим Правилам, или об отказе во внесении изменений в регистрационное досье вакцины.

Приложение 1
к Правилам временной
государственной регистрации
вакцин против коронавируса
COVID-19

Сноска. Текст в правом верхнем углу приложения 1 в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

Форма

Заявление на проведение временной государственной регистрации вакцины

1. Тип процедуры	Временная регистрация <input type="checkbox"/>	
2. Торговое наименование	на казахском языке	
	на русском языке	
	на английском языке	
3. Международное непатентованное название	на казахском языке	
	на русском языке	
	на английском языке	
4. Лекарственная форма	на казахском языке	
	на русском языке	

5.	Дозировка (концентрация) (заполняется при наличии, объем заполняется в упаковке)	Концентрация указывается для жидких, мягких и газообразных лекарственных форм			
6.	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Код			
		Наименование на казахском языке			
		Наименование на русском языке			
7.	Тип лекарственного средства (заполняется для соответствующего лекарственного препарата, выбирается только один тип)				
1)	<input type="checkbox"/>	Оригинальный лекарственный препарат			
	<input type="checkbox"/>	Однокомпонентный	<input type="checkbox"/> Многокомпонентный		
	<input type="checkbox"/>	Биологический лекарственный препарат	<input type="checkbox"/> Иммунобиологический лекарственный препарат		
	<input type="checkbox"/>	Новая активная фармацевтическая субстанция	<input type="checkbox"/> Балк-продукт		
2)	<input type="checkbox"/>	Активная фармацевтическая субстанция, произведенная не в условиях GMP			
8.	Форма отпуска в стране заявителя	П о р е ц е п т у Без рецепта врача.			
9.	Способы введения				
10	Информация по устройствам ввода				
11	Упаковка (заполняется список значений)				
№	Вид (первичная или вторичная)	Наименование	Размер (при наличии)	Объем (при наличии)	
1)	Первичная				
2)	Промежуточная (при наличии)				
3)	Вторичная				
4)	Штрих-код вторичной упаковки (GTIN) (Джитин) (при наличии)	Указать штрих-код для каждой дозировки (концентрации)			
12	Полный качественный и количественный состав (заполняется список значений)				
№	Тип вещества (активное или вспомогательное)	Количество на единицу	Нормативный документ, регламентирующий качество, или Производитель, страна и адрес производственной площадки (для	Контролируется международным комитетом по контролю за	Наличие ядовитых веществ отмечает

		лекарственной формы	фармакопея с указанием года издания	активных веществ	наркотиками (при наличии)	(при наличии)
1)	Активное				II таб. III таб. IV таб.	1 список список
2)	Вспомогательное					
13	Наименование активной фармацевтической субстанции					
14	Срок хранения лекарственного средства	предлагаемый срок хранения				
		предлагаемый период применения (после первого вскрытия контейнер				
		предлагаемый период применения (после растворения или разведения)				
15	Условия транспортировки					
16	Условия хранения	предлагаемые условия хранения				
		предлагаемые условия хранения после первого вскрытия упаковки				
17	Охранный документ на изобретение или полезную модель, товарный знак (при наличии)					
	Название охранного документа		№ охранного документа			Дат
18	Производство	1) полностью на дан 2) частично на дан 3) полностью на другом производстве.				
19	Производитель (и) лекарственного препарата и участок (и) производства (включая участки производства любого ком лекарственной формы), который является частью лекарственного препарата)					
№ п/п	Тип производителя	Наименование, страна (на казахском, русском, английском языках)	№, дата и срок действия разрешительного документа	Юридический адрес	Фактический адрес	Телефон факс, e-m
1)	Производитель					
2)	Предприятие-упаковщик					
3)	первичная					
4)	вторичная					
5)	Производитель, осуществляющий контроль качества					
6)	Производитель, ответственный за выпуск серий					
7)	Держатель лицензии		Данные по лицензии на производство, выданной уполномоченным органом страны производителя			
8)	Держатель регистрационного удостоверения					
9)	Заявитель или представительство		Данные по доверенности			

10)	Уполномоченное лицо по осуществлению фармаконадзора в Республике Казахстан				
20)	Лаборатория страны-производителя по контролю качества препаратов крови и вакцин, ответственная за контроль качества				
1)	наименование лаборатории				
2)	адрес места осуществления деятельности				
3)	Страна				
4)	телефон/факс				
5)	электронная почта				
22)	Данные по договору на проведение экспертизы лекарственных средств				
1)	№ договора				
2)	Дата заключения				
3)	Срок действия				
23)	Субъект, осуществляющий оплату за проведение экспертизы				
1)	Наименование				
2)	Страна				
3)	Юридический адрес				
4)	Фактический адрес				
5)	Ф.И.О. (при наличии), должность руководителя				
6)	Телефон				
7)	Факс				
8)	e-mail				
9)	Бизнес-идентификационный номер				
10)	Индивидуальный идентификационный номер				
11)	Банк				
12)	Расчетный счет				
13)	Валютный счет				
14)	Код				
15)	Банковский идентификационный код				

Заявитель: _____

Гарантирую: достоверность информации регистрационного досье, не нарушать исключительных прав третьими лицами на адекватность переводов методик контроля качества, инструкции по медицинскому применению лекарственного средства; средств, стандартные образцы лекарственных субстанций и их примесей в количествах, достаточных для трехкратного расходные материалы, применяемые при проведении испытаний лекарственных средств (в исключительных случаях и соответствие нормативным документам, представляемым

Обязуюсь сообщать обо всех изменениях в регистрационное досье, а также представлять материалы при обнаружении неже лекарственного средства, ранее не указанных в инструкции по медицинскому применению.

Дата	
Ф. И. О. Заявителя	и должность ответственного лица
Подпись	

Приложение 2
к Правилам временной
государственной регистрации
вакцин против коронавируса
COVID-19

Сноска. Текст в правом верхнем углу приложения 2 в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

Перечень документов, представляемых для временной государственной регистрации вакцин для производителей Республики Казахстан

№ п/п	Наименование документов
1	2
Часть I Общая документация*	
IA1	При производстве на территории Республики Казахстан – нотариально засвидетельствованный сертификат GMP (при наличии). При производстве на основе переноса (трансфера) полного цикла или части производственных и технологических процессов – нотариально засвидетельствованный сертификат GMP.
I A2.	Копия государственной лицензии на фармацевтическую деятельность (нотариально засвидетельствованная)
I A3.	Приложение к лицензии
I A4.	Если в производственном процессе участвует несколько производителей документы пунктов IA2, IA3, IA4 представляются на всех участников производства
I A5.	Лицензионный договор (соглашение) на право производства (до истечения срока действия патента на оригинальный препарат) (при наличии)
I A6.	Нотариально засвидетельствованная копия охранного документа на изобретение или полезную модель оригинального лекарственного средства (представляется патентообладателем охранного документа), охранного документа на товарный знак (при наличии)
I A8.	Документ, подтверждающий качество готового продукта трех серий (сертификат анализа, протокол анализа), одна серия которого совпадает с серией образца лекарственного средства, поданного на регистрацию
I A9.	Документ о прионовой безопасности на вещества животного происхождения от производителя
I B3.	Текст маркировки для первичной и вторичной упаковок, стикеров, этикеток на казахском и русском языках
Часть II Химическая, фармацевтическая и биологическая документация*	
II	Содержание
II A	Состав

II A 1	Качественный и количественный состав лекарственного препарата (активные, вспомогательные вещества)
II A 2	Документ, подтверждающий качество упаковочного и укупорочного материалов готового продукта
II A 3	Фармацевтическая разработка (описание АФС, вспомогательных веществ, разработка лекарственного препарата, разработка производственного процесса, совместимость компонентов, излишки, стабильность, микробиологическая чистота)
II B	Сведения о производстве:
II B 1	производственная формула
II B 2	описание технологии производства
II B 3	контроль в процессе производства (операционный контроль)
II C	методы контроля исходных материалов
II C 1	активная субстанция
II C 1.1	Документ, подтверждающий качество активного вещества трех серий (сертификат анализа субстанции от производителя, протокол анализа, аналитический паспорт)
II C 2	вспомогательные вещества
II C 2.1	сертификаты качества на вспомогательные вещества
II C 3	упаковочный материал (первичная и вторичная упаковка)
II C 3.1	сертификаты качества упаковочного материала с приложением документов, регламентирующих их качество
II D	методы контроля качества промежуточных продуктов (при необходимости)
II E	спецификация качества и методики контроля готового продукта
II E 1	нормативный документ производителя по контролю качества и безопасности лекарственного средства в электронном виде в формате "pdf (док)", пояснительная записка к нему
II E 2	валидация методик испытаний лекарственного препарата *
II F	результаты испытания стабильности сроком не менее чем 3 (три) месяца
II H	данные контроля на животных
II L .	дополнительная информация, подтверждающая качество (при необходимости)
Часть III. Фармакологическая и токсикологическая документация	
III.	Содержание

III A.	Данные по токсичности (острой и хронической), (медицинский иммунобиологический препарат – токсичность при однократном введении и введении повторных доз)
III B.	Влияние на репродуктивную функцию
III C.	Данные по эмбриотоксичности и тератогенности
III D.	Данные по мутагенности (при наличии)
III E.	Данные по канцерогенности (при наличии)
III F.	Фармакодинамика (для медицинских генно-биологических препаратов – результаты исследования реактогенности)
III G.	Фармакокинетика (для медицинских иммунобиологических препаратов – результаты специфической активности)
III H.	Данные о местно-раздражающем действии (для медицинских иммунобиологических препаратов – результаты исследования иммуногенности)
III Q.	Дополнительная информация, подтверждающая безопасность (при необходимости)
Часть IV. Клиническая документация**	
IV.	Содержание
IV A.	Данные по клинической фармакологии (фармакодинамика, фармакокинетика)
IV B.	Клиническая, иммунологическая эффективность
IV C.	Диагностическая эффективность
IV D.	Результаты клинических исследований (испытаний), включая отчеты доклинических исследований, промежуточные отчеты I - II фаз клинических исследований.
IV D1	Данные пострегистрационного опыта (при наличии)
IV E.	Дополнительная информация, подтверждающая эффективность
	<p>При производстве на основе переноса (трансфера) полного цикла или части производственных и технологических процессов к регистрационному досье дополнительно представляются следующие документы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) договор о переносе производственных и технологических процессов между производителем в Республике Казахстан и зарубежным производителем; 2) отчет по результатам проведенного трансфера, включающего описание проекта трансфера, масштаб трансфера, критические параметры, полученные основной и дополнительной площадками, заключительные выводы трансфера, с приложением нотариально засвидетельствованного сертификата GMP (с указанием даты и результатов последней инспекции зарубежного производителя), соответствующего надлежащей производственной практике (GMP) Республики Казахстан; 3) отчет валидации производственных процессов на производственной площадке в Республике Казахстан * * * ; 4) о подтверждении того, что качество исходного сырья (активной субстанции, вспомогательных веществ), используемого на производственной площадке в Республике Казахстан, не влияет на процесс или готовый продукт; 5) по контролю качества препаратов, производимых на производственной площадке в Республике Казахстан, и препаратов зарубежного производителя осуществляется по одной спецификации;

6) отчеты доклинических исследований, I - II фаз клинических исследований и промежуточного отчета III фазы исследований, проведенных с включением не менее 50 (пятьдесят) % субъектов исследования, предусмотренных протоколом клинического исследования от передающей стороны. От принимающей стороны не требуются повторного проведения доклинических и клинических исследований в Республике Казахстан;

7) на момент подачи заявления на временную государственную регистрацию передающая сторона предоставляет результаты исследований ускоренной стабильности и не менее 6-ти месячных исследований долгосрочной стабильности для принимающей стороны – программу исследований стабильности с указанием серий лекарственного препарата и пострегистрационные обязательства о предоставлении данных стабильности с площадок передающей и принимающей сторон (периодичность представления информации согласно программе изучения стабильности). При полном или частичном переносе (трансфере) производственных и технологических процессов заявитель 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.

Примечание:

* для фармакопейных методик представляются данные верификации;

** утвержденный протокол исследования, утвержденный отчет исследования, разрешение регуляторного органа на проведение исследования (при наличии), одобрение этической комиссии, копия договора страхования ответственности спонсора и/или исследовательского центра, в случае причинения вреда жизни и здоровью субъекта исследования, копии индивидуальных регистрационных карт субъектов исследования (для международных, многоцентровых клинических исследований 20 (двадцать) %), хроматограммы (при предоставлении исследования биоэквивалентности), копии договоров между спонсором клинического исследования и исследовательским центром (контрактной исследовательской организацией) (в случае необходимости после изъятия конфиденциальной информации);

*** гарантийное обязательство о представлении отчета по валидации производственных процессов, проведенной на 3-х последовательных промышленных сериях в течение 7 дней после завершения валидации.

Приложение 3
к Правилам временной
государственной регистрации
вакцин против коронавируса
COVID-19

Сноска. Приложение 3 в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

Заключение о безопасности, качестве и эффективности вакцины

1. Экспертная комиссия сообщает результаты экспертизы на безопасность, качество и эффективность вакцины для целей временной государственной регистрации в Республике Казахстан:

Номер и дата заявки

Торговое наименование вакцины (с указанием лекарственной формы, дозировки, концентрации и объема заполнения, количества доз в упаковке для лекарственного препарата)
Организация-производитель, страна-производитель, держатель временного регистрационного удостоверения
Заключение экспертной комиссии (положительное или отрицательное)

2. Заключение (положительное): материалы и документы регистрационного досье на вакцину, представленные для временной государственной регистрации в Республике Казахстан, соответствуют требованиям Правил временной государственной регистрации вакцин против коронавируса COVID-19 (далее – Правила).

Вакцина (торговое наименование вакцины с указанием лекарственной формы, дозировки, концентрации и объема заполнения, количества доз в упаковке) может быть зарегистрирована в Республике Казахстан сроком на 18 (восемнадцать) месяцев.

Заключение (отрицательное): материалы и документы регистрационного досье на вакцину, представленные для временной государственной регистрации в Республике Казахстан, не соответствуют установленным требованиям Правил.

Вакцина (торговое наименование вакцины с указанием лекарственной формы, дозировки, концентрации и объема заполнения, количества доз в упаковке) не может быть зарегистрирована в Республике Казахстан.

	Руководитель	экспертной	комиссии
<i>подпись</i>	<i>Ф.И.О. (при наличии)</i>		
	Члены	экспертной	комиссии
<i>подпись</i>	<i>Ф.И.О. (при наличии)</i>		
<i>подпись</i>	<i>Ф.И.О. (при наличии)</i>		
<i>подпись</i>	<i>Ф.И.О. (при наличии)</i>		

Приложение 4
к Правилам временной
государственной регистрации
вакцин против коронавируса
COVID-19

Сноска. Приложение 4 в редакции постановления Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

Форма

Герб Республики Казахстан

Министерство здравоохранения Республики Казахстан

Временное регистрационное удостоверение РК-БП - № _____

--	--	--

1.	Наименование держателя регистрационного удостоверения
2.	Страна держателя регистрационного удостоверения
в том, что лекарственное средство зарегистрировано и разрешено к применению в медицинской практике на территории Республики Казахстан (информация о зарегистрированном лекарственном средстве)	
3.	Торговое наименование препарата
4.	Для производителей торговое наименование для экспорта
5.	Международное непатентованное название (при наличии)
6.	Лекарственная форма
7.	Дозировка
8.	Фасовка
9.	Код анатомо-терапевтической-химической классификации
10.	Состав активных веществ
11.	Срок хранения
12.	Порядок отпуска (по рецепту, без рецепта)

Информация о производителе лекарственного средства

№	Тип организации или участок производства	Наименование организации	Страна
1.	Производитель		
2.	Упаковщик		

Дата временной государственной регистрации от "___" _____ 20__ года № _____ решения.

Действительно до "___" _____ 20__ года.

Ф.И.О. (при наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченного лица)

Допускается медицинское применение вакцин, получивших временное регистрационное удостоверение на добровольной основе, при наличии отчетов I - II фаз клинических исследований и промежуточного отчета III фазы исследований, проведенного с включением не менее 50 (пятьдесят) % субъектов исследования, предусмотренных протоколом клинического исследования.

Приложение 5
к Правилам временной
государственной регистрации
вакцин против коронавируса
COVID-19

Сноска. Правила дополнены приложением 5 в соответствии с постановлением Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

Форма

Заявление на внесение изменений в регистрационное досье вакцины

1.	Торговое наименование	на казахском языке	
		на русском языке	
		на английском языке	

2.	Международное непатентованное название	на казахском языке					
		на русском языке					
		на английском языке					
3.	Лекарственная форма	на казахском языке					
		на русском языке					
4.	Дозировка (концентрация) (заполняется при наличии, объем заполняется в упаковке)	концентрация указывается для жидких, мягких и газообразных лекарственных форм					
5.	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Код					
		наименование на казахском языке					
		наименование на русском языке					
6.	Способы введения						
7.	Упаковка (заполняется список значений)						
№	Вид (первичная или вторичная)	Наименование	Размер (при наличии)	Объем (при наличии)			
1)	Первичная						
2)	Промежуточная (при наличии)						
3)	Вторичная						
4)	Штрих-код вторичной упаковки (GTIN) (Джитин) (при наличии)	указать штрих-код для каждой дозировки (концентрации)					
8.	Полный качественный и количественный состав (заполняется список значений)						
№	Тип вещества (п/ активное или п вспомогательное)	Наименование	Количество на единицу лекарственной формы	Нормативный документ, регламентирующий качество, или фармакопея с указанием года издания	Производитель, страна и адрес производственной площадки (для активных веществ)	Контролируется Международным комитетом по контролю за наркотиками (отмечается при наличии)	Наличие ядовитых веществ (отмечается при наличии)
1)	Активное					II таб. III таб. IV таб.	1-список -список
2)	Вспомогательное						
9.	Срок хранения лекарственного средства	предлагаемый срок хранения					
		предлагаемый период применения (после первого вскрытия контейнера)					
		предлагаемый период применения (после растворения или разведения)					
10.	Условия транспортировки						
11.	Условия хранения	предлагаемые условия хранения					
		предлагаемые условия хранения после первого вскрытия упаковки					
12.	Охранный документ на изобретение или полезную модель, товарный знак (при наличии)						
	Название охранного документа	№ охранного документа				Дата выд	
13.	Производство	1)	полностью	на	данно		
		2)	частично	на	данно		
		3)	полностью на другом производстве				

14	Производитель (и) лекарственного препарата и участок (и) производства (включая участки производства любого ком- лекарственной формы), который является частью лекарственного препарата)					
№ п/ п	Тип производителя	Наименование , страна (на казахском, русском, английском языках)	№, дата и срок действия разрешительного документа	Юридический адрес	Фактический адрес	Телефон факс, e-mail
1)	Производитель					
2)	Предприятие-упаковщик					
3)	первичная					
4)	вторичная					
5)	Производитель, осуществляющий контроль качества					
6)	Производитель, ответственный за выпуск серий					
7)	Держатель лицензии		Данные по лицензии на производство, выданной уполномоченным органом страны производителя			
8)	Держатель регистрационного удостоверения					
9)	Заявитель или представительство		Данные по доверенности			
10)	Уполномоченное лицо по осуществлению фармаконадзора в Республике Казахстан					
15	Лаборатория страны-производителя по контролю качества препаратов крови и вакцин, ответственная за контроль качест-					
1)	наименование лаборатории					
2)	адрес места осуществления деятельности					
3)	Страна					
4)	телефон/факс					
5)	электронная почта					
16	Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного средства (указать вносимые изменения)					
	Тип изменения	Редакция до внесения изменений				Вносимь
17	Данные по договору на проведение экспертизы лекарственных средств					
1)	№ договора					
2)	Дата заключения					
3)	Срок действия					

18	Субъект, осуществляющий оплату за проведение экспертизы	
1)	Наименование	
2)	Страна	
3)	Юридический адрес	
4)	Фактический адрес	
5)	Ф.И.О. (при наличии), должность руководителя	
6)	Телефон	
7)	Факс	
8)	e-mail	
9)	Бизнес-идентификационный номер	
10)	Индивидуальный идентификационный номер	
11)	Банк	
12)	Расчетный счет	
13)	Валютный счет	
14)	Код	
15)	Банковский идентификационный код	
Заявитель: _____		
<p>Гарантирую: достоверность информации регистрационного досье, не нарушать исключительных прав третьими лицами на адекватность переводов методик контроля качества, инструкции по медицинскому применению лекарственного средства; препаратов, стандартные образцы лекарственных субстанций и их примесей в количествах, достаточных для трехкратного расходные материалы, применяемые при проведении испытаний лекарственных средств (в исключительных случаях и в соответствии нормативным документам, представляемым</p> <p>Обязуюсь сообщать обо всех изменениях в регистрационное досье, а также представлять материалы при обнаружении применении лекарственного средства, ранее не указанных в инструкции по медицинскому применению.</p>		
Дата		
Ф.И.О. и должность ответственного лица и заявителя		
Подпись		

Приложение 6
к Правилам временной
государственной регистрации
вакцин против коронавируса
COVID-19

**Сноска. Правила дополнены приложением 6 в соответствии с постановлением
Правительства РК от 15.04.2021 № 244.**

Форма

Перечень изменений, вносимых в регистрационное досье вакцины

А. Административные изменения

--	--	--	--	--

А.1 Изменение названия и (или) адреса держателя регистрационного удостоверения	Условия	Документы и данные	Процедура
а) держатель регистрационного удостоверения не меняется	1	1, 2	IA
б) смена держателя регистрационного удостоверения		2, 3, 4	IB
У с л о в и я			
1. Держателем регистрационного удостоверения является юридическое лицо.			
Д о к у м е н т а ц и я			
1. Документ уполномоченного органа либо уполномоченной организации (например, налогового органа), в котором указаны новое название или адрес.			
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка).			
3. Краткая характеристика системы фармаконадзора от нового держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) включает следующие элементы:			
- информация о том, что ДРУ имеет в своем распоряжении ответственное лицо за глобальный фармаконадзор;			
- контактные данные ответственного лица за глобальный фармаконадзор;			
- декларация, подписанная ДРУ о том, что он имеет систему фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по пострегистрационному контролю безопасности лекарственных средств;			
- ссылка на место (адрес), где хранится мастер-файл системы фармаконадзора.			
4. Договорные взаимоотношения между производителем и ДРУ на право осуществления деятельности по фармаконадзору.			
А.2 Изменение (торгового) наименования лекарственного препарата	Условия	Документы и данные	Процедура
лекарственные препараты	1	1, 2, 3, 4, 5	IB
У с л о в и я			
1. Следует избегать путаницы с названиями существующих медицинских препаратов или международным непатентованным названием МНН, если наименование общепринятое, изменение должно быть произведено в следующем порядке: от общепринятого названия к фармакопейному или к МНН			
Д о к у м е н т а ц и я			
1. Мотивированное обоснование необходимости изменения названия препарата.			
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка).			
3. Копия документа, выданного компетентными органами страны-производителя, который удостоверяет изменение его названия.			
4. Подписанная декларация о том, что место, способ, состав, нормативный документ, регламентирующий качество препарата, остались без изменения.			
5. Ведомость изменений к утвержденному нормативному документу по контролю качества и безопасности ЛС.			
А.3 Изменение наименования активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества	Условия	Документы и данные	Процедура
	1	1, 2	IA
У с л о в и я			
1. Фармацевтическая субстанция и вспомогательное вещество не изменяется.			
Д о к у м е н т а ц и я			
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			

2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

<p>A.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. Eur., или производителя нового вспомогательного вещества (если указано в техническом досье)</p>	Условия	Документы и данные	Процедура
	1	1, 2, 3	IA

У с л о в и я

1. Производственная площадка и ни одна из производственных операций не изменяется.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Документ от уполномоченного органа (например, налогового органа) либо уполномоченной организации, в котором указаны новое название и (или) адрес.
2. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
3. При изменении названия держателя МФАФС – обновленное разрешение на доступ.

<p>A.5 Изменение названия и (или) адреса производителя лекарственного препарата, включая выпускающие площадки и площадки по контролю качества</p>	Условия	Документы и данные	Процедура
<p>а) действия, за которые отвечает производитель (импортер), включают выпуск серий</p>	1	1, 2, 3	IA
<p>б) действия, за которые отвечает производитель/импортер, не включают выпуск серий</p>	1	1, 2, 3	IA

У с л о в и я

1. Нет изменения в производственном процессе, фактическом месте расположения площадки, нормативном документе по контролю качества и безопасности лекарственного средства.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Копия исправленного разрешения на производство (при наличии) или документ от уполномоченного органа либо уполномоченной организации, в котором упоминается новое название и (или) адрес.
2. Если применимо, поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате.
3. Обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка.

<p>A.6 Изменение кода анатомо-терапевтическо-химической (далее – АТХ) классификации</p>	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
	1	1, 2	IB

У с л о в и я

1. Изменение вследствие утверждения или изменения ВОЗ кода АТХ.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Свидетельство ВОЗ об утверждении или копия перечня кодов АТХ.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата).

<p>A.7 Исключение производственной площадки (в том числе для активной фармацевтической субстанции, промежуточных продуктов, лекарственного препарата, упаковщика, производителя, ответственного за выпуск серии, контроля качества серий или</p>	Условия	Требуемая документация	
--	---------	------------------------	--

поставщика исходного материала, реактива или вспомогательного вещества (если указаны в досье)			В и д процедуры
	1, 2	1, 2	IA
У с л о в и я			
1. Остается не менее одной ранее одобренной производственной площадки/производителя, осуществляющей 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.			
Д о к у м е н т а ц и я			
1. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить "текущих" и "предлагаемых" производителей, перечисленных в заявлении о регистрации.			
2. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая пересмотренную информацию о лекарственном препарате.			
A.8 Изменение даты аудита для верификации соответствия производителя активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики Республики Казахстан	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
		1	IA
Д о к у м е н т а ц и я			
1. Письменное подтверждение производителя лекарственного препарата, содержащее указание о верификации соответствия производителя активной фармацевтической субстанции Правилам надлежащей производственной практики Республики Казахстан.			

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 (АФС), или изменение производителя АФС (включая , если применимо, площадки по контролю качества), если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее.	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) предлагаемый производитель принадлежит к той же фармацевтической группе, что и одобренный производитель	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	IB
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, используемый в производстве биологического/иммунологического лекарственного препарата	-	-	II
е) изменение порядка контроля качества активной фармацевтической субстанции: смена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль/испытание серий	2, 4	1, 5	IV
ж) внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей МФАФС и требующей существенного обновления соответствующего раздела досье по активной фармацевтической субстанции	-	-	II
з) включение альтернативной площадки по стерилизации активной фармацевтической субстанции с использованием метода Государственной Фармакопеи Республики Казахстан	-	1, 2, 4, 5, 8	IV
и) внесение новой площадки по микронизации	2, 5	1, 4, 5, 6	IV
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

У с л о в и я

1. Спецификации исходных материалов и реактивов (включая внутрипроизводственные контроли, методы анализа всех материалов) идентичны ранее одобренным. Спецификации (включая внутрипроизводственный контроль, методы анализа всех материалов), способы приготовления (включая размер серии) и подробный способ синтеза промежуточных продуктов и активных фармацевтических субстанций идентичны ранее одобренным.
2. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической/ иммунологической или стерильной.
3. Если в процессе производства используются материалы человеческого или животного происхождения, производитель не использует нового поставщика, в отношении которого требуется оценка вирусной безопасности и соответствие Государственной Фармакопее Республики Казахстан по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.
4. Трансфер метода со старой на новую площадку произведен успешно.
5. Спецификация на размер частиц активной фармацевтической субстанции и соответствующий аналитический метод не изменяются.

Документация

1. Если применимо, поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Декларация ДРУ или держателя МФАФС соответственно, что процедуры контроля качества способа синтеза (или для растительных лекарственных препаратов соответственно): метода приготовления, географического источника, производства растительной фармацевтической субстанции и процесса производства) и спецификации активной фармацевтической субстанции и исходного материала/реактива/промежуточного продукта в процессе производства активной фармацевтической субстанции (если применимо) не отличаются от ранее одобренных.
3. Либо сертификат соответствия Европейской Фармакопеи 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.
4. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, двух серий (по меньшей мере, опытно-промышленных) активной фармацевтической субстанции от текущих и предлагаемых производителей / площадок.
5. В форме заявления о внесении изменений необходимо четко обозначить "текущих" и "предлагаемых" производителей как указано в разделе 2.5 формы заявления.
6. Если активная фармацевтическая субстанция используется в качестве исходного материала, декларация квалифицированного лица 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(и) активной фармацевтической субстанции, указанный(е) в заявлении, осуществляет(ют) 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.І.б.1).
7. Гарантийное письмо (при необходимости) производителя активной фармацевтической субстанции должно 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.
9. Сравнительные данные (в форме таблицы) способов синтеза и спецификации качества активной фармацевтической субстанции и исходного материала/реактива/промежуточного продукта в процессе производства активной фармацевтической субстанции предлагаемого и утвержденного производителя.

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	ІВ
б) значимое изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции, которое может оказать 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 может	-		ІІ

оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата и не связано с протоколом		-	
г) изменение затрагивает растительный лекарственный препарат, а именно: географический источник, способ производства или приготовления	-	-	II
д) несущественное изменение закрытой части МФАФС	-	1, 2, 3, 4	IV
<p>У с л о в и я</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 			
<p>Д о к у м е н т а ц и я</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Поправка к соответствующему (им) разделу (ам) 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 ДРУ 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.1.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, требующий квалификации, или физико-химические свойства, влияющие на биодоступность.		
Б.1.а.3 Изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта, используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	В и д 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	IV
б) 10-кратное разукрупнение	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IV

в) изменение требует анализа сопоставимости биологической/иммунологической активной фармацевтической субстанции	-	-	II
г) увеличение размера серии более 10 раз по сравнению с зарегистрированным размером	-	1, 2, 3, 4	IV
д) увеличение/уменьшение масштаба производства биологической/иммунологической активной фармацевтической субстанции без изменения процесса производства (например, дублирование линии)	-	1, 2, 3, 4	IV

У с л о в и я

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

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Номера серий, испытанных серий имеют предлагаемый размер серии.
3. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере одной промышленной серии активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта соответственно, произведенной в утвержденном и предлагаемом размере. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; держатель обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.
4. Копии одобренных спецификаций активной фармацевтической субстанции (и промежуточных продуктов, если применимо).
5. Декларация ДРУ или держателя МФАФС соответственно, что все изменения методов производства затрагивают лишь необходимые для укрупнения или разукрупнения, например, использование оборудования другого размера; изменение не влияет нежелательным образом на воспроизводимость процесса; изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или нарушения стабильности; спецификации активной фармацевтической субстанции/промежуточных продуктов не изменяются.

Б.1.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	IA
б) добавление новых внутрипроизводственных испытаний или критериев приемлемости	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) исключение незначимого внутрипроизводственного испытания	1, 2, 7	1, 2, 5	IA

г) расширение одобренных внутрипроизводственных критериев приемлемости, которые существенно влияют на совокупное качество активной фармацевтической субстанции			II
д) исключение внутрипроизводственного испытания, которое может существенно повлиять на совокупное качество активной фармацевтической субстанции			II
е) добавление или замена внутрипроизводственного испытания из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 6	IV

У с л о в и я

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации или внесения изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая некалфицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон действующих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим/иммунологическим/иммунохимическим или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любой запрос на изменение частоты испытаний.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему (им) разделу (ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний.
3. Подробное описание новой нефармакопейной аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа двух промышленных серий (для биологических активных фармацевтических субстанций, в отсутствие должных обоснований, – три промышленные серии) активной фармацевтической субстанции по всем параметрам спецификации.
5. Обоснование/оценка рисков со стороны ДРУ или держателя МФАФС соответственно, подтверждающие, что внутрипроизводственные параметры являются незначимыми или устаревшими.
6. Обоснование со стороны ДРУ или держателя МФАФС соответственно новых внутрипроизводственных испытаний и пределов.

Б.1.а.5 Изменение активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) замена штамма(ов) сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа			II

Б.1. б) Контроль качества активной фармацевтической субстанции

--	--	--	--

Б.1.6.1 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	В и д процедуры
а) ужесточение критериев приемлемости спецификации лекарственных препаратов, подлежащих выпуску серий официальным контрольным органом	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
в) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытания	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IB
г) исключение незначительного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
д) исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата			II
е) изменение, выходящее за одобренный диапазон критериев приемлемости спецификаций активной фармацевтической субстанции			II
ж) расширение одобренных критериев приемлемости спецификации на исходные материалы/промежуточные продукты, которые существенно влияют на совокупное качество активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата			II
з) добавление или замена (исключая биологическую и иммунологическую субстанцию) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытания из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
и) если на активную фармацевтическую субстанцию отсутствует статья Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, изменение собственных данных спецификации на данные неофициальной фармакопеи или фармакопеи третьей страны		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

У с л о в и я

1. Изменение не является следствием любого обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой некавалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим/ иммунологическим/ иммунохимическим или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Изменение любого материала не затрагивает генотоксичную примесь. Если вовлечена активная фармацевтическая субстанция, за исключением остаточных растворителей, которые должны соответствовать пределам, соответствующей статье Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, контроль любой новой примеси должен соответствовать Государственной Фармакопее Республики Казахстан.
8. Параметр спецификации не затрагивает критический параметр, например, любой из следующих: количественное определение, примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве активной фармацевтической субстанции), любая критическая физическая

характеристика, например, размер частиц, насыпная плотность до и после уплотнения, испытание на подлинность, вода, любой запрос на пропуск испытания.

Документация

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

Б.1.6.2 Изменение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала, промежуточного продукта, реактива, используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) незначимые изменения одобренной аналитической методики	1, 2, 3, 4	1, 2	IV
б) исключение аналитической методики активной фармацевтической субстанции или исходного материала, промежуточного продукта, реактива, если альтернативная ей аналитическая методика уже одобрена	7	1	IA
в) прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление) реактива, которая не оказывает значимого влияния на совокупное качество активной фармацевтической субстанции	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IV
г) существенное изменение или замена биологического, иммунологического, иммунохимического метода испытания или метода, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции			II
д) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену) активной фармацевтической субстанции или исходного материала/промежуточного продукта		1, 2	IV

Условия

1. Проведена необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.
2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые некалфицированные примеси не обнаружены.
3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).
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).
5. Ни один новый метод испытания не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.
6. Активная фармацевтическая субстанция не является биологической, иммунологической.
7. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика не была включена посредством IA-уведомления.

Документация

1. Поправка к соответствующему (им) разделу (ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).
2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие, что текущее и предлагаемое испытания эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.

Б.І. в) упаковочно-укупорочная система

Б.І.в.1 Изменение первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) качественный и (или) количественный состав	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	ІА
б) качественный и (или) количественный состав для стерильных или незамороженных биологических/иммунологических активных фармацевтических субстанций			ІІ
в) жидкие активные фармацевтические субстанции (нестерильные)		1, 2, 3, 5, 6	ІВ

Условия

1. По соответствующим свойствам предлагаемый упаковочный материал должен, по меньшей мере, быть эквивалентным одобренному.
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, трехмесячного 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.
3. Исключаются стерильные, жидкие и биологические/иммунологические активные фармацевтические субстанции.

Документация

1. Поправка к соответствующему (им) разделу (ам) досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O₂, CO₂, влаги и т.д.), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям о пластических материалах и объектах, контактирующих с пищевыми продуктами.
3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты лекарственного препарата не переходят в упаковку), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям о пластических материалах и объектах, контактирующих с пищевыми продуктами.
4. Декларация ДРУ 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 представляют 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	В и д 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

У с л о в и я

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесения изменений II типа), если только оно ранее не рассмотрено и одобрено в качестве меры последующего наблюдения.
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства упаковочного материала или при хранении активной фармацевтической субстанции.
3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.

Д о к у м е н т а ц и я

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

Б.І.в.3 Изменение аналитической методики испытания первичной упаковки активной фармацевтической субстанции	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) незначительные изменения утвержденной аналитической методики	1, 2, 3	1, 2	ІА
б) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)	1, 3, 4	1, 2	ІА
в) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже утверждена	5	1	ІА

У с л о в и я

1. Согласно соответствующим документам Республики Казахстан проведена необходимая валидация, подтверждающая то, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.
2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).
3. Ни один новый метод испытаний не основан на новых нестандартных методах или стандартных методах, используемых по-новому.
4. Активная фармацевтическая субстанция/лекарственный препарат не являются биологическими/иммунологическими.

5. В отношении параметра спецификации сохраняется аналитическая методика, при этом такая методика не была добавлена посредством IA, уведомления.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных валидации.
2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытания эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.

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	В и д процедуры
а) период повторного испытания/период хранения			
1. Сокращение	1	1, 2, 3	IA
2. Увеличение периода повторного испытания путем экстраполяции данных по стабильности, не соответствующей документам Республики Казахстан (*)			II
3. Увеличение периода хранения биологической/иммунологической активной фармацевтической субстанции, не соответствующего одобренной программе изучения стабильности			II
4. Увеличение или введение периода повторного испытания/периода хранения, подтвержденного данными естественного хранения		1, 2, 3	IV
б) условия хранения			
1. Изменение условий хранения активной фармацевтической субстанции на более строгие	1	1, 2, 3	IA
2. Изменение условий хранения 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	IV
в) изменение утвержденной программы изучения стабильности	1, 2	1, 4	IA

У с л о в и я

1. Изменения не являются следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.
2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытываемых параметров, исключению параметра стабильности или снижению частоты испытаний.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье. Необходимо представить результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени, проведенных в соответствии с соответствующими руководствами по стабильности не менее чем на 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.
2. Подтверждение того, что исследования стабильности проведены в соответствии с текущей одобренной программой. Результаты исследования должны подтверждать, что соответствующие одобренные

спецификации	продолжают	соблюдаться.
3. Копии утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию.		
4. Обоснование предлагаемых изменений.		
(*) Примечание	период повторного испытания не применим к биологическим/иммунологическим активным фармацевтическим субстанциям	

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	В и д 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>Д о к у м е н т а ц и я</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(им) разделу(ам) досье.</p>			
Б.І.д.2 Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
		1, 2, 3	II
<p>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Подробное описание предлагаемого изменения.</p> <p>2. Протокол управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию.</p> <p>3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.</p>			
Б.І.д.3 Исключение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими активную фармацевтическую субстанцию	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
	1	1, 2	IA
<p>У с л о в и я</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>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Обоснование предлагаемого исключения.</p> <p>2. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.</p>			
Б.І.д.4 Изменения утвержденного протокола управления изменениями	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры

а) значимые изменения протокола управления изменениями			II
б) незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе		1	IV

Д о к у м е н т а ц и я

1. Декларация, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических/иммунологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.

Б.1.д.5 Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями	Условия	Требуемая документация	В и д 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	IV
в) реализация изменения биологического/иммунологического лекарственного препарата		1, 2, 3, 4, 5	IV

У с л о в и я

1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.

Д о к у м е н т а ц и я

- Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.
- Декларация, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренным в протоколе. Помимо этого, декларация того, что в отношении биологических/иммунологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.
- Результаты исследований, проведенных в соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями.
- Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
- Копия утвержденных спецификаций на активную фармацевтическую субстанцию.

Б. II Лекарственный препарат

Б. II. а) внешний вид и состав

Б. II. а. 1 Изменение или добавление оттисков, гравировки или иных знаков, включая замену или добавление чернил, используемых при производстве лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) изменения оттисков, гравировки или иных знаков	1, 2, 3, 4	1, 2	IV
б) изменение рисок/линий разлома, предназначенных для разделения на равные дозы		1, 2, 3	IV

У с л о в и я

- Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменяются (за исключением внешнего вида).
- Все чернила должны соответствовать действующему фармацевтическому законодательству.
- Риски/линии разлома, не предназначены на разделение на равные дозы.
- Знаки лекарственного препарата, используемые для различения дозировок, полностью не удалены.

Д о к у м е н т а ц и я

- Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая подробное графическое или повествовательное описание текущего и нового внешнего вида, а также соответствующий пересмотр информации о лекарственном препарате.
- В соответствующих случаях образцы лекарственного препарата.
- Результаты соответствующих испытаний по Государственной Фармакопее Республики Казахстан, подтверждающие эквивалентность свойств/правильность дозирования.

Б.П.а.2 Изменение формы или размеров лекарственной формы	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) таблетки, капсулы, суппозитории и pessaries 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
У с л о в и я			
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.			
2. Спецификации лекарственного препарата на выпуск и на конец срока годности не изменились (за исключением размеров лекарственной формы).			
3. Качественный и количественный состав и средняя масса не изменились.			
4. Изменение не затрагивает таблетки с риской, предназначенной для разделения лекарственной формы на равные дозы.			
Д о к у м е н т а ц и я			
1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая подробное графическое отображение текущего и предлагаемого положения, а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.			
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.			
3. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности.			
4. В соответствующих случаях образцы лекарственного препарата.			
5. Результаты соответствующих испытаний по Государственной Фармакопее Республики Казахстан, подтверждающие эквивалентность свойств/правильность дозирования.			
(*) 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	В и д процедуры
а) изменение состава вкусовых добавок (ароматизаторов) или красителей			
1. Добавление, исключение или замена	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IB
2. Увеличение или уменьшение содержания	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IB
б) прочие вспомогательные вещества			
1. Любая незначительная коррекция количественного состава вспомогательных веществ лекарственного препарата	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IB
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

У с л о в и я

1. Изменения функциональных характеристик лекарственной формы, например, времени распадаемости, профиля растворения отсутствуют.
2. Всякую незначительную коррекцию состава для поддержания общей массы необходимо осуществлять вспомогательным веществом, составляющим в настоящее время основную часть лекарственного препарата.
3. Спецификация лекарственного препарата обновлена в части внешнего вида/запаха/вкуса и, при необходимости, исключено испытание на подлинность.
4. Начаты соответствующие исследования стабильности в соответствии с 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, трехмесячного изучения стабильности (на момент введения изменений IA типа и уведомления об изменениях IB типа); профиль стабильности схож с утвержденным в настоящее время профилем. Подтверждение того, что исследования будут завершены, и что, если результаты на конец срока годности не будут укладываться в спецификации или потенциально не укладываться в спецификации, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий. Кроме того, в соответствующих случаях необходимо провести испытание фотостабильности.
5. Все новые компоненты должны удовлетворять требованиям соответствующих документов Республики Казахстан, касающихся красителей, используемых в пищевой промышленности, и вкусовых добавок.
6. Ни один новый компонент не предполагает использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности или соответствия действующим требованиям Государственной Фармакопеи Республики Казахстан по минимизации риска передачи агентов губчатой энцефалопатии животных посредством лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.
7. В соответствующих случаях изменения не влияют на различия между дозировками и не оказывают негативного влияния на вкусовые свойства лекарственных препаратов, предназначенных для детей.
8. Профиль растворения не менее чем 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 с неизменным.
9. Изменение не является следствием нестабильности и (или) не должно сказываться на безопасности, то есть различиях между дозировками.
10. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим/иммунологическим лекарственным препаратом.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая методы испытания на подлинность всех новых красителей (если применимо), а также пересмотр информации о лекарственном препарате соответственно.
2. Декларация, что начаты требуемые исследования стабильности в соответствии с 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; 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 Фармакопеи 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 и т.д.

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	IV
б) лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является ключевым фактором высвобождения			II

У с л о в и я

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.

2. Оболочка не является ключевым фактором механизма высвобождения.

3. Спецификация лекарственного препарата обновлена лишь в части массы и размеров (если применимо).

4. Начаты соответствующие исследования стабильности 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, трехмесячные данные по стабильности; подтверждение того, что исследования будут завершены. Если результаты не укладываются в спецификации или потенциально могут не уложиться в спецификации на конец срока годности, их немедленно представят уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.

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; 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.

Б.П.а.5 Изменение концентрации однодозного, полностью вводимого парентерального лекарственного препарата при неизменности содержания активной фармацевтической субстанции на единицу дозы (то есть дозировки)	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
			II
Б.П.а.6 Исключение контейнера с растворителем/разбавителем из упаковки	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
		1, 2	IV

Документация

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

Б.П. б) Производство

Б.П.б.1 Замена 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			IV

выпуска серий, контроля серий, первичной и вторичной упаковки		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	
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	IB
<p style="text-align: center;">У с л о в и я</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 style="text-align: center;">Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Сертификат надлежащей производственной практики (GMP) производственной площадки передающей и принимающей стороны.</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 практики Республики Казахстан для исходных материалов.</p> <p>8. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) 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>			
	При изменении производственной площадки в стране и 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, категорий инспектируемых продуктов, надзорное ведомство и прочие сведения. Декларации уполномоченного лица, затрагивающие активную фармацевтическую субстанцию. Держатели лицензий на производство обязаны в качестве исходных материалов использовать исключительно активные фармацевтические субстанции, произведенные в соответствии с GMP, поэтому каждый держатель лицензии на производство обязан продекларировать, что он в качестве исходного материала использует активную фармацевтическую субстанцию, произведенную в соответствии с GMP. Кроме того, поскольку уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, берет на себя общую ответственность за каждую серию, если площадка, выпускающая серию, отличается от указанной выше, уполномоченное лицо, ответственное за сертификацию серии, должно представить дополнительную декларацию. 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 в декларации четко указано, что она подписана от лица всех вовлеченных уполномоченных лиц.

Б.П.б.2 Изменение импортера, соглашений о выпуске серий и испытаний по контролю качества лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) замена или добавление площадки, на которой осуществляется контроль качества/испытание серий	1, 2, 3	1, 2	IA
б) замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий биологического / иммунологического лекарственного препарата и любых методов испытаний, осуществляемых на площадке, являющихся биологическим/ иммунологическим методом			II
в) замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серий			
1. За исключением контроля качества/ испытание серий	1	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>У с л о в и я</p> <p>1. Площадка лицензирована в установленном порядке.</p> <p>2. Лекарственный препарат не является биологическим/иммунологическим лекарственным препаратом.</p> <p>3. Трансфер технологии со старой на новую площадку или новую испытательную лабораторию произведен успешно.</p>			
<p>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Копия лицензий на производство или в случае их отсутствия — 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(ют) 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(им) разделу(ам) досье, включая информацию 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, 5, 6, 7, 8	IV
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
г) введение нестандартного терминального метода стерилизации			II
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
--	--	------------------	----

У с л о в и я

1. Изменения качественного или количественного профиля примесей или физико-химических свойств **о т с у т с т в у ю т .**
2. Изменение касается твердой лекарственной формы для приема внутрь (раствора для приема внутрь) с немедленным высвобождением и рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим/иммунологическим **или** растительным.
3. Принцип производства, включая отдельные его этапы, не изменяются, например, обработка промежуточных продуктов, отсутствуют изменения каких-либо растворителей, используемых в процессе **п р о и з в о д с т в а .**
4. Зарегистрированный в настоящее время процесс производства контролируется внутрипроизводственными контролями и изменение таких контролей (расширение или исключение критериев приемлемости) **не** требуется.
5. Спецификации лекарственного препарата или промежуточных продуктов не изменяются.
6. По результатам нового процесса должен образовываться идентичный с точки зрения всех аспектов качества, безопасности и эффективности лекарственного препарата.
7. 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, трехмесячного 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.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. В отношении мягких и жидких лекарственных форм, в которых активная фармацевтическая субстанция находится в нерастворенном состоянии: надлежащая валидация изменения, включая микроскопию частиц в целях проверки видимых изменений морфологии; сравнительные данные о распределении по размеру частиц (дисперсности), полученные надлежащим способом.
3. В отношении твердых лекарственных форм: данные профиля растворения одной репрезентативной промышленной серии и сравнительные данные трех последних серий, произведенных с помощью предыдущего процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям или сообщить, если результаты не укладываются в спецификацию и предложить план действий. В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной **р а с п а д а е м о с т и .**
4. Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности.
5. При изменении параметра(ов) процесса, которые считаются не оказывающими влияние на качество лекарственного препарата, декларация, что это достигнуто в ходе ранее проведенной одобренной оценки **р и с к о в .**
6. Копии спецификаций на выпуск и на конец срока годности.
7. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), по меньшей мере, одной серии, произведенной с помощью одобренного и предлагаемого процесса. По запросу необходимо представить данные по следующим двум полным промышленным сериям; следует сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию и предложить план действий.
8. 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, трехмесячного 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.

Б.П.б.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	IV
б) разукрупнение до 10 раз	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IV
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	IV
е) масштаб производства биологического/ иммунологического лекарственного препарата увеличился/уменьшился без изменения процесса производства (например, дублирование линии)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IV

У с л о в и я

1. Изменение не влияет на воспроизводимость и (или) постоянство качества лекарственного препарата.
2. Изменение затрагивает стандартные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением или нестерильные жидкие лекарственные формы.
3. Любые изменения методов производства и (или) внутрипроизводственных контролей необходимы лишь для изменения размера серии, например, использование оборудования другого размера.
4. Имеется схема валидации или в соответствии с текущим протоколом успешно проведена валидация производства не менее чем на трех промышленных сериях с новым размером в соответствии с требованиями.
5. Рассматриваемый лекарственный препарат не является биологическим/ иммунологическим.
6. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.
7. Размер серии укладывается в 10-кратный диапазон, предусмотренный при регистрации, или после последующего изменения, не являвшегося изменением IA типа.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.

2. Данные анализа серий (в формате сравнительной таблицы), трех промышленных серий, произведенных в зарегистрированном и предлагаемом размерах. ДРУ обязан сообщить, если результаты анализа не укладываются в спецификацию, и предложить план действий.

3. Копии одобренных спецификаций на выпуск и на конец срока годности.

4. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, соответствующие размеру серии и дате их производства (3), использованных в валидационном исследовании, или представить отчет (результат) валидации производственного процесса для заявленного размера серии.

5. Необходимо представить результаты валидации.

6. Результаты исследований стабильности, проведенные в соответствии с документами РК, по значимым параметрам стабильности, при ускоренных и долгосрочных условиях испытания на трех опытных или промышленных сериях, охватывающих, 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.

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	IB
в) исключение несущественного внутрипроизводственного испытания	1, 2, 7	1, 2, 6	IA
г) исключение внутрипроизводственного испытания, которое может существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата			II
д) расширение одобренных внутрипроизводственных критериев приемлемости, которые 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

У с л о в и я

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации или внесения изменений II типа).

2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новая некавалифицированная примесь, изменение пределов содержания суммы примесей.

3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.

4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
6. Новый метод испытания не является биологическим/ иммунологическим/ иммунохимическим или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
7. Внутрипроизводственное испытание не затрагивает контроль критического параметра, например: количественное определение примеси (если только определенный растворитель однозначно не используется в производстве), любую критическую физическую характеристику (размер частиц, насыпную плотностью до и после уплотнения и т.д.), испытание на подлинность (в отсутствие подходящего альтернативного контроля), микробиологический контроль (если только он не требуется в отношении определенной лекарственной формы)

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых внутрипроизводственных испытаний и критериев приемлемости.
3. Подробное описание новой аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – три серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.
5. 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 могут быть остаточны данные сравнительной распадаемости.
6. Обоснование/оценка рисков, подтверждающие, что внутрипроизводственное испытание является несущественным или устарело.
7. Обоснование нового внутрипроизводственного испытания и критериев приемлемости.

Б.П. в) контроль качества вспомогательных веществ

Б.П.в.1 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости вспомогательного вещества	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) добавление в спецификацию нового параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IB
в) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 7	IA
г) изменение, выходящее за одобренные критерии приемлемости спецификации			II
д) исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата			II
е) добавление или замена (исключая биологический и иммунологический препарат) параметра спецификации и соответствующего ему метода испытаний из соображений безопасности или качества		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
ж) если на вспомогательное вещество отсутствует статья Государственной Фармакопеи РК, изменение в собственных данных спецификации на неофициальную фармакопею или фармакопею третьей страны		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Условия

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее

- проведенных экспертиз с целью анализа критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа).
- Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой неквалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
 - Любое изменение должно укладываться 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).
 - Изменение не касается генотоксичной примеси.

Документация

- Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
- Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
- Подробное описание любой 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) вспомогательного вещества по всем параметрам спецификации.
- 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.
- Обоснования непредставления результатов нового исследования биоэквивалентности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности.
- Обоснование/оценка рисков, подтверждающие то, что параметр является несущественным или устарел.
- Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

Б.П.в.2 Изменение аналитической методики для вспомогательного вещества	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) незначимые изменения одобренной аналитической методики	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена	5	1	IA
в) замена биологического/иммунологического/ иммунохимического метода испытаний или метода, в котором используется биологический реактив			II
г) прочие изменения аналитической методики (включая добавление или замену)		1, 2	IV

Условия

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

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).
2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытания эквивалентны. Данное требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.

Б.П.в.3 Изменение источника получения вспомогательного вещества или реактива с риском ТГЭ	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) из материала с риском ТГЭ на материал растительного или синтетического происхождения			
1. Для вспомогательных веществ или реактивов, не используемых в производстве биологической/иммунологической активной фармацевтической субстанции или биологического/иммунологического лекарственного препарата	1	1	IA
2. Для вспомогательных веществ или реактивов, используемых в производстве биологической/иммунологической активной фармацевтической субстанции или биологического/иммунологического лекарственного препарата		1, 2	IB
б) изменение или введение материала с риском ТГЭ или замена материала с риском ТГЭ на другой материал с риском ТГЭ, не имеющий сертификат соответствия по ТГЭ			II

Условия

1. Спецификации на выпуск и на конец срока годности вспомогательного вещества и лекарственного препарата не изменяются.

Документация

1. Декларация производителя или ДРУ материала, что они полностью растительного или синтетического происхождения.
2. Исследование эквивалентности материалов и влияние на производство готового материала, и влияние на характеристики (например, характеристики растворения) лекарственного препарата.

Б.П.в.4 Изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества (если описан в регистрационном досье) или нового вспомогательного вещества	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) несущественное изменение синтеза или получения нефармакопейного вспомогательного вещества или нового вспомогательного вещества	1, 2	1, 2, 3, 4	IB
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

Условия

1. Способ синтеза и спецификации идентичны и отсутствуют качественные и количественные изменения профиля примесей (исключая остаточные растворители, при условии того, что их контроль осуществляется в соответствии с предельным содержанием, указанным в документах РК) или физико-химических свойств.
2. Исключаются адьюванты.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
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

п р о ц е с с о в .

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.
4. Копия одобренной и новой (если применимо) спецификаций вспомогательного вещества.

Б.П. г) контроль качества лекарственного препарата

Б.П.г. 1 Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) ужесточение критериев приемлемости спецификации	1, 2, 3, 4	1, 2	ІВ
б) ужесточение критериев приемлемости спецификации лекарственных препаратов, подлежащих выпуску серий официальным контрольным органом	1, 2, 3, 4	1, 2	ІВ
в) добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытаний	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	ІВ
г) исключение несущественного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)	1, 2	1, 2, 6	ІА
д) изменение, выходящее за одобренные критерии приемлемости спецификаций			ІІ
е) исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество лекарственного препарата			ІІ
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	ІВ
з) обновление досье с целью соответствия положениям обновленной общей статьи Государственной Фармакопеи Республики Казахстан на лекарственный препарат (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	ІА
и) вводится статья Государственной Фармакопеи Республики Казахстан "Однородность дозирования" в целях замены текущего зарегистрированного метода либо статья Государственной Фармакопеи Республики Казахстан "Однородность массы", либо "Однородность содержимого"	1, 2, 10	1, 2, 4	ІА

У с л о в и я

1. Изменение не является следствием какого-либо обязательства, принятого по результатам ранее проведенных экспертиз с целью пересмотра критериев приемлемости спецификации (например, в ходе регистрации лекарственного препарата или внесении изменений II типа), если только обосновывающая

- документация не была ранее проверена и утверждена в рамках другой процедуры.
2. Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, например, новой невалифицированной примеси, изменения пределов содержания суммы примесей.
 3. Любое изменение должно укладываться в диапазон текущих одобренных критериев приемлемости.
 4. Аналитическая методика не изменяется или изменяется незначительно.
 5. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
 6. Новый метод испытания не является биологическим/ иммунологическим/ иммунохимическим или методом, в котором используется биологический реактив для биологической активной фармацевтической субстанции (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
 7. Изменение не затрагивает какие-либо примеси (включая генотоксичные) или растворение.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Предлагаемый контроль полностью соответствует таблице статьи Государственной Фармакопеи Республики Казахстан и не включает альтернативные предложения испытания однородности дозирования с помощью вариации массы или однородности содержания, если последние указаны в статье.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
3. Подробное описание любой новой аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).
4. Данные анализа двух промышленных серий (в отсутствие должных обоснований для биологических активных фармацевтических субстанций – три серии) лекарственного препарата по всем параметрам спецификации.
5. В соответствующих случаях данные теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата, по меньшей мере, одной опытно-промышленной серии, соответствующие текущей и предлагаемой спецификациям. В отношении лекарственных растительных препаратов достаточны данные сравнительной распадемости.
6. Обоснование/оценка рисков, подтверждающие, что параметр является незначимым.
7. Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

(*) Примечание

если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается "текущее издание", необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Государственной Фармакопеи 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	IB
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	IV
д) обновление аналитической методики в целях соответствия обновленной общей статье Государственной Фармакопеи 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

У с л о в и я

1. Согласно соответствующим документам проведены необходимые валидационные исследования, подтверждающие, что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.
2. Пределы содержания суммы примесей не изменились, новые не квалифицированные примеси не обнаружены.
3. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другой вид колонки или метод).
4. Новый метод испытания не является биологическим/иммунологическим/ иммунохимическим или методом, в котором используется биологический реактив (за исключением стандартных фармакопейных микробиологических методов).
5. Зарегистрированная аналитическая методика уже ссылается на общую статью Государственной Фармакопеи Республики Казахстан, а любые изменения являются незначимыми и требуют обновления технического досье.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая описание аналитической методологии, резюме данных валидации, пересмотренные спецификации на примеси (если применимо).
2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытания эквивалентны. Настоящее требование не применяется, если добавляется новая аналитическая методика.

(*) Примечание: если в досье зарегистрированного лекарственного препарата упоминается "текущее издание", необходимость в уведомлении уполномоченных органов об обновленной статье Государственной Фармакопеи 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	В и д процедуры
а) качественный и количественный состав			
1. Твердые лекарственные формы	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IV
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

У с л о в и я

1. Изменение затрагивает только один и тот же вид упаковки/контейнера (например, блистер на блистер).
2. По значимым свойствам предлагаемый упаковочный материал по меньшей мере эквивалентен одобренному.
3. 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, трехмесячного 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 будут укладываться в спецификации на конец срока годности, их необходимо немедленно представить уполномоченному органу наряду с предлагаемым планом действий.
4. Оставшая(ие)ся форма(ы) выпуска лекарственного препарата должна(ы) быть достаточна(ы) для выполнения рекомендаций по дозированию и продолжительности лечения, указанных в общей характеристике лекарственного препарата.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
2. Необходимые данные о новой упаковке (например, сравнительные данные по проницаемости, например, для O₂, CO₂, влаги и т.д.).
3. В соответствующих случаях необходимо представить подтверждение того, что взаимодействие между содержимым и упаковочным материалом не происходит (например, отсутствует перемещение компонентов предлагаемого материала в его содержимое, компоненты лекарственного препарата не переходят в упаковку), включая подтверждение того, что материал соответствует соответствующим фармакопейным требованиям или законодательству Республики Казахстан о пластических материалах и объектам, контактирующим с пищевыми продуктами.
4. 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; 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.
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 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 предлагаемыми планом действий.

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

7. В соответствующих случаях образцы нового контейнера/укупорки.

8. Декларация, что оставший(е)ся размер(ы) упаковки соответствует (ют) режиму дозирования и продолжительности лечения и достаточны для выполнения рекомендаций по дозированию, приведенных в общей характеристике лекарственного препарата.

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	IB
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

У с л о в и я

- 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).
- Изменение не является следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства.
- Любое изменение должно укладываться 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.

Д о к у м е н т а ц и я

- Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
- Сравнительная таблица текущих и предлагаемых спецификаций.
- Подробное описание новой аналитической методики и данные валидации (в соответствующих случаях).
- Данные анализа двух серий упаковочного материала по всем параметрам (показателям) спецификации.
- Обоснование/оценка рисков, подтверждающие, что параметр является незначимым.
- Обоснование нового параметра спецификации и критериев приемлемости.

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	IB
б) прочие изменения аналитической методики (включая замену или добавление)	1, 3, 4	1, 2	IB
в) исключение аналитической методики, если альтернативная ей методика уже одобрена	5	1	IA

У с л о в и я

- Согласно соответствующим документам, проведенная необходимая валидация, подтверждающая то,

что обновленная аналитическая методика, по меньшей мере, эквивалентна предыдущей.
 2. Метод анализа не изменился (например, изменение длины колонки или температуры, но не другая колонка или метод).
 3. Ни один новый метод испытания не основан на новой нестандартной методологии или стандартной методологии, используемой по-новому.
 4. Активная фармацевтическая субстанция/лекарственный препарат не являются биологическими/иммунологическими.
 5. Альтернативная аналитическая методика для параметра спецификации уже одобрена, при этом такая методика была включена не с помощью IA/-уведомления.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
 2. Сравнительные результаты валидации или, при наличии обоснования, сравнительные результаты анализа, подтверждающие то, что текущее и предлагаемое испытания 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	IV
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

Условия

1. Качественный и количественный состав первичной упаковки не изменился.
 2. Изменение не затрагивает ключевые показатели качества упаковочного материала, которые влияют на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.
 3. При изменении свободного пространства или отношения поверхности/объема 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, трехмесячного 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.

Документация

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая описание, подробный чертеж и состав материала контейнера или укупорки, а также пересмотр информации о лекарственном препарате.
 2. В соответствующих случаях образцы нового контейнера/укупорки.
 3. Проведены повторные валидационные исследования стерильных препаратов, подвергающихся терминальной стерилизации. В соответствующих случаях необходимо указать номера серий, использованных в валидационных исследованиях.
 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; 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.

Б.П.д.5 Изменение размера упаковки лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) изменение количества единиц лекарственной формы (например, таблеток, ампул и т.д.) в упаковке			
1. Изменение укладывается в одобренный диапазон размеров упаковок	1, 2	1, 3	IA
2. Изменение не укладывается в одобренный диапазон размеров упаковок		1, 2, 3	IB
б) изменение размера(ов) упаковки(ок)	3	1, 2	IA
в) изменение номинальной массы/номинального объема стерильных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) парентеральных лекарственных препаратов и биологических/иммунологических многодозных парентеральных лекарственных препаратов			II
г) изменение номинальной массы/номинального объема непарентеральных многодозных (или однодозных с частичным извлечением) лекарственных препаратов		1, 2, 3	IB
У с л о в и я			
1. Новый размер упаковки должен соответствовать режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.			
2. Материал первичной упаковки не изменяется.			
3. Оставшиеся формы выпуска позволяют выполнить рекомендации по дозированию и длительности лечения, указанные в общей характеристике лекарственного препарата.			
Д о к у м е н т а ц и я			
1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая пересмотр информации о лекарственном препарате.			
2. Обоснование, что новая/остающиеся размеры упаковок соответствуют режиму дозирования и продолжительности лечения, указанным в общей характеристике лекарственного препарата.			
3. Декларация, что, если ожидается влияние на стабильность, согласно соответствующим установленным требованиям будут начаты исследования стабильности. Данные необходимо представить (с предлагаемым планом действий), лишь если они не укладываются в спецификации.			
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	В и д процедуры
а) изменение, затрагивающее информацию о лекарственном препарате	1	1	IB
б) изменение, не затрагивающее информацию о лекарственном препарате	1	1	IA
У с л о в и я			
1. Изменение не затрагивает части упаковочного материала, которые влияют на доставку, применение, безопасность или стабильность лекарственного препарата.			

<p>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) 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	В и д процедуры
а) исключение поставщика	1	1	IA
б) замена или добавление поставщика	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IB
в) любое изменение поставщиков спейсеров дозированных ингаляторов			II
<p>У с л о в и я</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>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) 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	В и д процедуры
	1	1,2	IA
<p>У с л о в и я</p> <p>1. Качественный и количественный состав компонентов упаковки/изделия и спецификации эскиза не изменяются.</p>			
<p>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.</p> <p>2. Макеты упаковок в старом дизайне.</p>			

Б.П. е) стабильность

Б.П.е.1 Изменение срока годности или условий хранения лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
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	IB
2. После первого вскрытия (подтвержденное данными в реальном времени)		1, 2, 3	IB
3. После разведения или восстановления (подтвержденное данными в реальном времени)		1, 2, 3	IB
4. Увеличение срока годности путем экстраполяции данных по стабильности, не 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	IV
У с л о в и я			
1. Изменение не должно быть следствием непредвиденных ситуаций, возникших в ходе производства, или изменения стабильности.			
2. Изменения не приводят к расширению критериев приемлемости испытываемых параметров, исключению параметра стабильности или снижению частоты испытаний.			
Д о к у м е н т а ц и я			
1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье. Она должна содержать результаты соответствующих исследований стабильности в реальном времени (охватывающих заявленный срок хранения), проведенных согласно соответствующим документам РК, на трех 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.П. ж) проектное поле и протокол пострегистрационных изменений

Б.П.ж.1 Введение нового проектного поля или расширение одобренного проектного поля лекарственного препарата (за исключением биологического), затрагивающее:	Условия	Требуемая документация	В и д 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
Д о к у м е н т а ц и я			
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.			

2. Описание проектного поля в табличном виде, включая переменные (свойства материалов и параметры процесса производства) и их предлагаемые диапазоны.			
3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.			
Б.П.ж.2 Введение пострегистрационного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
		1, 2, 3	II
<p>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Подробное описание предлагаемого изменения.</p> <p>2. Протокол управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат.</p> <p>3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.</p>			
Б.П.ж. 3 Исключение утвержденного протокола управления изменениями, затрагивающими лекарственный препарат	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
	1	1	IA
<p>У с л о в и я</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>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Обоснование предлагаемого исключения.</p> <p>2. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.</p>			
Б.П.ж.4 Изменения утвержденного протокола управления изменениями	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
а) значимые изменения протокола управления изменениями			II
б) незначимые изменения протокола управления изменениями, которые не изменяют стратегию, описанную в протоколе		1	IV
<p>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Декларация, что любое изменение должно укладываться в диапазон действующих утвержденных критериев приемлемости. Помимо этого, декларация, что в отношении биологических/иммунологических лекарственных препаратов не требуется оценка сопоставимости.</p>			
Б.П.ж. 5 Реализация изменений, предусмотренных утвержденным протоколом управления изменениями	Условия	Требуемая документация	В и д 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	IV
в) реализация изменения биологического/ иммунологического лекарственного препарата		1, 2, 3, 4, 5	IV
<p>У с л о в и я</p> <p>1. Предложенное изменение осуществлено в полном соответствии с утвержденным протоколом управления изменениями, требующим немедленного уведомления после его реализации.</p>			
<p>Д о к у м е н т а ц и я</p> <p>1. Ссылка на утвержденный протокол управления изменениями.</p> <p>2. Декларация, что изменение соответствует утвержденному протоколу управления изменениями и результаты исследования удовлетворяют критериям приемлемости, оговоренным 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>			

4. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье.
5. Копия утвержденных спецификаций на лекарственный препарат.

Б.П. 3 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	В и д 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	IV
Д о к у м е н т а ц и я			
1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) досье, включая введение новых исследований, направленных на изучение способности производственных этапов инактивировать/элиминировать посторонние агенты.			
2. Обоснование того, что исследования не изменяют оценку рисков.			
3. Поправка к информации о лекарственном препарате (если применимо).			

Б.П.3 Сертификат соответствия Европейской Фармакопее (СЕР) (при наличии)/ТГЭ/

СТАТЬИ

Б.П.3.1 Подача нового или обновленного сертификата соответствия Европейской Фармакопее или исключение сертификата соответствия Европейской Фармакопее	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры
На фармацевтическую субстанцию на исходный материал/реактив/промежуточный продукт, используемый в процессе 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	IV
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	IV
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	IV

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	IV
3. Обновленный сертификат от ранее одобренного производителя	7	1, 2, 3, 4, 5	IV
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

У с л о в и я

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

Д о к у м е н т а ц и я

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 ф о р м ы з а я в л е н и я .
3. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) 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 активной фармацевтической субстанции/вспомогательного вещества. Для каждого такого рода материала необходимо представить следующие сведения: название производителя; вид животных и ткани, из которых получен материал; страна происхождения животных и его использование.
5. В отношении активной фармацевтической субстанции: декларация уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении, использующего активную фармацевтическую субстанцию в качестве исходного материала, и уполномоченного лица каждого лицензированного производителя, указанного в заявлении в качестве ответственного за выпуск серий. В декларациях

необходимо указать, что производитель(и) активной фармацевтической субстанции, указанный(е) в заявлении, осуществляет(ют) свою деятельность в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики 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	В и д процедуры
а) Изменение спецификации(й) ранее нефармакопейной субстанции в целях соответствия Государственной Фармакопее Республики Казахстан			
1. Активной фармацевтической субстанции	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IV
2. Вспомогательного вещества/исходного материала активного фармацевтической субстанции	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IV
б) изменения в целях соответствия обновленной соответствующей статье Государственной Фармакопее Республики Казахстан	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IV
в) изменение спецификаций с Государственной Фармакопее Республики Казахстан	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IV

У с л о в и я

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

Д о к у м е н т а ц и я

1. Поправка к соответствующему(им) разделу(ам) 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 Внесение изменений в регистрационное досье, обусловленное иными регуляторными процедурами

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)	Условия	Требуемая документация	В и д процедуры

а) первое включение нового МФВА			II
б) включение обновленного/исправленного МФВА: изменения влияют на свойства лекарственного препарата		1, 2, 3, 4	IV
в) включение обновленного/исправленного МФВА: изменения не влияют на свойства лекарственного препарата		1, 2, 3, 4	IA

Условия

Документация

1. Декларация, что сертификат МФВА и экспертный отчет полностью применимы к зарегистрированному лекарственному препарату, держатель МФВА представил ДРУ (если ДРУ 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 продукто-специфических 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 следует четко перечислить все прочие МФВА, на которые ссылается лекарственный препарат, даже если они не являются предметом заявления.

В. Изменение безопасности, эффективности и фармаконадзора

В.1 Лекарственные препараты для медицинского применения

В.1.1 Изменение общей характеристики лекарственного препарата, маркировки воспроизведенного/гибридного/биоаналогичного лекарственного препарата после оценки того же изменения референтного лекарственного препарата	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) реализация изменения(й), в отношении которого(ых) от держателя регистрационного удостоверения не требуется представлять новые дополнительные данные		1, 2	IV
б) реализация изменения(й), требующих представления ДРУ новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения (например, сопоставимость)			II

Документация

1. Приложение к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: запрос национального уполномоченного органа (если применимо).

2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш)).

В.1.2 Изменение(я) общей характеристики лекарственного препарата, маркировки лекарственного препарата для медицинского применения, направленное(ые) на реализацию результата процедуры, затрагивающей ПООБ или пострегистрационное исследование безопасности	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры

а) внесение формулировки, согласованной уполномоченным органом	1	1	IV
б) внесение изменений, требующих представления ДРУ новых дополнительных данных, обосновывающих такие изменения	2	2, 3, 4	II
У с л о в и я 1. Изменение реализует формулировку, затребованную уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы. 2. Безопасность применения препарата должна сохраняться и подтверждаться данными клинических исследований, клинической безопасности. Должны быть представлены их подтверждения.			
Д о к у м е н т а ц и я 1. Приложение к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соглашение/оценку уполномоченного органа. 2. Объяснения причины добавления нового/новых предостережения (ий) побочных действий и заявление того, что безопасность применения препарата сохраняется. 3. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная краткая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш)). 4. Периодически обновляемый отчет по безопасности (ПООБ) или пострегистрационные исследования безопасности, отражающие вносимые изменения.			
В.1.3 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.1.13. В таких случаях изменение общей характеристики лекарственного препарата, маркировки попадает под сферу применения изменения В.1.13.		
В.1.4 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	IV
б) иные причины изменения условий отпуска	1	2, 3, 4, 5	II
У с л о в и я 1. Безопасность применения препарата должна сохраняться			
Д о к у м е н т а ц и я 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. Объяснение 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.1.5 Изменение(я) показания(й) 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	IV

У с л о в и я

1. Безопасность применения препарата должна сохраняться и подтверждаться данными ретроспективных исследований, клинической безопасности и качества.
2. Безопасность применения препарата должна сохраняться и подтверждаться данными клинических исследований, клинической безопасности. Должны быть представлены их подтверждения.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Объяснение причины удаления или добавления показания и заявление того, что безопасность применения продукта сохраняется.
2. Обновленная общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш).
3. Данные клинических исследований, пострегистрационных исследований; данные фармаконадзора.

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.1.1 и В.1.2 соответственно.		
------------	---	--	--

В.1.6 Исключение:	Условия	Требуемая документация	Процедура
а) лекарственной формы		1, 2	IV
б) дозировки		1, 2	IV

Д о к у м е н т а ц и я

1. Декларация, что оставшая(ие)ся форма(ы) выпуска достаточна(ы) для выполнения рекомендаций по дозированию и длительности лечения, описанных в общей характеристике лекарственного препарата.
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

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

В.1.7 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 МФСФ		1, 2	IV

Д о к у м е н т а ц и я

1. Резюме системы фармаконадзора или обновление значимых элементов (соответственно):

подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное 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. Контактная информация квалифицированного лица по фармаконадзору РК, в которых располагается квалифицированное лицо по фармаконадзору и выполняет свои задачи

М е с т о р а с п о л о ж е н и е М Ф С Ф

2. Номер МФСФ (при наличии)

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 (далее – Реестр РК) (без необходимости внесения изменений). Если держатель регистрационного удостоверения прибегает к возможности обновления упомянутой выше информации посредством Реестра РК, он должен указать в регистрационном досье, что обновленная информация этих данных включена в Реестр РК.

В.1.8 Изменение существующей системы фармаконадзора согласно подробному описанию системы фармаконадзора (далее – ПОСФ)	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
а) изменение квалифицированного лица по фармаконадзору и (или) контактной информации, и (или) процедуры резервирования	1	1	IB
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	IB
в) иные изменения ПОСФ, не влияющие на функционирование системы фармаконадзора (например, изменение местоположения главного хранилища/архива, административные изменения)	1	1	IB
г) внесение изменений в ПОСФ по результатам экспертизы ПОСФ другого лекарственного препарата того же ДРУ	4	1, 2	IB

У с л о в и я

- Сама система фармаконадзора не изменяется.
- Система базы данных прошла валидацию (если применимо).
- Перенос данных из других систем баз данных валидирован (если применимо).
- Те же изменения в ПОСФ введены для всех лекарственных препаратов того же ДРУ (одинаковая окончательная версия ПОСФ).

Д о к у м е н т а ц и я

1. Последняя версия ПОСФ и, если применимо, последняя версия препарат-специфичного дополнения. Они должны в отношении изменения квалифицированного лица по фармаконадзору включать а) краткую биографию нового квалифицированного лица по фармаконадзору, б) новое положение держателя и квалифицированного лица по фармаконадзору об их способности и путях уведомления о нежелательных реакциях, подписанное новым квалифицированным лицом по фармаконадзору и держателем, и отражающее остальные вытекающие изменения, например, в организационной схеме. Если квалифицированное лицо по фармаконадзору и (или) контактная информация квалифицированного лица по фармаконадзору изначально не были включены в ПОСФ или ПОСФ не существует, подача пересмотренного ПОСФ не требуется, необходимо представить только форму заявления.

2. Ссылка на заявление/процедуру и лекарственный препарат, в отношении которого изменения были одобрены.

В.І. 9 Изменение частоты и (или) даты подачи периодического отчета по безопасности (ПООБ) лекарственных препаратов для медицинского применения	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
	1	1, 2	ІВ

У с л о в и я

1. Изменение частоты и (или) даты подачи ПООБ согласовано национальным уполномоченным органом.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Приложение к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соглашение у п о л н о м о ч е н н о г о о р г а н а .

2. Пересмотренная частота и (или) дата подачи ПООБ.

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	ІВ
б) реализация изменений, требующих представления ДРУ новых дополнительных данных, нуждающихся в экспертизе уполномоченным органом (*)			ІІ

У с л о в и я

1. Изменение реализует действие, затребованное уполномоченным органом, и не требует подачи дополнительных сведений и (или) дальнейшей экспертизы.

Д о к у м е н т а ц и я

1. Приложение к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на соответствующее решение уполномоченного органа.

2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате.

Примечание	это изменение охватывает лишь ситуацию, в которой вводимое изменение затрагивает исключительно условия и (или) обязательства регистрации, включая план управления рисками и условия и (или) обязательства регистраций при исключительных обстоятельствах и условной регистрации		
------------	---	--	--

(*)	введение плана управления рисками, затребованное уполномоченным органом, всегда требует существенной экспертизы		
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	ІВ
У с л о в и я			
1. Лекарственный препарат включен или исключен из перечня лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу (соответственно).			
Д о к у м е н т а ц и я			
1. Приложение к сопроводительному письму заявления о внесении изменений: ссылка на перечень лекарственных препаратов, подлежащих дополнительному мониторингу.			
2. Пересмотренная информация о лекарственном препарате (обновленная общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш).			
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, включающих подачу исследований уполномоченному органу (*)	Условия	Требуемая документация	Вид процедуры
			ІІ
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 ІВ типа по умолчанию в соответствии с любым другим разделом настоящего Дополнения.		

Примечание:

При внесении изменений в регистрационное досье типа ІІ:

- по пунктам В.І представляется перечень документов частей І, ІІ перечня (обновленные разделы І А7 – документ, подтверждающий качество активного вещества (сертификат анализа 3 серий активной фармацевтической субстанции от производителя, сертификат анализа субстанции от производителя, сертификат соответствия монографии Европейской Фармакопеи, протокол анализа, аналитический паспорт, данные по изучению стабильности готового продукта при долгосрочных и ускоренных условиях изучения стабильности с использованием заявляемой субстанции за период

как минимум 6 месяцев) и II С 1 – активная субстанция в соответствии с вносимыми изменениями).

- по пунктам Б.II представляется перечень документов частей I (обновленный раздел I А8 – документ, подтверждающий качество готового продукта 3 промышленных серий (сертификат анализа, протокол анализа), одна серия которого совпадает с серией образца лекарственного средства, поданного на регистрацию в соответствии с вносимыми изменениями) и II перечня.

Приложение 7
к Правилам временной
государственной регистрации
вакцин против коронавируса
COVID-19
Форма

Сноска. Правила дополнены приложением 7 в соответствии с постановлением Правительства РК от 15.04.2021 № 244.

Заключение о внесении изменений в регистрационное досье вакцины

1. Экспертная комиссия сообщает результаты экспертизы на безопасность, качество и эффективность вакцины для целей временной государственной регистрации в Республике Казахстан:

Номер и дата заявки
Торговое наименование вакцины (с указанием лекарственной формы, дозировки, концентрации и объема заполнения, количества доз в упаковке – для лекарственного препарата)
Организация-производитель, страна-производитель, держатель временного регистрационного удостоверения
Тип вносимых изменений
Заключение экспертной комиссии (положительное или отрицательное)

2. Заключение (положительное): материалы и документы регистрационного досье на вакцину, представленные для внесения изменений в регистрационное досье, соответствуют требованиям Правил временной государственной регистрации вакцин против коронавируса COVID-19, (далее – Правила).

Вносимые изменения могут быть зарегистрированы.

Заключение (отрицательное): материалы и документы регистрационного досье на вакцину, представленные для внесения изменений в регистрационное досье, не соответствуют установленным требованиям Правил.

Вносимые изменения не могут быть зарегистрированы.

Руководитель экспертной комиссии

подпись

Ф.И.О. (при наличии)

Члены экспертной комиссии

подпись

Ф.И.О. (при наличии)

подпись

Ф.И.О. (при наличии)

подпись

Ф.И.О. (при наличии)

© 2012. РГП на ПХВ «Институт законодательства и правовой информации Республики Казахстан»
Министерства юстиции Республики Казахстан